

Nouveaux anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K : revoir nos prescriptions dans le domaine de l'anticoagulation ?

1 LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

La mise sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux (NACOs), non antagonistes de la vitamine K, doit-elle modifier nos prescriptions d'anticoagulants chez les personnes âgées ?

Trois nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) sont actuellement commercialisés en Belgique : un inhibiteur de la thrombine, le dabigatran, et deux inhibiteurs du facteur Xa, le rivaroxaban et l'apixaban.

Précédemment, le ximélagatran, inhibiteur de la thrombine, avait été rapidement retiré du commerce pour toxicité hépatique.

Quelles sont les principales caractéristiques et différences entre ces trois nouveaux anticoagulants ?

Le dabigatran a une biodisponibilité nettement moindre que celle des 2 autres médicaments. Il est présenté sous forme de gélules. L'ouverture de celles-ci avant administration peut augmenter la biodisponibilité de 75%

et représenter donc un risque accru d'hémorragie.

Le dabigatran est éliminé essentiellement par voie rénale, dont la fonction s'altère généralement physiologiquement avec l'âge mais aussi avec certains médicaments (IECA, diurétiques, AINS par exemple). Il est recommandé de vérifier la fonction rénale chez toute personne devant prendre du dabigatran, et de répéter au moins annuellement cette vérification chez les personnes âgées de plus de 75 ans!. Pour les autres NACOs, la dose doit également être adaptée à la fonction rénale.

Tableau illustrant les différences entre les 3 nouveaux anticoagulants non antagonistes de la vitamine K

	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
biodisponibilité	80%	6,5%	50%
élimination rénale	30 – 36%	80 – 85%	27%
temps de ½ vie	7 – 11 h	12 – 17 h	~12 h
interactions	Inhibiteurs de la glycoprotéine P Inhibiteurs et inducteurs du CYT P450	Inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine P	Inhibiteurs de la glycoprotéine P Inhibiteurs et inducteurs du CYT P450

Le temps de demi-vie court peut représenter un avantage en cas de dépassement de doses et/ou d'hémorragie. Il peut être un désavantage en cas d'oubli de prise, une couverture antithrombotique n'étant plus assurée. La FDA signale dans un encadré initial dans la notice du médicament apixaban (Eliquis®) que, dans les études cliniques dans la FA non valvulaire, un risque accru d'AVC est observé lors de l'arrêt de l'apixaban. Elle ajoute que si ce médicament doit être arrêté pour un autre motif qu'un saignement pathologique, un autre traitement anticoagulant doit être envisagé.

L'analyse des résultats ROCKET FA avec le rivaroxaban pendant le traitement et après l'arrêt du rivaroxaban confirme cette recrudescence de risque à l'arrêt.

D'autre part, nous ne disposons pas d'antidote validé pour la pratique².

Par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK), le mode d'action de ces NACOs est différent : il n'y a pas d'interférence entre le mode d'action des NACOs et la vitamine K, donc pas d'interaction (connue) entre ces NACOs et l'alimentation (plus ou moins riche en vitamine K) et des suppléments vitaminiques pouvant contenir de la vitamine K.

Si les interactions médicamenteuses avec ces NACOs sont nettement moins nombreuses qu'avec les AVK, elles sont cependant bien réelles (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit).

Nous ne disposons pas, à l'heure actuelle, de test validé pour une évaluation dans la pratique de l'état d'anticoagulation d'un patient sous NACOs ce qui peut représenter un problème lors d'une intervention chirurgicale urgente et/ou d'une hémorragie.

Il faut avertir les patients et les soignants

- du risque augmenté d'incident thromboembolique à l'arrêt du NACO
- de la contre-indication formelle d'ouvrir les gélules de dabigatran avant administration
- de bien suivre toutes les précautions d'utilisation recommandées pour ces médicaments.

2 LE FORMULAIRE MRS REVISITÉ

Nous vous présentons, dans cette lettre, une version révisée des traitements anticoagulants pour les indications mentionnées dans le Formulaire MRS. Les lecteurs qui souhaitent disposer d'une argumentation plus fouillée et d'une présentation analytique des études concernant les NACOs trouverons ces éléments dans la troisième partie de cette Lettre.

2.1. Fibrillation auriculaire : prévention des thromboembolies veineuses

2.1.1. Antagonistes de la vitamine K

Une synthèse Cochrane³ et une méta-analyse⁴ ont montré l'efficacité significativement supérieure des antagonistes de la vitamine K (AVK) par rapport à un placebo dans la réduction de la survenue d'un AVC chez des patients atteints de fibrillation auriculaire sans antécédent d'AVC (prévention primaire).

Plusieurs synthèses méthodiques et méta-analyses ont montré que les AVK réduisent significativement mieux le risque d'AVC par rapport aux antiagrégants, mais sans toujours une preuve d'un intérêt en termes de mortalité cardiovasculaire et totale⁴⁻⁸. L'avantage d'un traitement anticoagulant a également été montré dans une population de plus de 75 ans⁹⁻¹¹.

Selon une méta-analyse, ce bénéfice des AVK ne diminue guère avec la progression de l'âge alors que l'efficacité d'un traitement par antiagrégants diminue elle significativement sans supériorité par rapport à un placebo. Cette méta-analyse montre aussi que le risque d'hémorragies lié aux anticoagulants oraux est significativement plus élevé qu'avec un placebo, indépendamment de l'âge¹².

Un âge plus avancé n'est donc plus un argument pour préférer les antiagrégants aux anticoagulants oraux, mais est considéré comme un risque

élevé d'AVC et constitue donc une indication pour un anticoagulant oral¹³. Une étude prospective avec une population de personnes âgées de plus de 80 ans, traitées par AVK, montre qu'avec un contrôle adéquat, le risque de saignement est faible. Cette étude fournit une fois de plus des arguments pour que ces produits ne soient pas proscrits, même dans une population très âgée¹⁴.

La warfarine est l'AVK la mieux étudiée, elle est aussi la plus facile à utiliser. La dose d'anticoagulants oraux doit être adaptée en fonction de l'INR. Tous les guides de pratique¹⁵⁻¹⁸ recommandent un INR situé entre 2,0 et 3,0 sauf en cas de prothèse valvulaire mécanique.

Les AVK comportent un risque plus important d'hémorragie. Lors de l'instauration d'un traitement préventif, il convient de comparer ce risque d'hémorragie avec le bénéfice attendu pour la réduction d'AVC. Le risque de saignement peut être quantifié à l'aide d'un score de risque comme le score HAS-BLED⁹ ou le score ATRIA²⁰.

Note

Différents scores tentent de déterminer le risque de saignement lors d'un traitement anticoagulant. Dans les derniers guidelines européens concernant la fibrillation auriculaire¹⁵, c'est le score HAS-BLED qui est recommandé, score basé sur l'étude Euro Heart Survey¹⁹. D'autres (nombreux) scores ont été proposés. Une publication récente évalue la validité de 7 scores, dont le score HAS-BLED. Sur un échantillon de 515 patients enrôlés, d'un âge médian de 71,2 ans (IQR 61,6 à 79,3), généralement (96%) hospitalisés à l'enrôlement, avec suivi moyen de l'anticoagulation orale (acénocoumarol ou phenprocoumone) durant 273 jours (ET 127), La valeur prédictive des tests est faible sans différence significative entre les diffé-

rents tests. Seul le test ATRIA est un peu plus performant que le possible hasard. Les auteurs concluent à la faible performance de ces 7 tests dans leur population d'étude, performance non supérieure au jugement subjectif des médecins²¹.

2.1.2. L'arrivée des NACOs doit-elle modifier notre approche de la FA chez la personne âgée ?

La place des nouveaux anticoagulants dans la fibrillation auriculaire reste à déterminer.

Les patients stables sous warfarine et peu exposés à ses effets indésirables, ne tireront guère de profit d'un passage à une de ces nouvelles substances contrairement à ceux qui ont un INR difficile à régler ou des contre-indications pour la warfarine²².

La sécurité de ces médicaments à plus long terme restye à déterminer.

Le récent rapport du jury pour le Consensus de l'INAMI concernant l'AVC, mentionne pour la prévention thromboembolique en cas de FA.

En cas de score CHADS2 ≥ 2 ou CHA2DS2-VASc ≥ 2 et de score CHADS2 = 1 ou CHA2DS2-VASc = 1 : Une anticoagulation orale est impérative (Recommandation forte).

Les études disponibles concernant la warfarine et son utilisation depuis de nombreuses années montrent que la warfarine est efficace. Ses effets indésirables sont bien connus. Elle est le premier choix (Recommandation forte). Remarque : l'acénocoumarol et le phenprocoumone sont également utilisées depuis de nombreuses années mais il y a un manque d'études à leur sujet.

Sur la base des études actuelles, en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité et la facilité d'administration, les nouveaux anticoagulants oraux constituent une avancée en termes de prévention d'AVC et d'embolie périphérique chez les patients porteurs de FA. Cependant, si les patients porteurs d'une FA sous warfarine sont bien stabilisés, il n'y a pas à l'heure

actuelle d'indication de passer à un nouvel anticoagulant oral (Recommandation forte). Si le contrôle de l'INR s'avère impossible chez un patient, les nouveaux anticoagulants oraux sont une alternative à la warfarine (Recommandation forte).

Enfin, la sélection de ces médicaments devra tenir compte du rapport coût/efficacité.

Après une analyse attentive des données de la littérature, après avoir pris connaissance du rapport du jury du Consensus de l'INAMI à propos de la prévention de l'AVC en cas de FA, nous estimons qu'il n'y a pas d'arguments suffisants pour une prescription de ces médicaments en premier choix chez les patients âgés en FA et avec risque accru d'AVC.

Aucun des nouveaux anticoagulants oraux n'est actuellement sélectionné dans le Formulaire MRS dans l'indication fibrillation auriculaire.

2.2. Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (hors FA)

2.2.1. Antagonistes de la vitamine K

Chez les patients ne présentant pas de FA, les anticoagulants oraux AVK n'apportent pas, par rapport à l'acide acétylsalicylique, de bénéfice en prévention d'une récurrence thromboembolique, mais présentent un risque plus important d'effets indésirables graves^{5,23-26}.

Le rapport du jury du consensus de l'INAMI déconseille l'utilisation des antagonistes de la vitamine K (AVK) chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT mais sans FA (GRADE A).

Il précise qu'il n'y a pas encore d'études disponibles ayant étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi des nouveaux anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) chez les patients ayant des antécédents d'AVC

ou d'AIT sans FA et que, actuellement, ces médicaments n'ont pas leur place dans la prévention secondaire de l'AVC et la réduction du risque d'IM, d'événements cardiovasculaires et de la mortalité (cardiovasculaire) dans ce groupe-cible.

2.2.2. L'arrivée des NACO doit-elle modifier notre approche de la prévention secondaire des AVC hors FA?

En l'absence d'études, les NACO ne peuvent pas être recommandés dans cette indication, pas plus que les AVK.

2.3. Prévention de la thromboembolie veineuse (TEV)

2.3.1. Héparines de bas poids moléculaire

L'administration d'héparine dans la prévention d'une TVP postopératoire a été prouvée efficace par rapport au placebo²⁷.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) paraissent légèrement supérieures aux héparines non fractionnées^{27,28}.

Elles sont aussi plus simples à administrer (en sous-cutané) et sont associées à un risque moindre d'hémorragie majeure. La plupart des guides de pratique recommandent une prophylaxie médicamenteuse antithrombotique (ajoutée aux bas de contention) en post chirurgie orthopédique, mais aussi après une chirurgie non-orthopédique majeure²⁷⁻³¹.

Plusieurs méta-analyses³²⁻³⁴ portant sur des patients hospitalisés pour des raisons non chirurgicales, ont montré une diminution significative d'embolies pulmonaires, mais la mortalité est restée identique dans les deux groupes. Chez des patients hospitalisés pour des raisons non chirurgicales, une prophylaxie médicamenteuse antithrombotique n'est recommandée que chez les personnes à haut risque de TVP²⁸⁻³⁰.

Pour la population des maisons de repos, l'administration préventive d'héparines de bas poids moléculaire est donc recommandée en cas de chirurgie orthopédique, abdominale ou du petit bassin. Les différentes héparines fractionnées n'ont pas fait l'objet de comparaisons directes dans des études randomisées.

2.3.2. Autres anticoagulants

Le danaparoiide et le fondaparinux ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier dans la prévention de TVP et ne sont remboursées que dans certaines conditions spécifiques. Ces médicaments ne sont pas du domaine du Formulaire MRS.

2.3.3. L'arrivée des NACO doit-elle modifier notre approche pour la prévention (primaire ou secondaire) de la thromboembolie veineuse ?

En post chirurgie orthopédique majeure programmée

Un avantage clinique probant des NACO par rapport aux HBPM ne paraît pas évident. Dans le cadre de l'absence d'une charge supplémentaire pour une administration SC versus orale dans une MRS, les HBPMs restent un premier choix.

Chez les patients âgés hospitalisés pour raison médicale et à mobilité réduite

Au vu de l'absence d'une supériorité en efficacité mais, par contre, d'un risque hémorragique augmenté, les NACO ne peuvent pas être préférés aux HBPMs.

2.4. Traitement d'une TEV aiguë et prévention secondaire

Afin d'éviter l'évolution du processus thromboembolique et de réduire le taux de mortalité, un traitement anticoagulant rapide et de longue durée après le diagnostic d'une TVP ou

d'une embolie pulmonaire est généralement considéré comme utile. Cette prise en charge repose sur un consensus clinique basé sur des données d'observation^{35,36}.

2.4.1. Anticoagulation rapide par héparines fractionnées

Les héparines sont le meilleur moyen pour obtenir rapidement une anticoagulation. Plusieurs études et synthèses méthodiques ont montré que les héparines fractionnées sont supérieures aux héparines non fractionnées dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et aussi de l'embolie pulmonaire: elles diminuent le nombre de nouveaux événements thrombotiques et réduisent le taux de mortalité³⁵.

Les héparines de bas poids moléculaire sont associées à un risque moindre d'hémorragie, sont plus faciles d'emploi et, de ce fait, d'un meilleur rapport coût-efficacité³⁷.

En cas d'insuffisance rénale modérée, la dose doit être adaptée.

2.4.2. Anticoagulation prolongée avec des AVK

Pour une anticoagulation prolongée, il convient d'initier, parallèlement à l'héparine fractionnée, un traitement par AVK. Une durée d'un traitement par AVK pour éviter la récurrence d'une TVP n'est pas universellement admise. La plupart des guides de pratique et des articles de synthèse proposent de poursuivre le traitement pendant au moins 3 mois si la TVP est liée à une intervention chirurgicale, à l'immobilisation plâtrée d'une jambe ou à une hospitalisation^{29,38-40}.

La durée de traitement recommandée en présence de facteurs de risque persistants, après une récurrence de TVP ou après une embolie pulmonaire, est cependant d'au moins 6 mois²⁹.

La durée du traitement d'une TVP survenue sans facteur déclenchant identifié n'est pas établie ; une synthèse de la Cochrane Collaboration⁴¹ ne montre pas de différence significative entre les deux durées de trai-

tement (3 mois ou au moins 6 mois) en termes de mortalité (mais bien en termes d'incidence d'hémorragies majeures). La plupart des guides de pratique recommandent une durée de traitement de 6 mois^{29,39}.

2.4.3. Administration prolongée d'héparines fractionnées

Pour un traitement d'une thrombose veineuse profonde, l'efficacité d'une administration prolongée d'héparines fractionnées semble au moins équivalente à celle d'AVK^{42,43}.

Les héparines fractionnées exposent à un moindre risque d'interactions et ne nécessitent pas de monitoring (sauf celui du taux de plaquettes sanguines en cas de traitement > 5 jours), mais elles sont plus onéreuses et doivent être administrées par voie sous-cutanée. Le risque d'hémorragie s'avère similaire pour les HBPM et les AVK.

2.4.4. L'arrivée des NACO doit-elle modifier notre approche pour le traitement et la prévention secondaire d'une thrombo-embolie veineuse

Les études effectuées dans cette indication n'ont pas inclus une population (fort) âgée. Il n'est donc actuellement pas justifié de tirer des conclusions dans ce domaine pour les personnes âgées.

3 LES ÉTUDES CONCERNANT LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

L'efficacité et la sécurité des NACOs a été évaluée dans plusieurs indications, dans de nombreuses études originales et dans des synthèses/méta-analyses de celles-ci. En voici un résumé dans lequel l'âge des patients inclus est davantage souligné.

Nous reprenons ici les études pivots et les analyses complémentaires ou synthèses méthodiques de bonne qualité de celles-ci publiées au 30 avril 2013. Seules les conclusions sont publiées dans ce document « papier ». La version complète est disponible sur le site www.farmaka.be.

Les études pivots (alias études pivotales) sont des études de phase III, qui incluent un nombre plus important de sujets avec une comparaison par rapport à un traitement de référence validé ou par rapport à un placebo.

Dans une étude dite de non infériorité, un médicament (ici un NACO) est dit non inférieur à un médicament de référence (ici souvent la warfarine) si la différence en efficacité entre le nouveau médicament et celui de référence est inférieure à un certain pourcentage prédéfini ; nous acceptons donc une perte d'efficacité maximale de x % pour dire que ce médicament est non inférieur.

3.1. Prévention en chirurgie orthopédique majeure programmée (PTH et PTG)

Une intervention chirurgicale programmée majeure est soit la mise en place programmée (hors situation aiguë, traumatique) d'une prothèse totale de hanche (PTH) soit d'une prothèse totale du genou (PTG).

A. Dabigatran

Trois études pivots ont évalué l'intérêt de l'administration de 2 x 110 mg ou de 2 x 150 mg de dabigatran pendant

28 à 35 jours post PTH programmée (RE-NOVATE study)⁴⁴ ou pendant 6 à 10 jours post PTG programmée (RE-MODEL study⁴⁵, RE-MOBILISE study⁴⁶) versus énoxaparine en SC. Les patients inclus dans ces études ont une moyenne d'âge de 63 à 68 ans (ET de 9 à 11). Seule l'étude RE-MOBILISE avec une dose nord-américaine d'énoxaparine (2 x 30 mg/j pour une dose de 40 mg 1x/j en Europe) montre une infériorité en efficacité du dabigatran.

Une méta-analyse de bonne qualité de ces études⁴⁷ montre une non supériorité du dabigatran versus énoxaparine en termes de prévention d'une TEV (RR de 1,12 avec IC à 95% de 0,97 à 1,29, p = 0,12), sans réduction du risque hémorragique (RR de 1,10 avec IC à 95% de 0,90 à 1,35, p = 0,32).

B. Rivaroxaban

Quatre études pivots ont évalué l'intérêt de l'administration de rivaroxaban 10 mg 1x/j post chirurgie orthopédique programmée majeure, versus énoxaparine SC : la première (RECORD 1)⁴⁸ post PTH avec rivaroxaban durant 35 (31 à 39) jours chez des patients âgés en moyenne de 63 ans (écarts de 18 à 93 ans), la deuxième (RECORD 2)⁴⁹ post PTH également mais avec une comparaison inappropriée (rivaroxaban 31-39 jours versus énoxaparine 10-14 jours) chez des patients âgés en moyenne de 62 ans, la troisième (RECORD 3)⁵⁰ post PTG avec du rivaroxaban durant 10 à 14 jours chez des patients âgés en moyenne de 68 ans (écarts de 28 à 91 ans), et une quatrième post PTG (RECORD 4)⁵¹ avec de l'énoxaparine à la dose nord-américaine (2 x 30 mg/j). Une méta-analyse de bonne qualité de ces études (+ 3 autres publications plus anciennes⁴⁷) montre une supériorité du rivaroxaban versus énoxaparine en termes de prévention d'une TEV (RR de 0,56 avec IC à 95% de 0,43 à 0,73, p < 0,0001), avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique (RR de 1,26 avec IC à 95% de 0,94 à 1,69, p = 0,12).

Les auteurs de cette méta-analyse font également, en suivant une méthodologie correcte, une comparaison indirecte entre les 2 anticoagulants oraux : selon eux le rivaroxaban est supérieur au dabigatran en efficacité avec un RR de 0,50 (avec IC à 95% de 0,37 à 0,68) mais avec une tendance à l'augmentation des hémorragies (surtout dans l'étude RECORD 4) avec un RR de 1,14 (avec IC à 95% de 0,80 à 1,64).

C. Apixaban

Trois études pivots ont évalué l'intérêt de l'administration de l'apixaban 2,5 mg 2x/j post chirurgie orthopédique programmée majeure, versus énoxaparine SC : la première (ADVANCE 1)⁵² post PTG durant 10 à 14 jours chez des patients âgés en moyenne de 66 ans (écarts de 26 à 93 ans) avec de l'énoxaparine à la dose nord-américaine (2 x 30 mg/j), la deuxième (ADVANCE 2)⁵³ post PTG durant 10 à 14 jours chez des patients âgés en moyenne de 66 ans (IQR de 68 à 90), la troisième (ADVANCE 3)⁵⁴ post PTH pendant 35 jours chez des patients âgés en moyenne de 61 ans (écarts de 19 à 93 ans).

Une non infériorité de l'apixaban versus énoxaparine n'est pas montrée dans la première étude en termes d'efficacité versus énoxaparine. Une supériorité de l'apixaban est montrée dans la deuxième étude en termes de prévention des TEV asymptomatiques et symptomatiques et décès (RAR de 9,3% avec IC à 95% de 5,8 à 12,7), sans augmentation des hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes. Dans la troisième étude, l'apixaban se montre également supérieur à l'énoxaparine pour le même critère (RAR de 2,5% avec IC à 95% de 1,5 à 3,5), sans différence statistiquement significative pour les saignements majeurs et cliniquement pertinents (RAR de -0,2 % avec IC à 95% de -1,4 à 1,0).

Une méta-analyse⁵⁵ confirme, pour la sommation de 22 études avec le riva-

roxaban et l'apixaban dans cette indication orthopédique : une absence de différence versus HBPM pour la mortalité totale (différence de 0/1000 patients avec IC à 95% de 2 en moins à 1 en plus), une absence de différence pour les embolies pulmonaires non fatales (différence de 0/1000 patients avec IC à 95% de 1 en moins à 2 en plus), une diminution des thromboses veineuses profondes symptomatiques (4/1000 patients avec IC à 95% de 3 à 6 en moins, preuve de haute qualité) mais avec davantage de saignements majeurs (2/1000 patients avec IC à 95% de 0 à 4 en plus, preuve de qualité modérée). Versus HBPM, ce sont uniquement les doses élevées de rivaroxaban ou apixaban qui provoquent davantage d'hémorragies (OR de 2,50 avec IC à 95% de 1,38 à 4,53). Les auteurs de cette méta-analyse insistent sur la faible réduction absolue de risque à mettre en balance avec le coût du médicament et la possibilité d'observation, sur une période plus prolongée, d'autres effets indésirables.

En conclusion

Pour la prévention des incidents thromboemboliques post chirurgie orthopédique programmée majeure (Prothèse Totale de Hanche, Prothèse totale de Genou) dans une population d'âge moyen supérieur à 65 ans :

- le dabigatran ne montre par de supériorité versus énoxaparine (sans différence pour le risque hémorragique)
- le rivaroxaban se montre (légèrement) supérieur à l'énoxaparine mais avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique
- l'apixaban se montre tantôt non inférieur tantôt supérieur pour la PTG, sans différence pour le risque d'hémorragies, et (légèrement) supérieur pour la PTH, sans différence pour le risque hémorragique.

3.2. Prévention thromboembolique chez des patients avec une pathologie médicale aiguë et à mobilité réduite

A. Dabigatran

A la date de la recherche dans la littérature pour l'élaboration de cette Lettre, il n'y a pas d'étude publiée concernant le dabigatran dans cette indication.

B. Rivaroxaban

Une étude pivot (étude MAGELAN)⁵⁶ a évalué l'efficacité de l'administration de rivaroxaban 10mg/j PO pendant 35 (± 4) jours + placebo SC pendant 10 (± 4) jours versus énoxaparine 40 mg/j en SC pendant 10 (± 4) jours + médicament placebo pendant 35 (± 4) jours chez 8 101 patients d'un âge médian de 71 ans (IQR non donnés), hospitalisés depuis moins de 72 heures pour une pathologie médicale aiguë et à mobilité réduite.

Pour un critère de jugement primaire composite pour une période de traitement effectif dans les 2 bras d'étude (du jour 1 au jour 10 : thrombose veineuse profonde (TVP) asymptomatique, TVP proximale ou distale, embolie pulmonaire (EP) symptomatique, ou décès thromboembolique veineux) une non infériorité entre les 2 traitements est montrée (2,7% dans les 2 groupes).

Pour un second critère primaire (mêmes événements au jour 35, soit 25 jours après l'arrêt du traitement dans le groupe énoxaparine), le rivaroxaban (poursuivi jusqu'à ce terme) se montre supérieur : 4,4 % versus 5,7 % soit un RR de 0,77 avec 0,62 à 0,96 et p = 0,02, soit une RAR de 1,3%. C'est donc bien versus placebo que le rivaroxaban se montre plus efficace au Jour 35. Pour le critère primaire composite de sécurité (hémorragies majeures ou saignements non majeurs mais cliniquement pertinents), le risque est plus élevé sous rivaroxa-

ban à 10 jours (2,8% versus 1,2%, p <0,001 pour la différence, soit une AAR de 1,6%) comme à 35 jours (4,1% versus 1,7%, p<0,001, soit une AAR de 2,4%). Un bénéfice clinique net d'un tel traitement n'est donc pas montré.

C. Apixaban

Une étude pivot (étude ADOPT)⁵⁷ a évalué l'efficacité de l'administration d'apixaban oral 2 x 2,5 mg/jour durant 30 jours versus énoxaparine SC 40 mg/j durant 6 à 14 jours chez 6528 patients (âge moyen de 67 ans, écarts de 40 à 101 ans) hospitalisés pour au moins 3 jours pour raison médicale (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire aiguë, infection, pathologie rhumatologique aiguë ou pathologie intestinale inflammatoire) et à risque de thromboembolie veineuse (âge d'au moins 75 ans, antécédent de thromboembolie veineuse, cancer, IMC ≥ 30, estrogénothérapie), avec mobilité modérément ou sévèrement réduite. Aucun bénéfice n'est observé en faveur de l'apixaban versus énoxaparine en termes de prévention d'incidents thromboemboliques veineux mais, par contre, le risque de survenue d'hémorragies majeures est significativement augmenté : au jour 30 0,47% versus 0,19% soit un RR de 2,58 avec IC à 95% de 1,02 à 7,24, p=0,04].

En conclusion

Pour la prévention thromboembolique chez des patients avec une pathologie médicale aiguë et à mobilité réduite :

- actuellement, absence de données pour le dabigatran
- le rivaroxaban est non inférieur à l'énoxaparine pour la comparaison des périodes de traitement effectif mais avec un risque de saignements graves augmenté
- l'apixaban ne se montre pas supérieur à l'énoxaparine mais augmente davantage le risque d'hémorragie majeure.

3.3. Traitement et prévention des récurrences de thromboembolie veineuse

A. Dabigatran

Une étude pivot (étude RE-COVER)⁵⁸ a évalué chez 2.539 patients (âge moyen de 55 ans, médiane de 55-56 ans), traités durant une médiane de 9 jours (IQR de 8 à 11) par un anticoagulant perentéral (héparine non fractionnée IV ou HBPM SC) pour une thromboembolie aiguë et recevant ensuite 2 x 150 mg de dabigatran par jour soit de la warfarine (INR cible 2-3) durant 6 mois. Pour le critère de jugement primaire, la récurrence d'une thromboembolie symptomatique documentée dans les 6 mois, le dabigatran est non inférieur à la warfarine (RAR de 0,4% avec IC à 95% de -0,8 à 1,5 ; $p < 0,001$) mais non supérieur. Il n'y a pas de différence pour l'incidence d'hémorragies majeures, ni pour les décès, les syndromes coronariens aigus, les tests hépatiques anormaux. Il ne s'agit pas, dans cette étude, d'une population typiquement âgée (la moitié des sujets ont moins de 55-56 ans.

Deux études ont également évalué l'efficacité du dabigatran chez des patients ayant présenté une TEV pour lesquels ils avaient été traités par anticoagulant (classique ou dabigatran) déjà pendant 6 mois. Les résultats de ces 2 études figurent dans la même publication⁵⁹. Dans l'étude RE-MEDY, 2856 patients (d'un âge moyen de 54-55 ans, écarts de 18 à 92) reçoivent soit du dabigatran 150 mg 2x/j soit de la warfarine (INR cible de 2-3) pendant 6 à 34 mois. Le dabigatran se montre non inférieur à la warfarine pour le critère de jugement primaire, une récurrence de TEV symptomatique et documentée ou un décès lié à une TEV (HR de 1,44 avec IC de 0,78 à 2,64, $p = 0,01$) mais la borne de non infériorité choisie peut prêter à discussion. Il n'y a pas de différence significative pour les saignements majeurs mais significativement moins de saignements majeurs

et cliniquement pertinents sous dabigatran. Il y a significativement davantage de syndromes coronariens aigus sous dabigatran.

Dans l'étude RE-SONATE, 1343 patients (d'un âge moyen de 55-56 ans, écarts de 18 à 91) reçoivent du dabigatran 2 x 150 mg/j soit un placebo sur une durée de 18 mois. Le dabigatran se montre plus efficace que le placebo pour le critère de jugement primaire, une récurrence de TEV symptomatique et documentée ou un décès lié à une TEV (HR de 0,08 avec IC à 95% de 0,02 à 0,25 ; $p < 0,001$). Il y a plus d'hémorragies majeures et d'hémorragies non majeures ou cliniquement pertinentes sous dabigatran, sans différence pour les syndromes coronariens aigus, fort rares.

B. Rivaroxaban

Deux publications principales concernent en fait 3 études différentes pour le rivaroxaban dans le traitement et la prévention secondaire de la thromboembolie veineuse :

- l'étude EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-extension dans le traitement d'une thrombose veineuse profonde aiguë avec sa prévention pendant 3 à 12 mois⁶⁰
- l'étude EINSTEIN PE⁶¹ concernant le traitement d'une embolie pulmonaire.

L'étude EINSTEIN-DVT concerne 3.449 patients (âge moyen de 56, ET 16 ans) avec une thrombose veineuse profonde aiguë documentée, sans embolie pulmonaire symptomatique, traités (en protocole ouvert) par rivaroxaban 2 x 15 mg/j durant 3 semaines puis 1 x 20 mg/j durant 3 à 12 mois, soit par énoxaparine (1,0 mg/kg 2 x/j) pendant une médiane de 8 jours puis par antagoniste de la vitamine K (warfarine ou acénocoumarol) avec INR cible de 2-3, durant 3 à 12 mois. Le traitement par rivaroxaban se montre non inférieur au traitement HBPM/AVK pour le critère de jugement primaire, une récurrence d'évènement

TEV fatal ou non (HR de 0,68 avec IC à 95% de 0,44 à 1,04; $p < 0,001$) mais non supérieur, sans différence pour les saignements majeurs ou non majeurs mais cliniquement pertinents (associés à une intervention médicale, à un contact non prévu avec un médecin, à une interruption de traitement, à de la douleur ou un obstacle aux activités quotidiennes).

L'étude EINSTEIN-extension concerne 1197 patients (âge moyen de 58, ET 16 ans) ayant été traités pendant 6 à 12 mois par acénocoumarol, warfarine ou rivaroxaban et sans indication formelle de devoir poursuivre ce traitement. Ces patients reçoivent (en double-aveugle) 20 mg de rivaroxaban par jour, soit un placebo, durant 6 à 12 mois supplémentaire. Le traitement par rivaroxaban se montre non inférieur au traitement. Le rivaroxaban se montre supérieur au placebo pour le critère de jugement primaire, récurrence d'évènement thromboembolique veineux fatal ou non (1,3% versus 7,1%, HR de 0,18 avec IC à 95% de 0,09 à 0,39 , $p < 0,001$), sans majoration significative des saignements majeurs (0,7% versus 0%, $p = 0,11$). Le bénéfice net versus placebo pour ces patients sans indication formelle de poursuite d'un traitement anticoagulant semble favorable dans le cadre de cette étude. L'étude EINSTEIN-PE inclut 4.832 patients (âge moyen de 58, ET 7 ans) présentant une embolie pulmonaire aiguë symptomatique avec ou sans thrombose veineuse profonde identifiée. Les patients sont traités soit par rivaroxaban (d'abord 2 x 15 mg/j durant 3 semaines puis 1 x 20 mg/j durant un total de 3, 6 ou 12 mois) soit par énoxaparine puis antagoniste de la vitamine K pour la même durée. Comme dans les autres études EINSTEIN, les patients à risque élevé de saignement étaient exclus; 90% des patients sont hospitalisés. Le rivaroxaban se montre non inférieur au traitement HBPM/AVK pour le critère de jugement primaire d'efficacité, récurrence thromboembolique sympto-

matique : HR de 1,12 avec IC à 95% de 0,75 à 1,68 , $p=0,003$. Il n'y a pas de différence significative pour le critère de jugement primaire de sécurité, l'ensemble des hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes : HR de 0,90 avec IC à 95% de 0,76 à 1,07 et $p=0,23$.

C. Apixaban

Les résultats de l'étude AMPLIFY évaluant l'apixaban pour le traitement aigu de la TEV ne sont pas publiés au moment où cette Lettre est élaborée

Nous disposons cependant des résultats d'une RCT en double aveugle (AMPLIFY-EXT)⁶², incluant 2.482 patients (âge moyen de 57, ET 15 ans) déjà traités par anticoagulants durant 6 à 12 mois (dont des patients issus de l'étude AMPLIFY, 34% du total) et pour lequel l'intérêt de la poursuite d'un traitement anticoagulant est incertain, traités soit par apixaban (2,5 ou 5 mg 2x/j) soit par placebo (1 : 1) durant 12 mois. L'apixaban se montre plus efficace qu'un placebo pour le critère de jugement primaire composite, récurrence de TEV et décès de toute cause : incidences de 3,8%, 4,2% et 11,6% sur la durée de traitement ; Risque Relatif sous apixaban 2,5 mg de 0,33 (avec IC à 95% de 0,22 à 0,48), sous apixaban 5 mg de 0,36 (avec IC à 95% de 0,25 à 0,53) versus placebo.

Il y a davantage de saignements (mais différence non statistiquement significative) sous placebo que sous apixaban probablement suite à un manque de puissance de cette étude ; il y a de même un risque hémorragique plus élevé avec 2 x 2,5 mg qu'avec 2 x 5 mg d'apixaban : RR 1,93 (IC à 95% de 0,18 à 21,25) pour le 2,5 versus 5 mg.

D. les 3 NACOs

Une méta-analyse de bonne qualité⁶³ donne une synthèse des 3 RCTs concernant les NACOs dans cette indication TEV (10.846 patients). Elle confirme l'absence de différence au

point de vue mortalité globale, récurrence de TVP/EP, décès par thromboembolie entre les NACOs et les comparateurs. Elle apporte des renseignements fort intéressants sur la sécurité de ces NACOs dans la pratique, toutes indications confondues (voir au point 5. Fibrillation auriculaire).

En conclusion

Pour le traitement (aigu) et la prévention (précoce et prolongée) des récurrences de thromboembolie veineuse, il est hasardeux de tirer des conclusions pour les personnes (fort) âgées des études actuellement publiées, celles-ci concernant des patients en moyenne moins âgés (54-57 ans), souffrant donc aussi de moins de comorbidités et avec, globalement, un moindre risque de saignements que les patients âgés vus au quotidien.

Ces patients ne présentent pas d'indication franche de la poursuite d'une anticoagulation (cancer, syndrome antiphospholipidique, récurrences de TEV)⁶⁴.

3.4. Syndrome coronarien aigu

Plusieurs études concernent l'intérêt des NACOs en cas de syndrome coronarien aigu. Ce sujet sort du cadre des soins de première ligne et donc de ce Formulaire MRS..

3.5. Fibrillation auriculaire

A. Dabigatran

L'étude pivot RE-LY⁶⁵ inclut 18.113 patients présentant une fibrillation auriculaire et un risque accru de présenter un AVC. La moyenne d'âge des sujets est de 72 (ET 9) ans. Elle évalue l'intérêt de l'administration de 2x 110mg et de 2 x 150mg de dabigatran (insu entre ces 2 doses) versus warfarine (INR cible 2-3, traitement non en insu). Pour le critère de jugement primaire d'efficacité, survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, le dabigatran 2 x 110mg se montre non inférieur à la warfarine et le dabigatran 2 x 150 mg se montre supérieur à la warfarine (RR de 0,65 avec IC à 95% de 0,52 à 0,81). Pour le critère primaire de sécurité, hémorragie majeure, la dose de 2 x 110mg provoque moins de cas que la warfarine (RR de 0,80 avec IC à 95 % de 0,70 à 0,93) mais il n'y a pas de différence versus warfarine pour la dose de 2 x 150 mg. A noter dans cette étude : une probable augmentation du risque d'infarctus du myocarde sous dabigatran 2 x 150mg (RR de 1,38 avec IC à 95% de 1,00 à 1,91) et une augmentation du risque d'hémorragies digestives (RR de 1,36 avec IC à 95% de 1,09 à 1,70) avec cette dose.

Une analyse⁶⁶ des données complètes de l'étude RE-LY disponibles à la FDA montre, pour les (quelques) patients avec un TTR (time spent in the therapeutic range ; INR 2-3) > 72,5%, une tendance à davantage d'événements du critère primaire d'efficacité sous dabigatran versus warfarine, avec une tendance à une diminution de la mortalité sous warfarine et aussi davantage de saignements majeurs sous dabigatran 2 x 150 mg. Pour des patients bien équilibrés sous antagoniste de la vitamine K, un passage à un NAO pourrait être plus nocif que bénéfique.

B. Rivaroxaban

L'étude pivot ROCKET AF⁶⁷ inclut 14.264 patients en fibrillation auricu-

laire non valvulaire et à risque accru d'AVC. La médiane d'âge des sujets est de 73 ans (IQR 65 à 78 ans). Elle évalue l'intérêt de l'administration de 1 x 20 mg de rivaroxaban (15 mg si clairance de créatinine 30-49 ml/min) versus warfarine (INR cible 2-3) en double insu et double placebo (avec INR réels ou factices et adaptations de doses pour la warfarine). Le traitement est administré durant 500 jours en moyenne.

Pour le critère de jugement primaire (composite) d'efficacité, survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, le rivaroxaban se montre non inférieur à la warfarine (2,1%/an versus 2,4%, HR de 0,88 avec IC à 95% de 0,74 à 1,03, $p < 0,001$), mais non supérieur ($p = 0,12$). Ces résultats concernent une analyse en intention de traiter pour la totalité de l'étude prévue dans le protocole (période de traitement + période de suivi sans traitement par rivaroxaban). Pour une période limitée au traitement, une supériorité (1,7%/an versus 2,2%/an, $p = 0,02$) est notée. Pour le critère primaire de sécurité, hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes, il n'y a pas de différence significative versus warfarine. A noter dans cette étude : une augmentation du risque d'hémorragies digestives (RR de 1,46 avec IC à 95% de 1,19 à 1,78) sous rivaroxaban.

C. Apixaban

L'étude pivot ARISTOTLE⁶⁸ inclut 18.201 patients présentant une fibrillation auriculaire et à risque d'AVC. L'âge médian des patients est de 70 ans (IQR de 63 à 76). Elle évalue l'intérêt de l'administration de 2 x 5 mg d'apixaban (2 x 2,5mg si au moins 2 des critères: au moins 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine $\geq 1,5$ mg/dl) versus warfarine (INR cible 2-3) en double insu, double placebo (avec INR réels ou factices et adaptations de doses pour la warfarine).

Pour le critère de jugement primaire d'efficacité, survenue d'un AVC

(ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique, l'apixaban se montre supérieur à la warfarine (1,27%/an versus 1,60%/an, HR de 0,79 avec IC à 95% de 0,66 à 0,95, $p = 0,01$). Ces résultats concernent une analyse en intention de traiter pour la totalité de l'étude prévue dans le protocole qui est une période limitée au traitement. Sur une période de suivi moyenne de 1,8 an, pour le critère primaire de sécurité, hémorragies majeures, il y a significativement moins sous apixaban : HR de 0,69 avec IC à 95% de 0,60 à 0,80. Il n'y a pas d'augmentation de risque observée pour des hémorragies digestives.

A noter aussi que pour la dose de 2 x 2,5 mg (831 patients apixaban ou placebo), une efficacité significative n'est pas observée (IC à 95% fort large, manque de puissance possible).

L'étude AVERROES⁶⁹ inclut 5.599 patients présentant une FA et un risque augmenté d'AVC chez lesquels l'administration d'un AVK est jugée inadéquate (pas nécessairement pour une contre-indication formelle). L'âge moyen des patients est de 70 (ET 9-10) ans. L'étude évalue l'intérêt de l'administration de 2 x 5 mg d'apixaban (2 x 2,5mg si au moins 2 des critères: au moins 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine $\geq 1,5$ mg/dl) versus 81 à 324 mg d'aspirine par jour en double insu, double placebo. Pour le critère primaire d'efficacité, AVC ou embolie systémique, l'apixaban se montre supérieur à l'aspirine: HR de 0,45 avec IC à 95% de 0,32 à 0,62, $p < 0,001$. Pour le critère primaire de sécurité, hémorragies majeures, il n'y a pas de différence significative (HR de 1,13 avec IC à 95% de 0,74 à 1,75, $p = 0,57$).

Une analyse en sous-groupes⁷⁰ des patients ayant déjà présenté ou non un AVC/AIT confirme les chiffres favorables pour la plus-value de l'apixaban dans les 2 sous-groupes. Elle montre que les hémorragies majeures sont plus fréquentes chez les sujets ayant un antécédent d'AVC/AIT, mais sans

différence significative entre l'apixaban et l'aspirine.

Il faut replacer l'analyse de cette étude AVERROES dans le cadre de la discussion actuelle sur l'intérêt réel de l'aspirine en prévention de l'AVC dans le cadre d'une FA non valvulaire. En acceptant que ce traitement n'ait pas été prouvé efficace dans le cadre de la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire comme mentionné dans les derniers guidelines européens⁷¹, le comparateur dans cette étude AVERROES n'est pas adéquat.

D. Les 3 NACOs

De nombreuses méta-analyses ont été publiées concernant l'efficacité des NACOs en cas de FA non valvulaire avec risque accru d'AVC (ou d'embolie systémique). La liste des principales méta-analyses publiées au moment où cette Lettre est élaborée, figure ci-dessous⁷². Que retenir de ces publications ?

1. Le risque d'AVC/embolie systémique est différent dans les populations des 3 études pivots versus warfarine (voir tableau page 31).

2. Le risque d'incidents hémorragiques peut être bien différent entre les études et la pratique.

Une méta-analyse⁷³ rapporte les chiffres de pharmacovigilance étatsuniens pour l'année 2011 : 3781 signalements d'effets indésirables « domestiques » pour le dabigatran, dont 2.367 hémorragies, 542 décès, 644 AVC, effets indésirables plus souvent survenus chez les personnes âgées (âge médian de 80 ans). Sur la même période, pour la warfarine, beaucoup plus utilisée, déclaration de 1106 effets indésirables, dont 72 décès. Une sous-déclaration des effets indésirables (connus) avec la warfarine, médicament plus ancien est cependant fort possible.

Une autre base de données étatsunienne sur une population sélectionnée

Risque d'AVC/embolie systémique

	RE-LY dabigatran	ROCKET-AF rivaroxaban	ARISTOTLE apixaban
Score CHADS2 ≤ 1	31-33%	-	34%
2	34-37%	13%	36%
≥ 3	32-33%	77%	30%
Temps de INR 2-3 (TTR) sous warfarine (moyenne)	64%	55%	62%
AVC ischémique ou non précisé sous warfarine	2,35%	2,4%	1,9%
AVC hémorragique sous warfarine	0,7%	0,7%	0,8%

montre une incidence d'hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes proportionnellement plus importante sous warfarine que sous dabigatran en 2011⁷⁴. Une autre étude d'observation prospective étatsunienne effectuée en 2011 sur une population d'un hôpital universitaire montre des hémorragies d'évolution plus rapidement favorable sous dabigatran versus warfarine et des hémorragies gastrointestinales proportionnellement plus fréquentes sous dabigatran que sous warfarine⁷⁵. Retenons que le risque observé avec le dabigatran (premier NACO à être plus largement utilisé), même s'il est inférieur à celui lié à la warfarine, doit inciter à une vigilance permanente et à renoncer à une banalisation du risque d'hémorragie et de décès lors de la prescription d'un NACO.

3. Un bénéfice limité

Si les synthèses reconnaissent un risque diminué de saignements intracrâniens avec ces NACO versus warfarine⁷², en faisant une alternative prometteuse à la warfarine, ils insistent sur le fait que leur plus-value est petite versus warfarine et fort variable en fonction du contrôle obtenu sous warfarine⁷³ et sur le fait qu'un tel bénéfice reste à montrer en dehors du contexte des études, c'est-à-dire dans la pratique quotidienne⁷⁶.

4. Le choix entre les 3 NACO disponibles

En prenant en compte de manière très précise les avantages et faiblesses/limites des 3 NACO actuellement

concernés, et les caractéristiques différentes des patients potentiels, un choix individualisé entre ces trois médicaments est indiqué⁷⁷.

En conclusion

En cas de fibrillation auriculaire non valvulaire avec risque augmenté de présenter un AVC ou une embolie systémique selon le score CHADS2 (ou CHA2DS2-VASc), le dabigatran à la dose de 2 x 110 mg et le rivaroxaban à la dose de 1 x 20 mg/j sont non inférieurs à la warfarine en prévention d'un AVC/embolie systémique. Le dabigatran à la dose de 2 x 150 mg et l'apixaban à la dose de 2 x 5 mg/j se montrent plus efficaces que la warfarine pour ce critère.

Le dabigatran à la dose de 2 x 110 mg et l'apixaban provoquent moins d'hémorragies majeures que la warfarine dans ces études ; le dabigatran à la dose de 2 x 150 mg et le rivaroxaban en provoquent autant.

Selon les données de la pharmacovigilance, le risque d'incidents hémorragiques semble plus important dans la pratique que dans les études avec les NACO.

La plus-value des NACO versus warfarine avec INR bien contrôlé est incertaine (données non concordantes).

Les comparaisons (indirectes) entre ces 3 NACO montrent qu'ils présentent chacun des avantages comme des inconvénients propres et que le choix doit donc être individualisé.

La liste de références peut être consultée sur le site web :

www.formularium.be

NACOs : interactions médicamenteuses (selon le RCP)

Mécanisme	Rivaroxaban Anti Xa	Dabigatran Anti thrombine direct	Apixaban Anti Xa
CYP	<p>Métabolisé via le CYP3A4, le CYP2J2 et des mécanismes indépendants des CYP utilisation non recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH, puissants inhibiteurs du CYP3A4 (et de la P-gp)</p> <p>Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban</p>	<p>Le dabigatran etexilate et le dabigatran ne sont pas métabolisés par le système du cytochrome P450 et n'exercent aucun effet in vitro sur les enzymes du cytochrome P450 humain. Des interactions médicamenteuses liées à ce système ne sont donc pas attendues avec le dabigatran.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - prudence avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 - prudence avec les inducteurs puissants du CYP3A4
Glycoprotéine P	<p>Substrat de la protéine de transport P-gp (glycoprotéine-P)</p>	<p>Réduction des concentrations plasmatiques de dabigatran avec les inducteurs puissants de la P-glycoprotéine : rifampicine, millepertuis, carbamazépine</p> <p>Les inhibiteurs de la P-glycoprotéine augmentent la concentration plasmatique de dabigatran : amiodarone, vérapamil, quinidine, kétoconazole et la clarithromycine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - prudence avec les inhibiteurs puissants de la P-gp - prudence avec les inducteurs puissants de la P-gp
Autres	<p>Substrat de la protéine de transport BCRP (breast cancer resistance protein, protéine de résistance au cancer du sein)</p>	<p>Associations non recommandées : héparines non fractionnées et dérivés de l'héparine, héparines de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, désirudine, thrombolytiques, antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidine, dextran, sulfapyrazone et antivitamines K.</p> <p>En raison du risque hémorragique, une surveillance étroite des signes de saignement est recommandée, notamment avec les AINS à demi-vie d'élimination supérieure à 12 heures</p>	<ul style="list-style-type: none"> - prudence en cas d'association avec des AINS - administration d'apixaban non recommandée concomitamment avec : HBPM, fondaparinux, agents thrombolytiques, antagonistes du récepteur GPIIb/IIIa, thiénopyridines (p ex clopidogrel), dipyridamole, dextran, sulfapyrazone, anti-vitamine K, autres anticoagulants oraux

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : J. Vandenhoven

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

Rédaction : T. Christiaens, H. Decat, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs : D. Boudry, S. Vanderdonck

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info : redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses : Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable : K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web : www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Dabigatran (Pradaxa): risk of serious haemorrhage – need for renal function testing. *Drug Safety Update* 2011;5(5):A2. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con137782.pdf>
2. Prescrire. Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Pas d'antidote et peu d'expérience clinique. *Rev Prescrire* 2013;33(353):202-6.
3. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants 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 3. Art. No.: CD001927. DOI: 10.1002/14651858.CD001927.pub2.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
5. Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *BMJ Clinical Evidence* 2010;03:207. Search Date February 2009. <http://clinicalevidence.bmj.com>
6. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
7. 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.: CD 000187. DOI: 10.1002/14651858.CD000187.pub2.
8. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Conolly S et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-8.
9. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study: BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
10. Johnson CE, Lim WK, Workman BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow up. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:655-9.
11. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
12. Dunn A. Oral anticoagulant therapy safely prevented stroke in older patients with atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2009;14:140. Bespreking van: van Walraven C, Hart RG, Conolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
13. Hobbs FD, Roalke AK, Lip GY et al. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *BMJ* 2011;342:d3653.
14. Poli D, Antonucci E, Testa S et al. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment. *Circulation* 2011;124:824-9.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the taskforce for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation. National clinical guideline for management in primary and secondary care. *NICE Clinical Guideline 36*, June 2006. <http://guidance.nice.org.uk/CG36/Guidance/pdf/English>.
17. Boode BSP, Heeringa J, Konings KTS et al. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. *Huisarts Wet* 2009;52:646-63. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M79_svk.htm
18. Keeling D, Baglin T, Campbell T et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
19. 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.
20. 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.
 21. 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.
 22. Anonymous. Dabigatran – Eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern. *Arzneimittelbrief* 2010;44:6-7.
 23. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
 24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. *SIGN* Publication 108, December 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.
 25. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:115-24.
 26. Sandercock PAG, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000248. DOI: 10.1002/14651858.CD000248.pub2.
 27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. *NICE Clinical Guideline 92*, January 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG92/Guidance/pdf/English>.
 28. Goodacre S. In the clinic: Deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:ITC3-1-ITC3-16.
 29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. *SIGN* Publication 122. December 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>.
 30. Rédaction Prescrire. Prévention primaire des embolies pulmonaires. Troisième partie. *Rev Prescrire* 2002;22:516-29.
 31. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Traitement et prévention des thromboembolies veineuses profondes. *Folia Pharmacotheapeutica* 2008;35:1-2. <http://www.cbip.be/PDF/Folia/2008/P35F01B.pdf>.
 32. Dentali F, Douketis JD, Gianni M et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
 33. Wein L, Wein S, Haas SJ et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
 34. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No. CD003747. DOI: 10.1002/14651858.CD003747.pub2.
 35. McManus RJ, Fitzmaurice DA, Murray E, Taylor C. Thromboembolism. *BMJ Clinical Evidence* 2011;03:208. Search Date June 2010. <http://clinicalevidence.bmj.com>.
 36. PRODIGY. Deep vein thrombosis. *PRODIGY* 2009. http://prodigy.clarity.co.uk/deep_vein_thrombosis.
 37. Erkens P, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD001100. DOI: 10.1002/14651858.CD001100.pub3.
 38. Oudega R, Van Weert H, Stoffers H et al. NHG-Standaard: Diepe veneuze trombose. *Huisarts Wet* 2008;51:24-37. http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarden/Samenvattingskaartje-NHGStandaard/M86_svk.htm.
 39. PRODIGY. Anticoagulation - oral. *PRODIGY* 2009. http://prodigy.clarity.co.uk/anticoagulation_oral.

40. Keeling D, Baglin T, Campbell T et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *Br J Haematol* 2011;154:311-24.
41. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub2.
42. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins HM. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.:CD002001. DOI: 10.1002/14651858.CD002001.
43. Akl EA, Labedi N, Barba M et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD006650. DOI: 10.1002/14651858CD006650.pub3.
44. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. RE-NOVATE study. *Lancet* 2007;370 :949-56.
45. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
46. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. RE-MOBILIZE study. *J Athropsty* 2009 ;24:1-9.
47. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.
48. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al.; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
49. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al.; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
50. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al.; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26;358:2776-86.
51. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
52. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. ADVANCE-1. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
53. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
54. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2487-98.
55. Neumann I, Rada G, Carlos JC, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9.
56. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; for the MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
57. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
58. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
59. Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al; for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
60. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

61. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
62. Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al. , for the AMPLIFY-EXT investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012.
63. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
64. Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:767-9.
65. Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al, for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.
71. Camm AJ, Kirchhoff P, LIP GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
72. 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.
73. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
74. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-4.
75. Berger R, Salhanick SD, Chase M, et al. Hemorrhagic complications in emergency department patients who are receiving dabigatran compared with warfarin. *Ann Emerg Med* 2013 ;61 :475-9.
76. 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.
77. 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.