



FIBRILLATION AURICULAIRE

Prévention des évènements thromboemboliques

MARS 2014

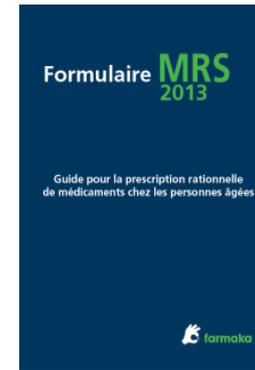
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam

Lic. Baitar Abdelbari
Ph. Goyen Josée
Ph. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Ph. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Ph. Wouters Sofie
Ph. De Milt Hanne

Revue systématique de la littérature scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS Formul R/ info

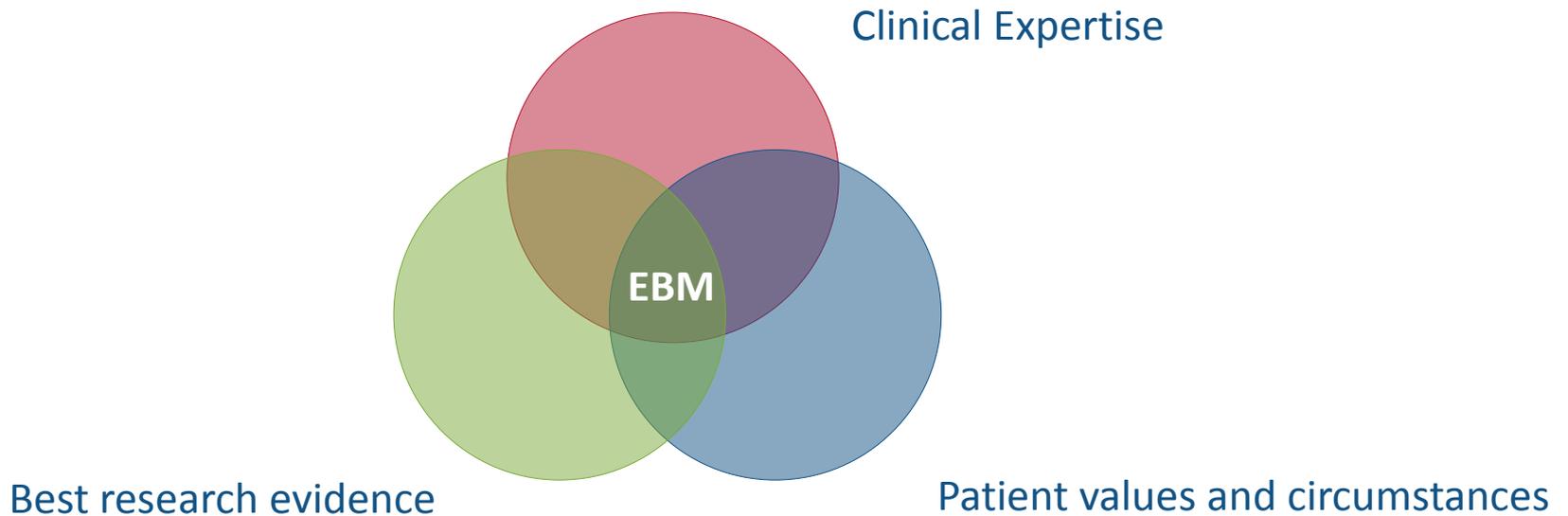


Fiche de Transparence CBIP



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Introduction

Choix

- Demande des généralistes
- Nouveaux anticoagulants (NACO) sur le marché

Contenu

- Prévention des évènements thromboemboliques
- Pas le traitement du trouble du rythme

But

- Balance bénéfiques / risques
- Interactivité

- Réunion de consensus 'La prise en charge médicamenteuse efficace en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins' (INAMI 2012), incluant
 - les guides de pratique internationaux validés (et publiés dans les 5 dernières années)
 - les RCTs
 - les études d'observation de grande ampleur
- Mise à jour de cette recherche pour les guides de pratique et les RCTs (novembre 2013)
- Base de données de la revue Minerva concernant les études avec les nouveaux anticoagulants oraux (novembre 2013)
- Presse ISDB, principalement la Revue Prescrire et le CBIP (novembre 2013)

Table des matières

Qui traiter par anticoagulant ?

Risque hémorragique sous anticoagulant

AVK ou NACO ?

Efficacité /sécurité – NACO vs warfarine

Contre-indications et interactions

Au quotidien

Autres considérations

Recommandations récentes

Suivi

Pour conclure

Annexe

Qui traiter par anticoagulant oral (ACO)?

CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : traitement recommandé

CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc = 1 : traitement à envisager

CHADS₂

Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes	1
Stroke (AVC/AIT)	2
Score maximum	6

CHA₂DS₂-VASc

Congestive heart failure or left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes	1
Stroke (AVC/AIT/Thromboembolie)	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Sex category - Female	1
Score maximum	9

RECOMMAN-
DATIONS

REUNION de
CONSENSUS

INITIER R/

Si CHA₂DS₂-VASc = 1 en raison de l'âge ou du sexe :
traitement non-indiqué

Risque hémorragique sous anticoagulant

Risque thromboembolique élevé → risque hémorragique élevé sous ACO

- Importance du suivi du patient, surtout pendant les 30 premiers jours
- Prise en charge des facteurs de risque modifiables (hypertension, ...)

RISQUE DE
CHUTE

HAS-BLED

Hypertension	1
Abnormal renal and liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INRs	1
Elderly (> 65 years)	1
Drugs or alcohol	1 or 2
Score maximum	9

Score ≥ 3 = risque élevé

Pas une contre-indication absolue à un traitement anticoagulant

Prudence, suivi régulier

AVK ou NACO ?

Effacité /sécurité – Nouveaux anticoagulants oraux (NACO) vs warfarine

Contre-indications et interactions

Au quotidien

Autres considérations

Recommandations récentes

Efficacité /sécurité – NACO vs warfarine (INR 2-3)

	Dabigatran		Rivaroxaban 1x15-20mg/j	Apixaban 2x2,5-5mg/j
	2x110mg/j	2x150mg/j		
AVC ou embolie systémique	Non-inférieur	Supérieur	Non-inférieur	Supérieur
Hémorragie majeure et/ou cliniquement pertinente	↘	NS	NS	↘
AVC ischémique +/- non-spécifié	NS	↘	NS	NS
AVC hémorragique	↘	↘	↘	↘
Hémorragie intracrânienne	↘	↘	↘	↘
Décès de toute cause	NS	NS	NS	↘
Hémorragie digestive	NS	↗	↗	NS
Infarctus du myocarde	NS	↗	NS	NS

- Etudes de qualité modérée
- Différences entre les sujets inclus entre études
- Peu de données de sécurité à long terme
- Peu de données chez des patients polyopathologiques/polymédiqués

DETAILS

NON-
INFERIORITE

Contre-indications et interactions

Certaines interactions → CI ou une non recommandation d'emploi

DETAILS AVK

DETAILS NACO

		AVK	NACO
Contre-indications		Lésion hémorragique actuelle ou récente Lésion ou affection à risque d'hémorragie majeure Insuffisance rénale ou hépatique sévère Hypertension artérielle sévère	
			FA valvulaire*
Interactions	Pharmacodynamiques	Médicaments augmentant le risque hémorragique (AAS, AINS, thiéno-pyridines, ...)	
	Pharmacocinétiques	Interactions nombreuses, dont alimentaires Voir CBIP - Répertoire www.cbip.be Point 2.1.2.2.	<div style="background-color: #f08080; padding: 2px;">↗ risque hémorragique sous</div> Amiodarone, vérapamil, diltiazem Clarithromycine Itra-, kéto-, posa-, voriconazole (syst.) Inhibiteurs de la protéase du VIH
			<div style="background-color: #f08080; padding: 2px;">↗ risque ischémique sous</div> Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital Millepertuis

CBIP

*Prothèse valvulaire cardiaque ou maladie valvulaire modérée à sévère (surtout sténose mitrale)

Au quotidien...

Importance de l'observance !

	AVK	NACO
Adaptation de dose	Fonction INR	Si insuffisance rénale Surtout si dabigatran
Suivi de l'anticoagulation	INR <ul style="list-style-type: none">• Avantages : contrôle<ul style="list-style-type: none">• degré d'anticoagulation• observance• interactions• Inconvénients : contrainte	Pas de contrôle biologique possible (en première ligne) de <ul style="list-style-type: none">• degré d'anticoagulation• observance• interactions
Temps de demi-vie	Warfarine et phenprocoumone: long Acénocoumarol : court	Court Inconvénient si mauvaise observance Avantage si urgence
Antidote	Disponible	Non-disponible

Ne pas ouvrir les gélules de dabigatran !

Autres considérations

- Recul d'utilisation chez des patients polypathologiques/polymédiqués
- Recul d'utilisation en médecine générale
- Expérience personnelle du médecin
- Préférence du patient
- Coût (suivi INR, médicament)

Stabilisé sous AVK:

pas de raison passer à un NACO

Mauvaise observance sous AVK:

pas forcément une raison de passer à un NACO

Recommandations récentes

La plupart des recommandations pour la 1^{ère} ligne : préférence AVK

DETAILS

	Choix
Réunion de Consensus 2012	Warfarine Si stabilisé sous AVK: pas d'indication de passer à un NACO NACO = alternative à la warfarine si contrôle INR impossible
SIGN 2013	Warfarine ou NACO Warfarine = 1 ^{er} choix parmi les AVK Si NACO envisagé: tenir compte de leurs inconvénients/lacunes
NHG 2013	AVK Envisager NACO si toutes les conditions suivantes sont réunies: <80 ans, peu de comorbidités, GFR > 50 ml/min, bonne observance
ESC 2012	AVK ou NACO Plutôt en faveur des NACO

Primordial, quel que soit l'anticoagulant choisi

- Anamnèse
 - Observance
 - Effets indésirables
 - Interactions potentielles
- Clinique
 - Tension artérielle
 - Hydratation
 - Signes de saignement
 - Facteurs de risque de saignement
- Labo
 - INR (AVK) : 2-3
 - Fonction hépatique
 - Fonction rénale

Fonction rénale

Avant initiation de tout anticoagulant

NACO

- min 1x/an
- plus fréquemment si (suspicion d') altération de la fonction rénale

DETAILS
SECU AVK

DETAILS
SECU NACO

Pour conclure

- CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : traitement recommandé
 - CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc = 1 : traitement à envisager
 - Risque thromboembolique élevé → risque hémorragique élevé sous anticoagulant oral
 - Evaluer le risque de saignement et prendre en charge les facteurs de risque modifiables (HTA, ...)
-
- AVK et NACO : les deux catégories ont des avantages et des inconvénients
 - Stabilisé sous AVK: pas de raison de passer à un NACO
 - Mauvaise observance sous AVK: pas forcément une raison de passer à un NACO
-
- Importance d'une bonne observance ! également/surtout avec les NACO, en raison de
 - temps de demi-vie court
 - pas de contrôle biologique possible de l'inhibition de la coagulation

Suivi du **patient**, quel que soit l'anticoagulant !



Annexe

Annexe – Table des matières

AVK	NACO	AAS	Recommandations
Caractéristiques	Caractéristiques	Etudes & Recommandations	Recommandations récentes
Sécurité - Général	Etudes vs warfarine	AAS + clopidogrel vs warfarine	Réunion de Consensus
Interactions	Résultats	AAS + clopidogrel vs AAS	
Acénocoumarol	Sécurité - Général		Divers
Arrêt temporaire	Dabigatran		Risque de chute
	Rivaroxaban		Commencer R/
	Apixaban		Non-infériorité
	Arrêt temporaire		
	Remboursement		
			Références

Recommandations récentes

	Indication traitement antithrombotique	Choix
Réunion de Consensus 2012	<p>CHADS₂ ≥ 2 ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : ACO impératif</p> <p>CHADS₂ = 1 ou CHA₂DS₂-VASc = 1 : ACO recommandé</p> <p>CHADS₂ = 0 ou CHA₂DS₂-VASc = 0 : AAS ou pas de traitement, au cas par cas</p> <p style="text-align: right;">DETAILS</p>	<p>Warfarine</p> <p>Si stabilisé sous AVK: pas d'indication de passer à un NACO</p> <p>NACO = alternative à la warfarine si contrôle INR impossible</p>
SIGN 2013	<p>CHA₂DS₂-VASc = 1 : ACO doit être envisagé</p> <p><65 ans et lone FA (y compris femme) : pas de traitement</p>	<p>Warfarine ou NACO</p> <p>Warfarine = 1^{er} choix parmi les AVK</p> <p>Si NACO envisagé: tenir compte de leurs inconvénients/lacunes</p>
NHG 2013	<p>CHA₂DS₂-VASc ≥ 2: ACO recommandé</p> <p>homme 65 à 75 ans sans comorbidité CV (CHA₂DS₂-VASc=1) : traitement non-indiqué</p>	<p>AVK</p> <p>Envisager NACO si toutes les conditions suivantes sont réunies: <80 ans, peu de comorbidité, GFR > 50 ml/min, bonne observance</p>
ESC 2012	<p>CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : ACO recommandé</p> <p>CHA₂DS₂-VASc = 1 : ACO doit être envisagé</p> <p><65 ans et lone FA (y compris femme) : pas de traitement</p> <p>CHA₂DS₂-VASc = 0 : pas de traitement</p>	<p>AVK ou NACO recommandés</p> <p>Plutôt en faveur des NACO</p>



Réunion de consensus – INAMI 2012 – FA et AVC

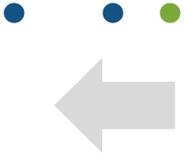
QUI ?

Conclusion / Réponse du jury	Recommandation
Si CHADS₂ ≥ 2 ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 : anticoagulation orale impérative Si CHADS₂ = 1 ou CHA₂DS₂-VASc = 1 : anticoagulation orale recommandée <ul style="list-style-type: none">• Warfarine = 1^{er} choix (efficace, effets indésirables bien connus)• Acénocoumarol et phenprocoumone : utilisées depuis de nombreuses années, manque d'études• Dabigatran, rivaroxaban, apixaban = alternative si le contrôle de l'INR s'avère impossible Si les ACO ne peuvent pas être utilisés → AAS (75-325 mg/jour ou 125 mg/2 jours) AAS + clopidogrel : non-recommandée	FORTE FORTE FORTE FORTE FAIBLE
Si CHADS₂ = 0 ou CHA₂DS₂-VASc = 0, en fonction du profil du patient <ul style="list-style-type: none">• AAS ou pas de traitement• Pas d'indication pour les ACO ou antiagrégants	
Si bien stabilisé sous warfarine, pas d'indication de passer à un NACO	FORTE

AVK – Caractéristiques

	Acénocoumarol (Sintrom®)	Phenprocoumone (Marcoumar®)	Warfarine (Marevan®)
Temps de demi-vie	8 à 11 heures	140 160 heures (CBIP) 4 à 7 jours (RCP)	Moyenne 40heures (20 à 60 heures)
Fin d'activité après la dernière prise	2 jours	7-14 jours	3-5 jours

AVK – Sécurité



	Acénocoumarol	Phénprocoumone	Warfarine
Fonction rénale	<p>Contrôle médical strict si affections rénales pouvant diminuer la liaison protéinique de l'acénocoumarol</p> <p>Maladie rénale grave : CI</p>	<p>IR grave : CI</p>	<p>Contrôle INR plus fréquent recommandé (augmentation possible de l'INR) si IR modérée à sévère</p> <p>IR grave : CI</p>
Fonction hépatique	<p>Prudence si atteinte de la fonction hépatique</p> <p>Maladie hépatique grave : CI</p>	<p>Surveillance très étroite si IH ou > 75 ans (souvent un certain degré d'IH)</p> <p>Contrôler étroitement la fonction hépatique (risque d'hépatite, avec ou sans ictère)</p> <p>IH grave : CI</p>	<p>Dose initiale et d'entretien plus faibles si IH</p> <p>Surveillance INR accrue si affections hépatiques (hépatite, ictère obstructif)</p> <p>Affection hépatique grave : CI</p>
Interactions pharmacocinétiques	<p>Surtout CYP 2C9 Aussi 1A2 et 2C19</p>	<p>Surtout CYP 2C9 Aussi 3A4/5</p>	<p>Surtout CYP 2C9 Aussi 1A2, 2C19 et 3A4/5</p>

AVK – Interactions (surtout warfarine)



Antiarythmiques

↑: amiodarone, propafénone
↑?: disopyramide, quinidine

Troubles vasculaires

↑?: pentoxifylline, piracétam

Hypolipémiants

↑: fibrates, fluvastatine, rosuvastatine
↑?: autres statines, ezétimibe, acides gras oméga-3

↓: colestipol, colestyramine

Médicaments de l'hypertension pulmonaire

↓: bosentan

Antiagrégants

↑: acide acétylsalicylique et autres antiagrégants

Pathologie gastrique et duodénale

↑: cimétidine

Antiémétiques

↓: aprépitant

Asthme et BPCO

↑: zafirlukast

Pathologie thyroïdienne

↑: hormones thyroïdiennes

↓?: antithyroïdiens

Hormones sexuelles

↑: androgènes, bicalutamide, danazol, flutamide, nandrolone, tamoxifène, torémifène

Corticostéroïdes

↑: corticostéroïdes

Gynéco-obstétrique

↑: tibolone

Système urogénital

↑?: sildénafil

Analgésiques-antipyrétiques

↑?: paracétamol

↑: acide acétylsalicylique

Analgésiques morphiniques

↑?: tramadol

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

↑: AINS (y compris les AINS COX-2-sélectifs), phénylbutazone

Arthrite chronique

↑: léflunomide

Goutte

↑: colchicine

↑?: allopurinol

Arthrose

↑?: glucosamine

Ostéoporose et maladie de Paget

↓?: raloxifène

Antidépresseurs

↑: fluoxétine, fluvoxamine

↑?: autres ISRS

↓: millepertuis

Médicaments dans le cadre de la dépendance

↑: disulfirame

Antiépileptiques

↓: carbamazépine, phénobarbital, primidone

↑ ou ↓: phénytoïne

Médicaments de la maladie d'Alzheimer

↑?: Ginkgo biloba

Antibactériens

↑: céfamandole, céfazoline, ceftriaxone, co-trimoxazole

↓: rifampicine

Antimycosiques

↑: dérivés azoliques

Antiparasitaires

↑: imidazoles

Antiviraux

↓: névirapine

↑↓?: inhibiteurs des protéases

Immunomodulateurs

↓: azathioprine

↑?: interférons

Médicaments antitumoraux

↑↓?: antitumoraux divers

↑: capécitabine, 5-fluorouracil

↓: mercaptopurine

Vitamines

↑?: vitamine E

↓: vitamine K

Médicaments divers

↓?: orlistat

Divers

↑: consommation massive d'alcool

↓?: consommation chronique d'alcool

↓: nourriture riche en vitamine K

Acénocoumarol – Sécurité

Effets ind.	<ul style="list-style-type: none">• Risque hémorragique
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Contrôle médical strict si situations ou maladies qui peuvent diminuer la liaison protéinique de l'acénocoumarol : p. ex. en cas de thyrotoxicose, de tumeurs, d'affections rénales, d'infections et d'inflammation• Prudence si atteinte de la fonction hépatique• Affections influençant la résorption gastro-intestinale• Insuffisance cardiaque grave (variabilité de la congestion hépatique)• Vigilance si patients âgés ou alcooliques chroniques• Non-recommandé si héparine, inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, dose intraveineuse élevée de méthylprednisolone• INR plus fréquents si AINS pour une durée prolongée• Limiter la consommation d'alcool, surtout si atteinte de la fonction hépatique
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Patients incapables de collaborer et qui sont incontrôlables (p. ex. alcooliques, affections psychiatriques)• Situations pathologiques où le risque d'hémorragie est plus important que l'avantage clinique possible, p. ex.:<ul style="list-style-type: none">• diathèse hémorragique et/ou dyscrasie sanguine hémorragique• peu avant ou peu après des interventions chirurgicales au niveau du système nerveux central et des yeux, ou des interventions chirurgicales traumatisantes avec exposition tissulaire importante• ulcère gastrique ou hémorragie au niveau du tractus gastro-intestinal, du tractus uro-génital et du système respiratoire; hémorragies cérébrovasculaires; péricardite et épanchement péricardique et endocardite infectieuse• hypertension grave; maladie hépatique ou rénale grave;• activité fibrinolytique accrue, telle qu'on en observe après intervention chirurgicale au niveau des poumons, de la prostate, de l'utérus, etc.
Interactions	<ul style="list-style-type: none">• ↗ effet anticoagulant de l'acénocoumarol<ul style="list-style-type: none">• allopurinol, stéroïdes anabolisants, androgènes, anti-arythmiques (p. ex. amiodarone, quinidine), antibiotiques (p. ex. érythromycine, tétracyclines, néomycine, chloramphénicol, amoxicilline et céphalosporines de deuxième et troisième génération), fibrates, disulfiram, glucagon, cimétidine, dérivés de l'imidazole (p. ex. métronidazole et, même lorsqu'il est administré localement, miconazole), fluoroquinolones (p.ex. ofloxacine, péfloxacine, norfloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine), paracétamol, ISRS's (p.ex. citalopram, fluoxétine, sertraline), statines (p.ex. fluvastatine, atorvastatine, simvastatine), sulfamides y compris les co-trimoxazoles, sulfonilurées telles que tolbutamide et chlorpropamide, hormones thyroïdiennes, interféron alpha 2b, tamoxifen et tramadol.• Les corticostéroïdes (p.ex. méthylprednisolone, prednisone) ont également été rapportés pour diminuer l'effet anticoagulant des dérivés coumariniques• inhibiteurs du CYP2C9• ↘ effet anticoagulant de l'acénocoumarol<ul style="list-style-type: none">• antinéoplasiques (azathioprine, 6-mercaptopurine), barbituriques (p.ex. phénobarbital), primidone, carbamazépine, cholestyramine, inhibiteurs de la protéase HIV (p.ex. ritonavir, nelfinavir), griséofulvine, contraceptifs oraux, rifampicine et millepertuis (interaction décrite avec la warfarine et la phenprocoumone et peut ne pas être exclue pour l'acénocoumarol).• Inducteurs des CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4

NACO – Caractéristiques

	Dabigatran (Pradaxa®) (03/2008)	Rivaroxaban (Xarelto®) (09/2008)	Apixaban (Eliquis®) (05/2011)
Biodisponibilité	6,5%	80%	66%
Élimination rénale	80-85%	30-36%	27%
Temps de demi-vie	12-17 heures	7-11 heures	~ 12 heures

NACO vs warfarine (INR 2-3) – Etudes – Détails

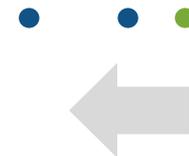
		RE-LY Dabigatran	ROCKET-AF Rivaroxaban	ARISTOTLE Apixaban
Nombre de participants		18113	14264	18201
Âge des participants		Moyenne ± ET 71 ± 9	Médiane 73 IQR 65-78	Médiane 70 IQR 63-76
Score CHADS ₂	≤ 1	31-33%	-	34%
	2	34-37%	13%	36%
	≥ 3	32-33%	87%	30%
HAS-BLED ou autre score de risque de saignement		Non disponible	Non disponible	Non disponible
Pression artérielle systolique		130	130-131	130
Pression artérielle diastolique		80	77	82
FA paroxystique		17,5-17,8%	32-34%	15-15,5%
Temps d'INR compris entre 2 et 3 (TTR) sous warfarine (moyenne)		64%	55%	62%
AAS + NACO / AAS + warfarine		19,6%/20,7%	34,9%/36,2%	31,3%/30,5%
AINS + NACO / AINS + warfarine		Non mentionné	Non mentionné	Non mentionné
AVC ischémique ou non précisé sous warfarine		2,35%	2,4%	1,9%
AVC hémorragique sous warfarine		0,7%	0,7%	0,8%

NACO vs warfarine (INR 2-3) – Etudes – Résultats



%/an vs %/an RR ou HR (IC95%) NST ou NNN /an	Dabigatran		Rivaroxaban 1x15-20mg/j	Apixaban 2x5mg/j
	2x 110mg/j	2x150mg/j		
Crit. prim. efficacité: AVC ou embolie systémique	1,53 vs 1,69 Non-inférieur	1,11 vs 1,69 Supérieur 0.66 (0.53-0.82) 172	1,7 vs 2,2 Non-inférieur	1,27 vs 1,60 Supérieur 0.79 (0.66-0.95) 303
Crit. prim. sécurité* : hém majeure et/ou non-maj mais cliniquement pertinente	2,71 vs 3,36 0.80 (0.70-0.93) 154	3,11 vs 3,36 NS	3,6 vs 3,4 NS	2,13 vs 3,09 0.69 (0.60-0.80) 104
AVC ischémique (rivarox) + de type incertain (dabi – api)	1,34 vs 1,20 NS	0,92 vs 1,20 0,76 (0,60-0,98) 357	1,34 vs 1,42 NS	0,97 vs 1,05 NS
AVC hémorragique	0,12 vs 0,38 0.31 (0.17-0.56) 384	0,10 vs 0,38 0.26 (0.14-0.49) 357	0,26 vs 0,44 0.59 (0.37-0.93) 555	0,24 vs 0,47 0.51 (0.35-0.75) 435
Hémorragie intracrânienne	0,23 vs 0,74 0.31 (0.20-0.47) 196	0,30 vs 0,74 0.40 (0.27-0.60) 227	0,5 vs 0,7 0.67 (0.47-0.93) 500	0,33 vs 0,80 0.42 (0.30-0.58) 213
Décès de toute cause	3,75 vs 4,13 NS	3,64 vs 4,13 NS	1,87 vs 2,21 NS	3,52 vs 3,94 0,89 (0.80-0.99) 238
Hémorragie digestive	1,12 vs 1,02 NS	1,51 vs 1,02 1.50 (1.19-1.89) 204	3,15 vs 2,16 1.46 (1.19-1.78) 101	0,76 vs 0,86 NS
Infarctus du myocarde	0,72 vs 0,53 NS	0,74 vs 0,53 1.38 (1.00-1.91) 476	0,91 vs 1,12 NS	0,53 vs 0,61 NS

NACO – Sécurité



	Dabigatran Dabigatran étéxilate = prodrogue, substrat de la P-gp Dabigatran : élimination principalement rénale, sous forme inchangée	Rivaroxaban Métabolisation via CYP3A4, CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP - Substrat de la P-gp	Apixaban Métabolisation surtout via le CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Adaptation de dose	110mg 2x/j si <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 ans • vérapamil (à prendre simultanément) Evaluation au cas par cas (110 ou 150mg 2x/j) si <ul style="list-style-type: none"> • 75-80 ans, IR modérée, gastrite, œsophagite ou RGO, autre risque accru de saignement 	15mg 1x/j si ClCr < 49	2,5mg 2x/j si <ul style="list-style-type: none"> • min 2 des caractéristiques suivantes : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg, ou créat. sér. ≥ 1,5 mg/dl • ClCr 15-29
Fonction rénale	ClCr < 30 : CI	ClCr 15-29 : prudence ClCr < 15 : non-recommandé	ClCr < 15 : non-recommandé
Fonction hépatique	GOT/GPT > 2xLNS : non-recommandé		IH légère ou modérée (Child Pugh A ou B), GOT/GPT > 2 x LNS, bilirubine tot ≥ 1,5 x LNS : non-recommandé
	IH ou maladie du foie à impact sur la survie : CI	Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris cirrhose Child Pugh classe B ou C: CI	Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif: CI
Interactions pharmacocinétiques	Amiodarone, vérapamil, clarithromycine : surveillance clinique Rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis, inh. prot. VIH : à éviter Itra-, kétoconazole, ciclosporine : CI	Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis : prudence Itra-, kéto-, posa-, voriconazole, inh. prot. VIH : non-recommandé	Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis : prudence Itra-, kéto-, posa-, voriconazole, inh. prot. VIH : non-recommandé

Dabigatran – Sécurité

Effets ind.	<ul style="list-style-type: none">• Risque hémorragique• Fréquents : douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, nausées, anomalie de la fonction hépatique/des tests de la fonction hépatique
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Evaluer fonction rénale avant utilisation, puis si risque d'IR (hypovolémie, déshydratation ou association médicamenteuse,...). Si >75ans ou IR légère à modérée : min 1x/an• 110mg 2x/j si<ul style="list-style-type: none">• ≥ 80 ans• vérapamil• IR modérée et risque élevé de saignement• 110 ou 150mg 2x/j, ou ne pas prescrire le dabigatran si risque accru de saignement (évaluation au cas par cas)<ul style="list-style-type: none">• 75-80 ans• IR modérée• gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien• autres patients présentant un risque augmenté de saignement (AAS, clopidogrel, AINS, SSRI, SNRI, trouble congénital ou acquis de la coagulation, thrombocytopénie ou anomalie fonctionnelle des plaquettes, biopsie récente, traumatisme majeur, endocardite bactérienne)• Non-recommandé si<ul style="list-style-type: none">• GOT/GPT > 2xLNS (exclus des études cliniques)
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min)• Saignement évolutif cliniquement significatif• Lésion ou maladie à risque de saignement majeur: ulcération gastrointestinale en cours ou récente, néoplasie maligne à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformation artérioveineuse, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale• Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant• Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie• Traitement concomitant avec kéto-, itraconazole, ciclosporine• Prothèses valvulaires cardiaques
Interactions pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs puissants de la P-gp<ul style="list-style-type: none">• → amiodarone, vérapamil, clarithromycine : surveillance clinique étroite (signes de saignement ou d'anémie)• → itra-, kétoconazole, ciclosporine : association contre-indiquée• Inducteurs puissants de la P-gp (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis) : association à éviter• Inhibiteurs de la protéase du VIH : association à éviter (pas d'études)

Rivaroxaban – Sécurité

Effets ind.	<ul style="list-style-type: none">• Risque hémorragique• Fréquents : sensations vertigineuses, céphalées, hypotension, douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, diarrhée, prurit, éruption cutanée, IR, œdème périphérique, ∇ vivacité (dont fatigue et asthénie), ↗ GOT/GPT
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Si nécessaire: mesures hémoglobine/hématocrite (saignement occulte), en complément d'une surveillance clinique• 15mg 1x/j si clairance de la créatinine < 49 ml/min• Utiliser avec prudence si clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min (données cliniques limitées)• Non-recommandé si<ul style="list-style-type: none">• clairance de la créatinine < 15ml/min• syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, hypertension artérielle sévère non contrôlée, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, rétinopathie vasculaire, bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire• prothèse valvulaire cardiaque (non-étudié)• Attention particulière si usage concomitant<ul style="list-style-type: none">• AINS, AAS, ou antiagrégant plaquettaire• Inducteur puissants CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis)
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Saignement évolutif cliniquement significatif• Lésion ou maladie à risque de saignement majeur: ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, tumeur maligne à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformation artérioveineuse, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale• Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant• Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris cirrhose avec un score de Child Pugh classe B ou C
Interactions pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (antimycosiques azolés ex. kéto-, itra-, vori- et posaconazole, et inhibiteurs de la protéase du VIH ex. ritonavir) → association non-recommandée• Inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp (ex clarithromycine), inhibiteurs modérés du CYP3A4 et/ou de la P-gp (ex fluconazole) → ↗ moindre de l'expo au rivaroxaban → aucun ajustement posologique de rivaroxaban• Inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) : prudence

Apixaban – Sécurité

Effets ind.	<ul style="list-style-type: none">• Risque hémorragique• Nausées
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Evaluer les fonctions hépatique et rénale avant utilisation• 2,5mg 2x/j si<ul style="list-style-type: none">• Min 2 des caractéristiques suivantes : ≥ 80 ans, ≤ 60 kg, ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl• clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min• Utiliser avec précaution si<ul style="list-style-type: none">• IH légère ou modérée (Child Pugh A ou B)• GOT/GPT > 2 x LNS ou bilirubine tot $\geq 1,5$ x LNS (exclus des études cliniques)• Non-recommandé si<ul style="list-style-type: none">• clairance de la créatinine < 15ml/min ou dialyse (l'absence d'expérience clinique)• IH sévère• inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire après intervention chirurgicale• Prothèse valvulaire cardiaque (non-étudié)• Antiagrégants plaquettaires : ! Risque hémorragique → évaluer balance bénéfique/risque de l'antiagrégant• Si AINS ou AAS
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Saignement évolutif cliniquement significatif• Lésion ou affection à risque d'hémorragie majeure: ulcère gastro-intestinal actif ou récent, affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.• Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, antiagrégants plaquettaires et AINS• Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif
Interactions pharmacocinétiques	<ul style="list-style-type: none">• Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (antimycosiques azolés ex. kéto-, itra-, vori- et posaconazole, et inhibiteurs de la protéase du VIH ex. ritonavir) → association non-recommandée• Inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 et/ou de la P-gp (diltiazem, amiodarone, vérapamil) → \nearrow moindre de l'expo à apixaban → aucun ajustement posologique d'apixaban• Inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis) : à co-administrer avec précaution (\searrow efficacité apixaban et \nearrow risque saignement), aucun ajustement posologique d'apixaban

NACO – Remboursement

Dabigatran (Pradaxa®)		Rivaroxaban (Xarelto®)		Apixaban (Eliquis®)	
110mg 60 et 180 caps	150mg 60 et 180 caps	15mg 28 et 98 tabl	20mg 28 et 98 tabl	2,5mg 60 et 168 tabl	5mg 56 et 168 tabl
Catégorie B - Contrôle a priori (chapitre IV) Prévention AVC et ES chez adultes en FA non valvulaire associée à un ou plusieurs autres FR suivants: <ul style="list-style-type: none"> • ATCD AVC, AIT ou ES • Fr éjection VG<40 % • IC symptomatique, classe ≥2 NYHA • ≥75 ans • ≥65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle 					
		et IR modérée (cl cr 30-49 ml/min) ou sévère (cl cr 15-29 ml/min)		et min 2 des caract. suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • ≥80 ans • poids ≤ 60 kg • créat sér ≥ 1,5 mg/dl (133 µmoles/L) 	
Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 2x110mg/j pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP et que le bénéficiaire ne souffre pas d'IR sévère	Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 2x150mg par jour pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP, et que le bénéficiaire ne se trouve pas dans une des situations suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • >80 ans • traité par vérapamil • IR sévère 	Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 1x15mg/j pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP, notamment en ce qui concerne la fonction rénale	Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 1x20mg/j pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP, notamment en ce qui concerne la fonction rénale	Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 2x2,5mg/j pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP, notamment en ce qui concerne la fonction rénale	Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie de 2x5mg/j pour autant que cette posologie soit utilisée en conformité avec le RCP, notamment en ce qui concerne la fonction rénale

AAS vs placebo : méta-analyses non convergentes : \searrow AVC statistiquement significative ou non

AAS vs warfarine : AAS moins efficace en prévention des AVC

AAS + clopidogrel vs AAS : \searrow AVC, mais \nearrow saignements

	Indication traitement antithrombotique
Réunion de Consensus 2012	Si les ACO ne peuvent être utilisés \rightarrow AAS (75-325 mg/jour ou 125 mg/2 jours) A envisager si CHADS ₂ = 0 ou CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0, en fonction du profil du patient AAS + clopidogrel : non-recommandée
SIGN 2013	Antiagrégants à envisager uniquement si le patient refuse un anticoagulant Warfarine + AAS : non-recommandée
NHG 2013	Conseiller AAS si CI à anticoagulant AAS + clopidogrel : pas de plus value
ESC 2012	AAS uniquement si le patient refuse un anticoagulant et ne supporte pas l'association AAS + clopidogrel (en raison, par exemple, d'un haut risque de saignement) Anticoagulant + ASA en cas d'affection CV stable : pas nécessaire (+ risque hémorragique accru)

AAS + clopidogrel vs warfarine

ACTIVE W 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<ul style="list-style-type: none"> - Non-valv AF - Increased risk of stroke - 15% previous stroke or TIA - 69% permanent AF - Mean age 70y - Mean CHADS = 2 - TTR 64% - 77% receiving OAC as baseline before randomisation 	6706	1,3y	Clopidogrel 75 mg/d + ASA 75-100 mg/d vs OAC (INR 2-3)	Stroke (isch or hemor), MI, non-CNS syst emb, vascular death (PE)	5.60%/y vs 3.93%/y RR=1.44 (95%CI 1.18 - 1.76) p=0.0003
					Stroke	RR=1.72 (95%CI 1.24 - 2.37)
					Ischemic stroke	RR=2.17 (95%CI 1.51 - 3.13)
					Hemor stroke	RR=0.34 (95%CI 0.12 - 0.93)
					Non-disabling stroke	RR=2.49 (95%CI 1.42 - 4.37)
					Disabling stroke	NS
					Mortality	NS
					Vascular mortality	NS
					MI	NS
					Major bleeding	NS
					Any bleeding	15.40%/y vs 13.21%/y RR=1.21(95% CI 1.08 - 1.35)
					Severe bleeding	NS
					Fatal bleeding	NS
					Minor bleeding	13.58%/y vs 11.45%/y RR=1.23(95% CI 1.09 - 1.39)
					Intracranial bleeding	NS

AAS + clopidogrel vs AAS

ACTIVE A 2009

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<ul style="list-style-type: none"> - AF - unsuitable for VKA - high risk of stroke - 85% hypertension - 13% previous stroke or TIA - mean age 71 y - mean CHADS=2 - 72% patients with CHADS ≤2 	7754	3,6y	Clopidogrel 75 mg/d + ASA 75-100 mg/d vs ASA 75-100 mg/d	Stroke (isch or hemor), MI, non-CNS syst emb, vascular death (PE)	6.8%/y vs 7.6%/y RR=0.89 (95%CI 0.81 - 0.98) p=0.01 NNT=125
					Stroke	RR=0.72 (95%CI 0.62 - 0.83)
					Ischemic stroke	RR=0.68 (95%CI 0.57 - 0.80)
					Hemorrhagic stroke	NS
					Fatal stroke	NS
					Non-disabling stroke	RR=0.70 (95%CI 0.54 - 0.89)
					Disabling or fatal stroke	RR=0.74 (95%CI 0.62 - 0.89)
					Mortality	NS
					Vascular mortality	NS
					Myocardial infarction	NS
					Major bleeding	2.0%/y vs 1.3%/y RR=1.57 (95%CI 1.29 - 1.92) NNH=143
					Any bleeding	9.7%/y vs 5.7%/y RR=1.68 (95%CI 1.52 - 1.85)
					Intracranial	0.4%/y vs 0.2%/y RR=1.87 (95%CI 1.19 - 2.94)
					Extracranial	1.6%/y vs 1.1%/y RR=1.51 (95%CI 1.21 - 1.88)
GI bleeding	1.1%/y vs 0.5%/y RR=1.96 (95%CI 1.46 - 2.63)					
Intracranial bleeding	NS					

Risque de chute

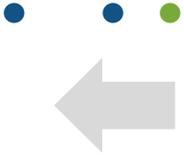
Pas une contre-indication formelle à l'anticoagulation

- Pris en compte dans certains scores d'évaluation du risque hémorragique (ex: HEMORR₂AGES: excessive fall risk)
- Une étude de cohorte prospective (12 mois)
 - Risque accru de chute* vs pas de risque accru de chute
 - Pas de différence statistiquement significative en termes de saignements majeurs
 - Peu d'hémorragies liée à une chute
 - A noter : exclusion des patients à risque de chute fort important

* Chute dans l'année précédente, problèmes de marche, d'équilibre ou de mobilité

n=515

Commencer un anticoagulant (en l'absence d'AVC aigu)



Quand ?

- Si FA >48h ou de durée inconnue, et si FA paroxystique

Avant initiation du traitement

- COFO, test de coagulation (APTT, INR), fonction rénale et hépatique

AVK + héparine ?

- Pas besoin d'héparine si prévention thromboembolique uniquement

Dose de charge (AVK) ?

- Les recommandations diffèrent

Arrêt temporaire d'un AVK

Intervention chirurgicale majeure ou procédure invasive

- Arrêt pendant 5 jours avant (warfarine)
- Héparine (HBPM) ?
 - Recommandée si risque thromboembolique élevé
 - A proposer si risque thromboembolique modéré et intervention à faible risque de saignement

Intervention chirurgicale mineure ou procédure moins invasive

- Arrêt pas forcément nécessaire; s'assurer que l'INR soit dans les valeurs 2-3
- Dentaire mineure : arrêt pas forcément nécessaire, ou stop AVK 2-3 jours avant
- Dermatologique mineure : arrêt non-recommandé, mesures hémostatiques locales
- Cataracte : arrêt non-recommandé

Reprise

- 12-24h après et quand l'hémostase est adéquate

Arrêt temporaire d'un NACO

Dabigatran

ClCr (ml/min)	Arrêt avant chirurgie programmée	
	Risque élevé de saignement ou chirurgie majeure	Risque standard
>80	2 jours avant	24h avant
≥50 <80	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥30 <50	4 jours avant	2-3 jours avant (>48h)

Rivaroxaban

- Délai de min 12h entre la dernière prise et le geste
- Intervention superficielle : arrêt non-requis, délai de 18 à 24h (si dentaire : suture recommandée)
- Si risque de saignement : délai de 24h
- Si haut risque de saignement : délai de 48h

Rivaroxaban - Apixaban
Délais probablement plus longs si IR ou IH

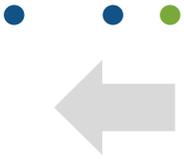
Apixaban

- Si faible risque de saignement : délai de 24h
- Si risque de saignement modéré ou élevé : délai de 48h

Reprise

- 24h après si risque de saignement faible; 48 à 72h si risque hémorragique plus important

Etudes de non-infériorité



Que veut-on démontrer ?

- Que le (nouveau) traitement A n'est pas moins efficace que la référence (traitement B)

Comment ?

- La différence d'efficacité entre ces deux traitements ne doit pas dépasser une certaine marge clinique

Marge

- Basée sur une recherche de littérature quant à l'efficacité du traitement de référence + considérations cliniques
- La différence maximale acceptée en termes de différence est établie par consensus

Méthodologie d'une étude de non-infériorité bien menée

- Analyse per protocole + ITT
- L'efficacité du traitement de référence doit avoir été démontrée
- Mêmes population et critères d'évaluation que dans les études ayant démontré l'efficacité du traitement de référence
- Marges de non-infériorité fixée dans le protocole



Références

- (ACTIVE A 2009) ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ;360 :2066-78.
- (ACTIVE W 2006) ACTIVE Writing group of the ACTIVE investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
- (Aguilar 2005) Aguilar MI, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001925. DOI: 10.1002/14651858.CD001925.pub2.
- (Connolly 2009) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- (CBIP 2013). Répertoire commenté des médicaments
- (Donzé 2012) Donzé J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773-8
- (ESC 2012) Camm J, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;doi:10.1093

- (Gage 2001) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
- (Gomes 2013) Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013;185:E121-7.
- (Granger 2011) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- (Hart 2007) Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
- (HUG) <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/library/pdf/cytp450pgp.pdf>
- (INAMI 2012) Rapport complet du jury (version longue). Prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins. Réunion de consensus 10 mai 2012.
- (INAMI 2013) Rapport complet du jury (version longue). Prévention et traitement des thromboembolies veineuses. Réunion de consensus 21 novembre 2013.
- (Lip 2011) Lip GY, Frison L, Halperin JL et al. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80.

- (Lip 2010) Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest 2010;137:263–272.
- (Minerva 2013) Anticoagulation orale : nouveaux médicaments 01/2013
- (NHG 2010) Michels J, Demulder A, Dirven K, Goossens M, Janssen A, Jochmans K, Mermans D. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale anticoagulatietherapie door de huisarts. Huisarts Nu 2010;39:S1-S36.
- (NPS 2014) <http://www.nps.org.au/conditions-and-topics/conditions/heart-blood-and-blood-vessel-conditions/heart-rhythm-problems/atrial-fibrillation>
- (Oldgren 2011) Oldgren J, Alings M, Darius H, et al; RE-LY Investigators. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Ann Intern Med 2011 Nov 15;155(10):660-7
- (Patel 2011) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Eng J Med 2011;365:883-91.
- (Pengo 2012) Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. J Thromb Haemost 2012;10:1979-87.
- (SIGN 2013) 129 Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline. Updated June 2013.



Références additionnelles

- AVKFSAK 1. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AVKFSAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
- BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation) Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al; European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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;31:2369-429.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal warfarin management for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation: a systematic review of the clinical evidence. November 2011, Volume 1, Issue 2a.
- CBIP. Fiche de transparence. Prise en charge de la fibrillation auriculaire. Mars 2004. Mise à jour Décembre 2012.
- Chevalier P. *Statistique C. Minerva* 2013 12(1) ; 12
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Connolly SJ, Iapacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAVKF) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.

- Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY®) trial. *Circulation* 2012;Dec27 doi.
- Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-91.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63.
- DiNicolantonio JJ. Dabigatran or warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation? A closer look at the RE-LY trial. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1101-11.
- Donzé J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012;125:1095-102.
- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in nonrheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255–62.
- Edvardsson N, Jull-Möller S, Omblus R, Perhrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Int Med* 2003;254:95-101.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al , for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013 DOI :10.156/NEJMoa1300615
- Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.

- Gedge J, Orme S, Hampton KK, Channer KS, Hendra TJ. A comparison of a low-dose warfarin induction regimen with the modified Fennerty regimen in elderly patients. *Age and Ageing* 2000;29:31–34
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa E TTL. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2013 doi:10.1053/j.gastro.2013.02.041
- Lip GY, Lane DA, Buller H, et al. Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: The AMADEUS study. *Chest*. 2013 Sep 5. doi: 10.1378/chest.13-1635.
- Lopes RD, Crowley MJ, Shah BR, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Comparative Effectiveness Review No. 123. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC113-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013.
www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- LRP. Stratégies : Mieux utiliser les antivitamine K. entre risque thrombotique et risque hémorragique. *Revue Prescrire* 2013;33(353):195-202
- Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Bankhead C, Keeling D, Ward AM, Harrison SE, Roberts NW, Hobbs FDR, Perera R. Optimal loading dose of warfarin for the initiation of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008685. DOI: 10.1002/14651858.CD008685.pub2
- McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation : review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electric cardioversion and echography. *Ann Int Med* 2003;139:1018-33

- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.
- Morocutti C, Amabile G, Fattaposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997;28:1015-21.
- Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106(4):739-49.
- Owen A. Antithrombotic treatment for the primary prevention of stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: a reappraisal of the evidence and network meta analysis. *Int J Cardiol* 2010;142:218-23.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Lower versus standard intensity oral anticoagulant therapy (OAT) in elderly warfarin-experienced patients with non-valvular atrial fibrillation. *Throm Haemost* 2010;103:442-9.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].
- Posada IS, Puebla V, Barriales V, et al. on behalf of the LASAF Pilot Study. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1999;138 (1 Pt 1): 137-43.
- Prescrire. Stratégies : Mieux utiliser les antivitaminé K. entre risque thrombotique et risque hémorragique. *Revue Prescrire* 2013;33(353):195-202.

- Roberts GW, Druskeit T, Jorgensen LE, Wing LM, Gallus AS, Miller C, et al. Comparison of an age-adjusted warfarin loading protocol with empirical dosing and Fennertys protocol. Australian and New Zealand Journal of Medicine 1999;29:731–6.
- Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than the CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores In anticoagulated patients with atrial fibrillation, Journal of the American College of Cardiology 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1623
- Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan atrial fibrillation stroke trial. Stroke 2006;37:447-51.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No.: CD000185. DOI:10.1002/14651858.CD000185.pub2.
- Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischemic attack. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD000187. DOI:10.1002/14651858.CD000187.pub2.
- SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) Investigators. The stroke prevention in atrialfibrillation study: final results. Circulation 1991;84:527-39.
- SPAF 3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation.:Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. Lancet 1996;348:633-8.
- SSMG. RBP La fibrillation auriculaire. 2012

- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al ; ORBIT-AF Investigators and patients. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy With Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2013;128(7):721-8.
- Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):39-48.
- VA-SPINAF. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406–12.
- Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. *Stroke* 2000;31:817-21.