



ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, rue Bonaparte - 75272 PARIS CEDEX 06
Tél. : 01 42 34 57 70

Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO)

MOTS-CLES : ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD), DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN, WARFARINE, FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE, MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

KEY-WORDS: DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOAC), DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN, WARFARIN, NON VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION, VENOUS THROMBOEMBOLISM

présenté à l'Académie nationale de médecine

par Gilles BOUVENOT, Jean-Paul BOUNHOURE, Jean-Louis MONTASTRUC, André VACHERON

membres de l'Académie nationale de médecine

au nom de la commission II (Président : Jean-Paul Tillement)

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

Remerciements : les auteurs du rapport expriment leur gratitude aux membres de la commission II, aux Professeurs Jean-Pierre Cazenave et Jean-Noël Fiessinger, membres de l'Académie nationale de médecine pour leur relecture particulièrement contributive. Ils remercient également le Professeur Pierre Sie et le Docteur Haleh Bagheri (Toulouse), le Professeur Pierre Morange (Marseille) et Monsieur Patrick Semenzato (HAS).

Anticoagulants oraux directs

RESUME

Pendant des décennies, les traitements anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle des antagonistes de la vitamine K (AVK). C'est pourquoi, l'arrivée sur le marché, entre 2008 et 2013, de trois nouveaux anticoagulants oraux directs non AVK (AOD) de mêmes indications thérapeutiques que les AVK mais de mécanismes d'action plus spécifiques, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de complications hémorragiques. Il s'agit d'un antithrombine, le dabigatran, et de deux anti Xa, le rivaroxaban et l'apixaban. Ces anticoagulants ne nécessitent pas de surveillance de leur activité anticoagulante, ce qui est une contrainte en moins par rapport aux AVK mais ce qui, en contrepartie, limite la possibilité d'adaptations posologiques individualisées. Par ailleurs, ils sont actuellement dépourvus d'antidote, un inconvénient non négligeable face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale. S'ils présentent l'avantage, par rapport aux AVK, de ne pas entraîner d'interactions avec les aliments, ils ne sont pas dénués d'interactions médicamenteuses. Leurs données de pharmacovigilance n'autorisent pas, en l'état actuel, de comparaison avec les AVK mais permettent cependant de préciser les facteurs de risque, par exemple ceux des effets indésirables hémorragiques : âge, insuffisance rénale, poids corporel < 50 kg, associations médicamenteuses, pathologies ou interventions à risque hémorragique. Les principaux effets indésirables concernent d'abord les accidents hémorragiques (surtout la sphère digestive et plutôt dans les indications médicales) puis thromboemboliques, plutôt au décours de la chirurgie. Un suivi à long terme s'avère nécessaire pour s'assurer, au-delà des résultats des essais cliniques et des premières données d'utilisation, de leur sécurité à long terme.

En prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique, leurs avantages principaux versus le traitement héparinique auquel ils sont une alternative particulièrement bienvenue pour des sujets jeunes, sans insuffisance rénale ni hépatique, en l'absence de comorbidités, sont la possibilité d'un traitement oral et l'absence d'obligation de contrôles biologiques répétés. Dans l'indication de la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour privilégier les nouveaux anticoagulants oraux par rapport aux AVK, à plus forte raison pour remplacer, chez un patient, un traitement AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant oral direct, sans parler de la dangerosité inhérente au passage d'un AVK à un nouvel anticoagulant, quelles que soient les précautions prises.

Direct oral anticoagulants

SUMMARY

For decades oral anticoagulants treatments were made up of one single therapeutic category so called vitamin K antagonists (VKA). But the arrival on the market (between 2008 and 2013) of three new anticoagulants non VKA (DOACs) having the same therapeutic indications as the VKA, such as dabigatran (a direct thrombin inhibitor) and rivaroxaban and apixaban (two factor Xa inhibitors) and having a mechanism of action more specific than that of VKA, aroused the hope they could infer fewer fearful bleeding complications with an equal or maybe even better efficiency. Given in fixed doses without coagulation monitoring which represents less constraint but also a lack of possible individualized posology, there is no antidote which is a non negligible inconvenient when in traumatic or surgical situations. No known dietary restrictions are in favor of DOACs, but drug-drug interactions are not fewer than warfarin. The pharmacokinetics analysis of those products makes us think of minor risks of drug interactions with apixaban than there could be with the two other DOACs. The analysis of biodisponibility or elimination by kidney is heading in the same direction.

Their international pharmacovigilance data cannot at present be compared with VKA but they allow us to be more precise in risks factors such as adverse bleeding effects: age, renal impairment, body weight inferior to 50 kg, drug associations, pathologies or surgery with risks of bleeding .The main adverse effects are first bleeding complications (particularly in the gastrointestinal sphere and rather in medical indications) then thromboembolic complications (rather at surgery following). A long term survey turns out to be necessary to make sure of security in the long run, beyond the clinical trials and the first use data. In prevention of venous thromboembolic disease they show advantages versus the treatment with heparin which they are an alternative to. And this alternative is particularly well chosen for young subjects with no renal impairment nor hepatic impairment in absence of comorbidities, in orthopaedic surgery. And their main advantages are the possibility for an oral treatment which is an improvement for patients submitted to long term prescriptions and the absence of obligations for repeated biological controls. In prevention of strokes and systemic embolism on patients suffering from non valvular atrial fibrillation, there is no scientific argument to privilege the new oral anticoagulants versus VKA and even more so to switch from efficient and well tolerated AVK to DOAC, taking account of the inherent dangerousness during the transition between VKA and this new anticoagulant even though everything is done with utmost care. The patients who would be most likely benefit from DOACs are those whose INR cannot be controlled by VKAs.

ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

INTRODUCTION

Pendant des décennies, les médicaments anticoagulants oraux n'ont comporté qu'une seule classe pharmacologique, celle dite des antivitamine K (AVK) : coumariniques (acénocoumarol et warfarine) et dérivés de l'indanedione (fluindione, la plus prescrite en France avec plus de 80% des prescriptions) dont les contraintes d'utilisation, de par la nécessité d'un suivi biologique, ont pu être rendues responsables d'une sous-utilisation dans la population cible, délétère pour la santé publique. A noter cependant que la consommation des anticoagulants oraux n'a cessé d'augmenter régulièrement ces dix dernières années en France [1] avec, pour les AVK, un doublement entre 2000 et 2012 (passage de 195 millions à 394 millions de doses définies journalières, DDJ) puis une diminution d'utilisation à partir de 2012, tandis qu'on observait pour les AOD une évolution très rapidement progressive à partir de leur introduction avec 117 millions de DDJ en 2013. La DDJ constitue la posologie de référence pour un adulte de 70 kg dans l'indication principale de chaque molécule.

La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux a été estimée à 1,5 million de personnes d'âge moyen 72,5 ans (avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30%) [1]. Parmi les personnes actuellement traitées par anticoagulants oraux, près du quart ont débuté leur traitement au cours de l'année 2013 [1].

L'usage de ces anticoagulants, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et comme responsable de 5000 décès/an par accidents hémorragiques. C'est pourquoi, l'arrivée récente sur le marché entre 2008 et 2013 de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) de mêmes indications thérapeutiques que celles des AVK, mais antithrombine (dabigatran) ou anti Xa (rivaroxaban et apixaban en Europe, edoxaban au Japon, betrixaban étant encore en développement), c'est-à-dire de mécanisme d'action plus spécifique que celui des AVK, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de ces complications hémorragiques. Ne nécessitant pas de surveillance de leur activité anticoagulante - une contrainte en moins mais en même temps une absence de possibilité d'adaptation posologique individualisée- ils sont encore dépourvus d'antidote, inconvénient non négligeable face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale.

Il en résulte que leurs performances, face à celles des AVK dont le maniement routinier est bien connu des prescripteurs, sont actuellement l'objet de débats très vifs dans la communauté médicale internationale, d'autant que leur prescription concerne une très large population, souvent fragile et pour de longues durées de traitement [1].

Le rapport qui suit et qui justifiera d'être actualisé en fonction de l'évolution rapide des connaissances dans le domaine, est une présentation factuelle de l'évaluation de ces nouveaux anticoagulants oraux directs dans le cadre d'un recul encore limité.

PREMIERE PARTIE : BASES PHARMACOLOGIQUES

1-1 Mécanisme d'action et pharmacodynamie (annexes 1 et 2)

Alors que les AVK agissent comme des anticoagulants indirects [ne manifestant leur action qu'*in vivo* en entravant la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants (facteurs PPSB : II prothrombine, VII proconvertine, X facteur Stuart et IX facteur anti-hémophilique B)], les AOD qui sont des anticoagulants directs agissent de façon spécifique, en inhibant directement deux facteurs : la thrombine (facteur IIa) ou le facteur Stuart activé (Xa). Ainsi, sur le plan pharmacodynamique, les AOD n'agissent pas sur une cible nouvelle : ils ont le même objectif, s'opposer à la coagulation du sang et plus précisément bloquer la transformation du fibrinogène en fibrine ; ils sont simplement plus spécifiques de certains facteurs de la coagulation que les AVK. En outre les AVK inhibent deux facteurs antithrombiniques naturels, la protéine C et la protéine S qui sont vitamine K dépendants.

1.1.1- Inhibiteurs directs de la thrombine («gatrans»)

Les premiers médicaments de cette classe pharmacologique ont été le ximélagatran et le mélagatran, retirés du marché en 2006 pour effets indésirables hépatiques. D'autres médicaments antithrombine sont utilisés par voie parentérale. Il s'agit des dérivés de l'hirudine, protéine extraite de la salive de la sangsue médicinale (lépirudine, désirudine, bivalirudine). Le dabigatran etexilate, administré par voie orale, est un promédicament rapidement converti en dabigatran (annexe 1) qui agit comme un inhibiteur sélectif et réversible de la molécule de thrombine γ compris, à la différence des héparines (qui combinent une activité anti IIa et une activité anti Xa), la thrombine liée à la fibrine, enzymatiquement active, dont il bloque le site actif interagissant avec ses substrats [2]. Les antithrombine directs, ne se liant pas aux protéines plasmatiques, donnent une réponse anticoagulante mieux prédictible que celle de l'héparine ; par ailleurs, ne se liant pas au facteur 4 plaquettaire (F4P), leur activité n'est pas dépendante de la quantité de F4P disponible (annexe 2).

1.1.2- Inhibiteurs directs du facteur Xa («xabans»)

Le facteur Xa, qui catalyse la conversion de la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) occupe une place centrale dans la physiologie de la coagulation. Il est la cible de plusieurs médicaments anticoagulants : les héparines, les héparinoïdes (fondaparinux, idraparinux) de voie parentérale et les « xabans » : rivaroxaban, apixaban, edoxaban, qui sont des inhibiteurs directs, réversibles et sélectifs du facteur Xa libre mais aussi (à la différence du fondaparinux, inhibiteur sélectif du Xa lui aussi) du facteur Xa lié au complexe prothrombinase ou au thrombus de fibrine, et actifs *per os* [3-5]. De plus, à la différence de l'héparine (ou du fondaparinux) qui a une action antithrombine indirecte d'action médiée par l'antithrombine physiologique, les anti Xa ne requièrent pas de cofacteurs pour agir.

La physiologie voudrait que les anti Xa, agissant en amont des anti IIa, ne bloquant pas l'activation de la Protéine C et n'affectant pas les effets hémostatiques de la thrombine, donnent moins de complications hémorragiques que les anti IIa ; mais aucune preuve clinique n'en a été apportée.

1-2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Le tableau n°1 présente les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD, utiles pour la pratique [2-5]. Plusieurs points méritent d'être soulignés :

- Le dabigatran étexilate est un promédicament nécessitant une hydrolyse pour être transformé en son métabolite actif, le dabigatran. Les « xabans » sont en revanche directement actifs. L'absorption du dabigatran dépend du pH gastrique : elle est diminuée en cas de traitement concomitant par inhibiteur de la pompe à protons
- La *biodisponibilité* extrêmement faible et variable du dabigatran rend compte d'une efficacité clinique très variable et imprévisible selon les individus.
- Les AOD ont une *demi-vie* plus brève (entre 9 et 15h) que celle de la warfarine (35 à 45 h) AVK de référence. Cette caractéristique peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, malgré l'absence d'antagoniste à la différence des AVK.
- Tous ces médicaments sont des substrats de la *glycoprotéine P (P-gp)*, protéine d'efflux limitant le passage transmembranaire des médicaments. Ils sont aussi (sauf le dabigatran) métabolisés par l'*isoenzyme CYP 3A4* du cytochrome P450. Ce double mécanisme explique ainsi les risques de surdosage avec les médicaments inhibiteurs de la P-gp et/ou du CYP 3A4 qui majorent la concentration plasmatique des AOD et augmentent donc leurs effets, tout particulièrement leur risque hémorragique. Il s'agit essentiellement de certains anti-infectieux [les macrolides (« mycine ») érythromycine, clarithromycine... sauf la spiramycine, les antiprotéases (« avir ») ritonavir, lopinavir, saquinavir, indinavir..., les antifongiques azolés (« conazole ») itraconazole, ketoconazole, voriconazole, fluconazole par voie systémique], des anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib), de l'immunosuppresseur ciclosporine, comme de l'utilisation répétée de jus de pamplemousse. Il convient d'informer particulièrement de ce même risque lors de l'association (fréquente en pratique) de certains cardiotropes, eux aussi inhibiteurs à la fois de la P-gp et du CYP 3A4: l'amiodarone, ou encore les deux inhibiteurs calciques bradycardisants, diltiazem ou vérapamil. A l'inverse, les inducteurs du CYP 3A4 (antiépileptiques, rifampicine, certains antirétroviraux, millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme du rivaroxaban ou de l'apixaban, diminuer leurs effets et faire donc courir un risque thrombotique.
- Ces médicaments sont (surtout le dabigatran à 80% et le rivaroxaban) éliminés par *voie rénale*. L'insuffisance rénale, même légère, est un facteur de risque de surdosage, non seulement pour le dabigatran ou le rivaroxaban, mais aussi, en raison de leurs propriétés pharmacodynamiques, pour l'apixaban ou l'edoxaban. Ces médicaments sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min (et de 30 ml/min pour le dabigatran) et à manier avec grande prudence en ajustant les doses au-delà. Il convient donc, au-delà des strictes recommandations officielles, d'être

particulièrement prudent chez le sujet âgé. En gériatrie, on prêtera une attention toute particulière aux associations de ces AOD aux médicaments susceptibles de réduire leur élimination rénale : diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversions, sartans...fréquemment associés aux AOD en pratique clinique.

- La caractéristique *non linéaire* de la pharmacocinétique du rivaroxaban (mais non des autres AOD) rend compte de la difficulté potentielle d'équilibration des patients, pouvant conduire à des surdosages difficilement prévisibles.

Finalement, l'analyse des profils pharmacocinétiques de ces médicaments laisse prévoir un moindre risque d'interactions médicamenteuses avec l'apixaban ou surtout l'edoxaban qu'avec les deux autres AOD. L'analyse des données de biodisponibilité ou d'élimination rénale va dans le même sens.

1-3 Interactions médicamenteuses

Les paragraphes ci-dessus indiquent aussi que, contrairement à l'idée classique, la prescription des AOD ne s'accompagne pas d'un moindre risque d'interactions médicamenteuses. Celles-ci existent avec les AOD comme avec les AVK et tous les médicaments pris par voie orale et métabolisés au niveau hépatique, mais elles diffèrent selon les isoenzymes des cytochromes impliquées. Comme avec tout médicament porteur d'un risque hémorragique, l'association à des médicaments faisant saigner sera prudente et réfléchie. Dans cette liste, au-delà évidemment des autres anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires, il convient de citer les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS dont le chef de file est la fluoxétine) ou de la noradrénaline (IRSNA comme la venlafaxine ou la duloxétine) principalement prescrits comme antidépresseurs. Dans l'essai **RE-LY** avec le dabigatran, ces médicaments ont augmenté le risque de saignement [6].

	dabigatran étexilate	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Cible pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui

Tableau 1 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des anticoagulants oraux non AVK (AOD) utiles pour la pratique

DEUXIEME PARTIE : ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ET MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

La maladie thrombo-embolique demeure en cardiologie, en médecine interne et en chirurgie un problème majeur au vu de sa fréquence et de sa gravité : sans prophylaxie, l'incidence des thromboses veineuses en milieu hospitalier est de l'ordre de 10 à 40% parmi les malades hospitalisés dans les services de médecine et elle est encore plus élevée après chirurgie orthopédique majeure [7]. Sa mortalité en Europe dépasse 350.000 décès par an et plus de 10% des décès en milieu hospitalier sont dus à des embolies pulmonaires [8].

Le risque thromboembolique est élevé après mise en place de prothèses de hanche et de genou, interventions chirurgicales qui concernent des patients souvent âgés et même très âgés, quelquefois obèses, avec des pathologies associées fréquentes.

Les trois nouveaux AOD ont l'AMM dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse et de l'embolie pulmonaire. Leurs avantages principaux sont d'une part la voie orale et d'autre part l'absence d'obligation de contrôles biologiques répétés, avantage discutable qui sera contre argumenté plus loin. En revanche, l'absence actuelle d'antidote lors d'une hémorragie majeure est un élément d'appréciation négatif à retenir à l'encontre de ces nouveaux médicaments.

Les trois AOD commercialisés en Europe sont une alternative au traitement classique qui est soit une héparine de bas poids moléculaire suivie d'AVK, soit le fondaparinux, dans la prévention des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.

2-1- Le dabigatran étexilate

2-1-1 Dans la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique

Le dabigatran etexilate (Pradaxa®) est un inhibiteur direct de la thrombine qui peut être prescrit dans l'indication « prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée par prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) » aux posologies quotidiennes de 220 mg ou de 150 mg en particulier en cas d'insuffisance rénale modérée (gélules à 75 mg et 110 mg, AMM 2008).

2-1-1 Deux études de non-infériorité, en double aveugle, randomisées en groupes parallèles ont comparé la thromboprophylaxie à court terme de deux doses de dabigatran (150 ou 220 mg) à celle de l'énoxaparine (40 mg sous-cutané une fois par jour) en chirurgie orthopédique.

L'étude **RE-MODEL** a enrôlé 2076 patients dans le cadre de la pose d'une prothèse totale de genou [9]. La durée du traitement a été de 6 à 10 jours. L'objectif principal de l'étude était composite : survenue d'événements thromboemboliques veineux totaux (cliniques ou phlébographiques) et de décès toutes causes. Les résultats avec les deux dosages de dabigatran n'ont pas été inférieurs à ceux observés avec l'énoxaparine : 36,4% pour le dabigatran 220 mg, 40,5% pour le dabigatran 150 mg, versus 37,7% dans le groupe énoxaparine.

RE-NOVATE a été une étude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, conçue selon un modèle similaire, dans la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche [10] : 3494 patients ont été randomisés et traités en moyenne 33 jours. L'objectif principal était le même que celui de RE-MODEL. Les résultats ont confirmé la non-infériorité pour le critère principal: 6% dans le groupe dabigatran 220 mg, 8,6% dans le groupe dabigatran 150 mg versus 6,7% dans le groupe énoxaparine

Le risque hémorragique des deux médicaments n'a pas différé aux posologies et durées de traitement évaluées. En prévention primaire des thromboses veineuses, les deux doses de dabigatran ont été aussi efficaces que 40 mg d'énoxaparine sous-cutanée une fois par jour ou en 2 injections de 30 mg /jour, avec un risque hémorragique similaire, l'incidence des hémorragies ayant été plus faible avec la dose de 150 mg de dabigatran. Il est conseillé de proposer une dose de 150 mg chez les patients de plus de 75 ans et les insuffisants rénaux modérés. La posologie journalière doit être de même limitée à 150 mg en cas d'utilisation conjointe d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil.

Toutefois, par rapport au traitement par héparine de bas poids moléculaire, il n'y a pas d'avantage clinique démontré, si ce n'est la prescription orale, sans nécessité de contrôle biologique, d'autant que la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine est essentiellement fondée sur l'incidence des événements détectés par seule phlébographie et de localisation distale, en particulier après PTG.

Dans le cadre de la prévention de la thrombose veineuse, la Commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) a attribué à Pradaxa® un Service Médical Rendu (SMR) important avec une absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR de niveau V), signifiant une absence de progrès thérapeutique démontré par rapport à l'énoxaparine [11].

2-1-2 Dans le traitement et la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire

Une très récente extension d'indication a été octroyée au dabigatran aux USA (et est en instance en Europe) pour le traitement et la prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. Elle est fondée sur les résultats des essais RE-COVER I et II et de leur extension RE-MEDY et RE-SONATE [12]. Dans RE-COVER, essai comparatif randomisé en double aveugle, le dabigatran, à raison de 150 mg deux fois par jour pendant 6 mois, a été comparé à la warfarine (INR entre 2 et 3) précédée de 9 jours (médiane) d'anticoagulation parentérale par une héparine. Le critère principal de jugement était l'incidence à 6 mois d'une récurrence symptomatique objectivement confirmée et les décès reliés. Il a été observé 2,4% de récurrences dans le groupe dabigatran (chez 1274 patients) versus 2,1% dans le groupe warfarine (chez 1265 patients) : hazard ratio dabigatran 1,10 IC 95% 0,65-1,84 (non-infériorité démontrée) et, par ailleurs, des saignements majeurs ont été notés chez 1,6% des patients du groupe dabigatran versus 1,9% dans le groupe warfarine (hazard ratio dabigatran 0,71 IC 95% 0,59-0,85) ; pas de différence en termes de mortalité ; un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement dans 9% des cas sous dabigatran

versus 6,8% sous warfarine. Le pourcentage de temps passé par les patients du groupe warfarine dans la cible de l'INR a été de 60%. En poolant les résultats de RE-COVER I et RE-COVER II (2589 patients), études « jumelles », les auteurs trouvent des résultats superposables à ceux de RE-COVER I. [13], résultats non démentis par ceux des études d'extension de 16 mois RE-MEDY et RE-SONATE [14].

2-2 Le rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct du facteur Xa, actif par voie orale. Il a été étudié pour la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse (10 mg par jour en une prise, AMM 2008) dans quatre études randomisées, en double aveugle : 10 mg de rivaroxaban une fois par jour versus 40 mg d'énoxaparine sous-cutanée une fois par jour pendant 35 jours.

2-2-1 Deux essais ont concerné 4541 patients opérés d'une prothèse de hanche (inclus dans RECORD 1 et 2).

Dans **RECORD 1**, le rivaroxaban à la dose de 10 mg / jour s'est avéré supérieur à l'énoxaparine en injection sous-cutanée de 40 mg, traitement débuté le soir précédant l'intervention chirurgicale [15]. L'incidence des thromboses veineuses et de la mortalité toutes causes confondues a été de 1,1 % dans le groupe rivaroxaban versus 3,7 % dans le groupe énoxaparine.

Dans **RECORD 2** après prothèse de hanche, le traitement par rivaroxaban 10 mg/j, prescrit 6 à 8 heures après l'intervention et pendant 31 à 39 jours, a été comparé à la même dose d'énoxaparine sous-cutanée poursuivie pendant 10 à 14 jours et suivie d'un placebo pendant 21 à 25 jours [16]. L'efficacité du rivaroxaban a été supérieure à celle de l'énoxaparine à l'égard du critère principal de jugement composite habituel : 2% versus 9,3%, $p < 0,001$. Il n'a pas été observé de différence pour les événements hémorragiques.

Les essais **RECORD 3 et 4** ont inclus des patients opérés d'une prothèse du genou et évalué le rivaroxaban vs l'énoxaparine aux doses habituelles, la durée de traitement ayant été de 10 à 14 jours : thromboprophylaxie brève [17, 18]. Ces essais ont démontré que l'effet antithrombotique de 10 mg per os par jour de rivaroxaban a été légèrement supérieur à celui de 40 mg d'énoxaparine sous-cutanée sur l'incidence des ETEV totaux (1,1 % versus 3,7 %), pour des risques hémorragiques légèrement inférieurs (2,5% vs 3,1% IC 95% : 0,62-0,99 $p < 0,04$.) Comme dans le cas du dabigatran, le bénéfice observé repose essentiellement sur une réduction des thromboses asymptomatiques [11].

La HAS a reconnu en 2009 au Xarelto® un SMR important avec une ASMR de niveau IV (progrès minime) par rapport à l'énoxaparine [11]. La durée du traitement par rivaroxaban ne dépasse pas 5 semaines.

L'étude **EINSTEIN-DVT** est une étude ouverte, de non-infériorité, ayant porté sur 3349 patients qui furent randomisés pour recevoir soit le rivaroxaban 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20 mg une fois par jour, soit le traitement conventionnel énoxaparine 1mg/kg suivie d'antivitamine K [19]. Les patients ont été suivis pendant 3, 6 ou 12 mois. Le critère principal de jugement était la récurrence d'une embolie pulmonaire. Les patients inclus dans le bras rivaroxaban ont eu un pourcentage d'événements de 2,1% versus 3% dans le bras

énoxaparine-AVK. Le pourcentage d'événements hémorragiques a été de 8,1% dans chaque groupe.

2-2-2 Dans le traitement des embolies pulmonaires et la prévention des récurrences sous forme de thromboses veineuses proximales (TVP) et d'embolies pulmonaires (posologie quotidienne dans la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire en phase aiguë: 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis 20 mg une fois par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences) :

Une extension d'indication attribuée en 2012 au rivaroxaban (cp à 15 et 20 mg) concerne le traitement des embolies pulmonaires et la prévention des récurrences sous forme de thromboses veineuses proximales (TVP) et d'embolies pulmonaires chez l'adulte, suite à la réalisation d'un essai ouvert (4832 patients inclus) rivaroxaban versus énoxaparine suivie de la prescription d'antivitamine K. Le rivaroxaban, à la posologie de 15 mg deux fois par jour, prescrit pendant 3 semaines puis à la dose de 20 mg/jour a été comparé à l'énoxaparine sous-cutanée relayée par antivitamine K pendant 3-12 mois (INR entre 2 et 3) [20]. Les résultats suggèrent que le rivaroxaban n'a pas été inférieur au traitement classique, démontrant ainsi sa non-infériorité par rapport à l'énoxaparine suivie d'antivitamine K (récidive sous forme de thrombose veineuse proximale et d'embolie pulmonaire fatale ou non fatale : 1,7% vs 1,6%). Dans cette indication, la Commission de la Transparence de la HAS a attribué au rivaroxaban un SMR important et une absence d'ASMR par rapport au comparateur [11].

Dans l'étude **EINSTEIN-Extension**, les résultats d'un traitement additionnel pendant 6 à 12 mois avec 20 mg per os quotidiens de rivaroxaban furent comparés à ceux d'un placebo chez des patients ayant déjà subi un traitement anticoagulant de 6-12 mois pour une thrombose veineuse [21]. Le rivaroxaban a montré une efficacité supérieure à celle du placebo, avec une réduction du risque de récurrence de thrombose veineuse de 82%. Le risque hémorragique a été plus élevé dans le groupe rivaroxaban (5,4% vs 1,2%).

2-3 L'apixaban

Dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée par prothèse de hanche ou de genou (posologie de 2,5 mg deux fois par jour):

L'apixaban (Eliquis® cp à 2,5 mg et 5 mg), autre anti Xa, a été évalué après prothèse du genou ou de hanche (AMM 2011) dans trois études randomisées en double aveugle : **ADVANCE 1, 2 et 3**. Il était prescrit à la dose de 2,5 mg deux fois par jour par voie orale versus énoxaparine 30 mg deux fois par jour.

Dans **ADVANCE 1** (prothèse de genou), dont le critère principal d'efficacité était très hétérogène et dont un tiers des patients n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, l'apixaban s'est avéré inférieur à l'énoxaparine (9,8% d'événements pour apixaban vs 8,8 % pour énoxaparine) [22].

ADVANCE 2 et 3 ont été des études de non-infériorité (et secondairement de supériorité si la non-infériorité était démontrée) où l'apixaban 2,5 mg per os deux fois par jour a été évalué comparativement à l'énoxaparine sous-cutanée 40 mg une fois par jour, en thromboprophylaxie après prothèse de genou ou de hanche. Le critère principal d'évaluation

était la réduction de l'un des événements suivants : événement thrombo-embolique veineux et/ou décès global. Les traitements ont été administrés pendant 10 à 14 jours après prothèse de genou et pendant 32 à 38 jours après prothèse de hanche.

Dans **ADVANCE 2** [23], l'incidence de survenue du critère principal a été de 15,06% avec l'apixaban vs 24,37% avec l'énoxaparine. En revanche, il y eut sept embolies pulmonaires dans le groupe apixaban versus une seule dans le groupe énoxaparine, au cours du traitement et du suivi.

Dans **ADVANCE 3**, en thromboprophylaxie après prothèse de hanche, l'apixaban n'a pas été inférieur à l'énoxaparine avec, sur le critère principal (incidence des ETEV et/ou décès) : 1,39% pour apixaban vs 3,86 % pour l'énoxaparine, soit une réduction absolue du risque en faveur de l'apixaban de 2,47%. Au cours du traitement et du suivi, il a été observé 3 embolies pulmonaires avec apixaban versus 9 avec énoxaparine : 5% vs 24% ($p < 0,0001$). Le risque hémorragique a été similaire [24]. L'incidence des événements hémorragiques a été voisine avec les deux anticoagulants : 3,5% avec apixaban et 4,8% avec énoxaparine.

Le traitement doit être débuté 12 à 24 heures après l'intervention, la dose recommandée étant de 2,5 mg deux fois par jour. Il n'a pas été observé de différence significative dans les taux de saignements majeurs : 3,5% avec apixaban vs 4,8 % avec énoxaparine. Les hémorragies se produisent surtout au niveau du site opératoire.

La commission de la Transparence de la HAS a attribué à Eliquis® un SMR important et une ASMR de niveau IV (progrès thérapeutique minime) [11]. Le traitement n'a pas été administré au-delà de 38 jours.

En conclusion, ces trois anticoagulants utilisables par voie orale, ont été évalués par des études randomisées en double aveugle ayant comporté des effectifs suffisants et des durées de suivi importantes dans la prévention des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires après chirurgie orthopédique. Les éléments qui les rassemblent sont une inhibition directe de deux facteurs essentiels de la cascade de la coagulation (thrombine et facteur X activé), une absorption rapide par voie orale, une action rapide et une demi-vie courte, sans qu'ils soient pour autant interchangeable [25, 26]. Aucune de ces molécules ne nécessite de surveillance biologique en routine. Ces agents semblent pouvoir être une alternative aux héparines de bas poids moléculaire et aux AVK dans la prévention de la maladie thrombo-embolique en chirurgie [27], avec un très léger désavantage du dabigatran par rapport aux deux autres AOD [28].

Leur risque hémorragique, qui n'est pas inférieur à celui des autres médicaments anticoagulants, doit être réévalué en particulier chez les patients âgés de plus de 70 ans, les patients de faible poids, avec davantage de comorbidités et de traitements concomitants que dans le cas des patients inclus dans les études publiées.

Enfin, on ne peut occulter un problème d'observance : il s'agit de médicaments à demi-vie brève et des omissions de prise risquent de laisser le patient sans protection à l'égard du risque thrombotique.

En prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse, ils peuvent représenter un progrès pour des sujets jeunes, sans insuffisance rénale ni hépatique, en l'absence de comorbidités, en chirurgie orthopédique. Chez les sujets très âgés, les insuffisants rénaux mêmes modérés, les sujets de faible poids, le risque hémorragique et les effets indésirables n'ont pas été suffisamment évalués, justifiant des études supplémentaires. Ils ne paraissent pas, dans ces populations à risque, représenter un progrès majeur par rapport au traitement par

les héparines de bas poids moléculaire, en particulier en l'absence actuelle d'antidote. Après prothèse du genou, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours ; après prothèse de hanche, elle est de 32 à 38 jours.

La facilité de prescription des anticoagulants par voie orale, le confort donné au patient, l'absence de contrôle biologique en routine, ne doivent pas faciliter la survenue de complications, que peut favoriser l'absence actuelle d'antidote.

TROISIEME PARTIE : EVALUATION ET BON USAGE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE

La prévalence de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV) est estimée en France entre 1% et 2% de la population générale [29] (alors qu'elle serait de l'ordre de 5% aux USA [30]) et on évalue le nombre de patients français atteints de la maladie et justiciables d'un traitement par anticoagulant au long cours de l'ordre de 500 000 à 900 000, ce qui représente la très grande majorité des indications thérapeutiques des anticoagulants oraux.

3-1- Dabigatran

3-1-1 L'essai RE-LY.

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée en 2011 au dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine (Pradaxa® gélules à 110 mg et 150 mg), dans l'indication « prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque ». La posologie quotidienne est de 300 mg ou de 220 mg chez le patient de plus de 80 ans, en deux prises. A noter que cette même indication avait été octroyée au produit dès 2010 aux USA. Le dossier du dabigatran pour cette indication comportait une étude versus warfarine, l'essai **RE-LY** [6, 11, 26] randomisée en trois groupes parallèles, aveugle pour les deux groupes dabigatran (110 ou 150 mg x2/jour), mais ouvert pour le groupe warfarine. Les critères d'inclusion dans cet essai (annexe 2) ont été : patients de plus de 18 ans ayant une FANV documentée et au moins un autre facteur de risque d'AVC (des antécédents d'AVC, d'accident cérébral ischémique transitoire (AIT) ou d'ES ; une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 40 % ; une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique de classe NYHA ≥ 2 ; un âge ≥ 75 ans accompagné d'un diabète traité ou de coronaropathie ou d'hypertension artérielle traitée). Le critère de jugement principal était l'incidence de survenue à 2 ans du premier des deux événements suivants : un AVC (ischémique ou hémorragique) ou une ES. Les caractéristiques des patients inclus (n = 18113)

étaient les suivantes : hommes (63 %), âge moyen 71,5 ans (16 % des patients avaient plus de 80 ans), antécédents d'AVC, d'AIT, d'ES dans 22 %. Près de 80 % des patients étaient hypertendus, 23 % avaient un diabète, 27 % une coronaropathie, 27 % avaient une IC de stade NYHA > 2. Le niveau de risque thromboembolique des patients, évalué à partir du score de CHADS2 (annexe 3), peut être considéré comme « modéré à élevé » : 1/3 des patients avait un score de 1, 1/3 des patients un score de 2 et 1/3 des patients un score de 3 à 6. Par ailleurs, dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen de temps passé par les patients dans la zone cible de l'INR (c'est-à-dire entre 2 et 3) a été de 64,4 %.

Les résultats de cette étude en termes d'efficacité (tableau n°2) montrent une non-infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine, une réduction de l'incidence de survenue à 2 ans d'un AVC ou d'une ES ayant été observée par ailleurs dans les groupes dabigatran 300 mg/j par rapport à ce qui est observé dans le groupe warfarine dans l'analyse en intention de traiter: 3,0 % avec dabigatran 220 mg/jour, 2,2 % avec dabigatran 300 mg/jour, 3,3 % avec warfarine (p significatif).

Les résultats en termes de risque hémorragique (prenant en compte la fréquence de l'ensemble des hémorragies) sont : 29,7 % avec dabigatran 220 mg/jour, 32,8 % avec dabigatran 300 mg/jour et 36 % avec warfarine et, pour les hémorragies intracrâniennes : 0,6% pour dabigatran 300 mg/j vs 1,5% avec la warfarine. Signalons que la Food and Drug Administration a justifié son refus d'octroyer une AMM au dosage de 110 mg aux USA du fait de l'impossibilité d'identifier une sous-population susceptible de bénéficier de cette « faible » posologie [27].

Tableau n°2 : incidence de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique - Population en intention de traiter ITT (D'après l'avis de la Commission de la Transparence 29/02/2012) [11]

	dabigatran 110x2 (n = 6015)	dabigatran 150x2 (n = 6076)	warfarine (n = 6022)
Patients-années	11 899	12 033	11 794
Critère principal (AVC et/ou embolies systémiques)	183 (3,0)	134 (2,2)	202 (3,3)
Incidence pour 100 patients-années	1,54	1,11	1,71
Evénements composant le critère principal*	-	-	-
AVC	171 (2,8)	122 (2,0)	186 (3,1)
Embolie systémique	15 (0,2)	13 (0,2)	21 (0,3)

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) et en incidence pour 100 patients-années

**Dans le cas d'événements simultanés, chacun des événements individuels est pris en compte*

La méthode de l'étude RE-LY et la présentation de ses résultats par leurs auteurs ont été l'objet d'un certain nombre de réserves :

- RE-LY a été un essai ouvert: ses résultats sont donc potentiellement biaisés [28]. Or, un essai en double aveugle eût été de réalisation possible, ce qui a bien été le cas des études similaires ayant concerné le rivaroxaban et l'apixaban.
- Le seuil de non-infériorité choisi a été particulièrement large (46%) ; le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été important et plus élevé dans le groupe Pradaxa® que dans le groupe warfarine.
- Il n'a inclus que 117 patients français (soit moins de 1% des inclus), ce qui pose le problème de « l'extrapolabilité » de ses résultats aux patients français, dans le contexte de notre système de soins et d'une utilisation presque exclusive de la fluindione et non pas de la warfarine comme AVK en France.
- Les patients de plus de 80 ans n'ont représenté que 16 % de l'effectif des inclus ; or, la FANV et le risque d'AVC augmentant avec l'âge, l'analyse de la population des sujets âgés présente donc une particulière importance en pratique [34]
- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre Pradaxa® et warfarine pour les embolies systémiques.
- Il n'a pas été mis en évidence de différences entre Pradaxa® et warfarine pour la mortalité toutes causes.
- Le nombre total des infarctus du myocarde (IDM) symptomatiques a été statistiquement plus élevé et le taux annuel des IDM asymptomatiques et/ou silencieux a été numériquement plus élevé avec dabigatran [35], ce que semblent avoir confirmé ultérieurement trois méta-analyses : l'une de 7 essais [12], l'autre de 28 essais [36], la troisième ayant porté sur une comparaison indirecte des trois AOD disponibles [37]. A noter qu'un risque coronarien augmenté avait été observé naguère avec le mélagatran/ximélagatran, autre inhibiteur direct de la thrombine, depuis retiré du marché en 2006 pour risque hépatique. Le mécanisme de survenue de ces IDM qui n'ont été observés qu'avec les « gatrans » n'est pas encore élucidé. Une étude conduite aux USA chez des bénéficiaires du Medicare ayant reçu du dabigatran entre 2010 et 2012 (134 000 patients) ne retrouve pas de sur-risque d'IDM mais n'est pas exempte de faiblesses méthodologiques.
- Les hémorragies intestinales ont été plus nombreuses avec Pradaxa® qu'avec warfarine, principalement chez les sujets de plus de 75 ans. Il est à ce propos intéressant de signaler que le dabigatran est, de tous les AOD disponibles, celui dont la concentration en principe actif est la plus élevée dans le tube digestif [38].

Pour toutes ces raisons, mais aussi du fait de l'absence de test de contrôle biologique en routine du degré d'anticoagulation des patients traités (pas d'ajustement posologique personnalisé) et de l'absence d'antidote disponible en particulier en cas de nécessité d'un geste invasif en urgence ou d'un traumatisme important, la CT de la HAS, qui a reconnu à Pradaxa® un SMR important à l'égal de celui des autres anticoagulants, ne lui a pas accordé d'ASMR (ASMR V), considérant que Pradaxa® n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport aux AVK disponibles [11].

3-1-2 Les suites de l'octroi de l'AMM et de la commercialisation du produit ont du reste été marquées par un débat sur le risque hémorragique observé en vie réelle, après une alerte des autorités sanitaires japonaises en 2011 [39], un retour d'expérience australien en 2011 [40], néo-zélandais en 2012 [41], une réévaluation européenne de « Pradaxa® et fonction rénale » en 2011 puis 2012 [42], des actions françaises d'information des prescripteurs par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments en 2012 [1,43], puis conjointement par l'ANSM et la HAS en 2013 [44]. L'âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et une insuffisance rénale chronique (et pas seulement une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/mn qui constitue une contre-indication) accroissent, en effet, le risque de saignement, ce que les prescripteurs ne semblent pas avoir suffisamment pris en compte lors de la première année de commercialisation dans cette indication.

3-2 - Rivaroxaban

Le rivaroxaban (**Xarelto®** cp à 10, 15 et 20 mg) est un anti Xa qui dispose d'une indication octroyée en 2011 dans la « prévention des AVC et des ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : IC congestive, HTA, âge supérieur à 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'AIT ».

Cette indication, à la posologie de 20 mg par jour en une prise, tout à fait superposable à celle de Pradaxa®, repose sur les résultats de l'étude **ROCKET AF** [45] (14 264 patients inclus) randomisée, double aveugle, double placebo ayant comparé le rivaroxaban à la warfarine chez des patients de plus de 18 ans, ayant une FANV documentée avec des antécédents d'AVC ou d'AIT et au moins deux des facteurs de risque suivants : âge supérieur à 75 ans, FEVG inférieure à 35 %, diabète traité, HTA. Le critère principal de jugement était l'incidence de survenue des deux premiers événements suivants : AVC ischémique ou hémorragique ou ES hors système nerveux central. Les patients inclus ont été des hommes dans 60 % des cas, l'âge moyen était 71 ans (en sachant que 47 % des patients avaient plus de 75 ans); 55 % d'entre eux avaient un antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES; 62 % avaient une IC congestive; 91 % étaient hypertendus; 40 % étaient diabétiques et 21 % avaient une insuffisance rénale chronique modérée. Leur niveau de risque thrombo-embolique, évalué à partir du score CHADS2, était considéré comme élevé avec un score moyen 3,47 et un score \geq à 4 dans 43% des cas. Dans le groupe warfarine, le pourcentage de temps moyen passé par les patients dans l'intervalle thérapeutique a été de 55 % et de 70 % dans l'intervalle INR compris entre 1,8 et 3,2.

La non-infériorité de rivaroxaban 20 mg versus warfarine a été démontrée avec un pourcentage d'événements de 1,71/100 patients/années dans le groupe rivaroxaban versus 2,16/100 patients/années dans le groupe warfarine. La mortalité globale n'a pas différencié entre rivaroxaban et warfarine ni, globalement, l'incidence des hémorragies majeures ou non majeures mais « cliniquement significatives ». Les hémorragies intracrâniennes ont été un peu moins fréquentes sous rivaroxaban que sous warfarine: 0,49% vs 0,74/100 patients-années.

La démonstration d'une éventuelle supériorité du rivaroxaban sur la warfarine a été l'objet de débats et n'est pas consensuellement admise, car cette supériorité n'apparaît pas dans l'analyse des résultats dans la population en intention de traiter. Dès lors, il n'est pas licite, en toute rigueur méthodologique, de prendre en compte les résultats observés sur les critères secondaires d'efficacité. L'incidence des événements hémorragiques, plus élevée dans le sous-groupe des patients avec insuffisance rénale modérée, a été du même ordre dans les

deux groupes: 20,74 % versus 20,34 %, sauf pour les hémorragies majeures concernant des organes critiques, les hémorragies fatales.

L'analyse de l'étude ROCKET AF appelle quelques commentaires:

- Xarelto® n'a pas formellement démontré sa supériorité sur la warfarine
- Le seuil de non-infériorité a été large (46%), comme dans le cas du dabigatran
- Les patients inclus étaient à risque thrombotique plus élevé que ceux de l'essai RE-LY
- comme pour Pradaxa®, il n'a pas été observé de différence entre Xarelto® et warfarine sur la mortalité globale
- il a été observé davantage de saignements digestifs sous Xarelto® que sous warfarine.

La CT de la HAS a attribué un SMR important à Xarelto® dans cette indication mais, en l'absence de démonstration formelle de supériorité pour le critère principal de jugement, il n'a pas été considéré que Xarelto® apportait un progrès thérapeutique par rapport aux AVK (ASMR de niveau V) [11]. Par ailleurs, à l'instar du cas de Pradaxa®, le niveau d'anticoagulation par Xarelto® ne peut être apprécié en routine et aucun antidote n'est actuellement disponible en cas de nécessité d'un geste invasif ou en cas d'un traumatisme important annexe 4, annexe 6). En revanche, une prise unique par jour peut constituer un avantage en termes de facilité d'utilisation et d'observance

3-3 - Apixaban

3-3-1 L'essai ARISTOTLE.

L'apixaban (**Eliquis®** cp à 2,5 mg et 5 mg) est un anti Xa qui dispose, lui aussi, de l'indication « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque (antécédent d'AVC ou d'AIT; âge supérieur à 75 ans; HTA; diabète; IC symptomatique de classe NYHA \geq à 2) à la posologie de deux prises de 5 mg/jour.

Cette indication a été octroyée en Europe en 2012 et repose sur les résultats de l'étude ARISTOTLE [46, 47, 48]. Cette étude, randomisée en double aveugle avec double placebo, a comparé Eliquis® 5 mg 2 fois/jour (ou 2,5 mg 2 fois par jour chez les patients à risque hémorragique élevé : âge, poids, fonction rénale) à la warfarine. Le critère de jugement principal était le délai de survenue (pourcentage par année) d'un AVC ou d'une ES pendant une durée de 1,8 an. Les patients inclus (18.201) ont été des hommes dans 65 % des cas, d'âge moyen 69,1 ans (près d'un tiers des patients avait plus de 75 ans et 13 % plus de 80 ans); 42 % avaient une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 51 et 80 mL/min) et leur niveau de risque thrombo-embolique au score CHADS2 était de 2,1 (30 % avaient un score \geq à 3, une HTA était présente dans 87 % des cas, une IC dans 35 %, un antécédent d'AVC/AIT ou d'ES dans 19 % des cas). Dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique a été de 66 %.

Dans ces conditions, l'apixaban a démontré sa non-infériorité et même sa supériorité par rapport à la warfarine (tableau n°2) : le risque de survenue d'un AVC ou d'une ES par an

est de 1,27 % dans le groupe apixaban contre 1,60 % dans le groupe warfarine (p = 0,001). Par ailleurs, l'apixaban a montré sa supériorité sur la warfarine (encore qu'il ne s'agisse que de critères secondaires) : pour la mortalité globale avec un risque de décès de 3,52 % dans le groupe apixaban versus 3,94 % dans le groupe warfarine (p = 0,0465), pour les hémorragies majeures (2,13 % versus 3,09 %) et pour les hémorragies intracrâniennes (0,33%/an vs 0,80%/an), tandis qu'une comparaison indirecte des essais RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE suggère elle aussi un risque moindre d'hémorragie majeure avec l'apixaban qu'avec le rivaroxaban ou le dabigatran [49, 50]. A noter toutefois que la méthodologie de l'essai ARISTOTLE n'a pas été exempte de critiques, en particulier de la part de la FDA.

Tableau n°3 : Critère principal d'efficacité – Etude ARISTOTLE (d'après l'avis de la commission de la transparence 14/03/2012) [11] Population PP : population per protocole ; Population ITT : population en intention de traiter.

	Population PP		Population ITT	
	apixaban	warfarine	apixaban	warfarine
N	8518	8475	9120	9081
AVC et ES, n (%)	138 (1,62)	200 (2,36)	212 (2,32)	265 (2,92)
Taux (%/année)	0,96	1,39	1,27	1,60
Hazard Ratio [99 %]	0,69 [0,52 ; 0,92]		0,79 [0,62 ; 1,00]	
Test unilatéral de non-infériorité	<.0001		<.0001	
Réduction du risque absolu versus warfarine (%année, IC 95 %)	0,43[0,41 ; 0,44]		0,33 [0,30 ; 0,35]	

3-3-2 Une autre étude, l'essai **AVERROES** [51, 52] ayant inclus 5598 patients et intégré au dossier d'Eliquis® était destinée à le comparer à l'acide acétylsalicylique à 81 ou 162 mg/jour chez des patients avec FANV et au moins un facteur de risque mais non éligibles à un traitement par AVK (par mauvais contrôle de l'INR ou antécédent d'hémorragie sous AVK) en prévention des AVC et des ES. Elle a été interrompue après 59 semaines et deux analyses intermédiaires pour des raisons éthiques, compte-tenu de la supériorité manifeste de l'apixaban sur l'acide acétylsalicylique, avec par ailleurs un profil d'effets indésirables similaire dans les deux groupes. A noter toutefois que les patients inclus avaient un risque thrombotique non identique dans les deux groupes comparés.

Dans cette indication, la CT de la HAS a attribué à Eliquis® un SMR important. Toutefois, et malgré la démonstration de sa supériorité sur la warfarine, elle ne lui a accordé qu'une ASMR de niveau V (absence de progrès thérapeutique) puisqu'il partage les

caractéristiques peu favorables communes aux autres nouveaux anticoagulants oraux, c'est-à-dire une absence de détermination du degré de l'activité anticoagulante en routine et une absence d'antidote en cas de besoin. Elle lui reconnaît cependant, dans ses conclusions, un moindre risque hémorragique que ses concurrents [11, 46].

3-4 - Edoxaban

Une troisième molécule anti Xa, l'edoxaban (seulement disponible au Japon sous le nom de marque de Lixiana® 30 ou 60 mg) a obtenu une AMM au Japon dans la prévention des thromboembolies veineuses lors d'une chirurgie orthopédique, suite aux résultats de l'étude **STARS E-3** où il a été comparé à l'énoxaparine. Dans l'essai **ENGAGE AF-TIMI 48** [53] ayant porté sur 21.105 patients atteints de FANV à risque « modéré à élevé » d'AVC ou d'ES (CHADS₂ ≥ 2), l'edoxaban s'est montré non-inférieur à la warfarine pour prévenir la survenue de ces complications, avec un résultat inattendu et surprenant : seule la « faible » dose (30 mg) a montré une supériorité sur la warfarine en termes de mortalité tandis qu'elle était associée à une augmentation du risque d'AVC. Aucune AMM ne lui a encore été octroyée dans cette dernière situation.

Un quatrième anti Xa, le betrixaban n'en est encore actuellement qu'en phases II et III de son développement clinique [54].

3-5 - Méta-analyses des essais cliniques des anticoagulants oraux directs

Des méta-analyses fondées sur les résultats des essais cliniques disponibles ont tenté, depuis 2012, de comparer les performances respectives des nouveaux anticoagulants oraux à celles de la warfarine. Celle de C.S. Miller et al [55] en 2012 concerne dabigatran, rivaroxaban et apixaban (44 563 patients) et conclut à une plus grande efficacité de ces produits par rapport à la warfarine sur la réduction du risque d'AVC, d'ES, de mortalité toutes causes et d'hémorragie intracrânienne; de même celle de A. Dogliotti et al en 2013 [56]. Celle de C.T. Ruff et al [49] en 2014 a porté sur dabigatran, rivaroxaban, apixaban mais aussi edoxaban (42 411 patients sous nouveaux produits versus 29 272 patients sous warfarine) et a conclu à une réduction globale significative du risque d'AVC et d'ES de 19% par rapport à warfarine, à une réduction de la mortalité toutes causes et à une réduction des hémorragies intracrâniennes, avec cependant un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux. Ce risque augmenté était déjà signalé dans la revue systématique et la méta-analyse de I.L. Holster et al en 2013 [57] à propos de six molécules et de 151 578 patients: odds-ratio 1,16 (IC 95% 1,00-1,34). Seule publication de conclusion discordante: la méta-analyse de P. Sardar en 2013 [58] qui ne trouve pas de supériorité des nouveaux anticoagulants oraux sur la warfarine mais, il est vrai, en prévention secondaire d'AVC ou d'AIT. A noter encore, dans ce contexte, les résultats de la méta-analyse de Bloom [59] qui n'a porté que sur le dabigatran, mais pour l'ensemble de ses indications et non pas seulement celle en rapport avec la FANV (5 essais, dont 18 615 patients en FANV) et dont les résultats montrent un risque hémorragique global non différent de celui des AVK, un risque majoré de saignement gastro-intestinal et un risque inférieur de saignements intracrâniens.

Outre le fait que le niveau de preuve d'une méta-analyse est généralement inférieur à celui d'un essai clinique de méthodologie rigoureuse et bien conduit, il importe de rappeler, avec l'éditorial du Lancet [60] accompagnant la publication de C. Ruff, que les méta-analyses citées ci-dessus font l'hypothèse que tous ces nouveaux anticoagulants sont semblables, ce qui n'est pas le cas (1) (non seulement entre anti Xa, mais à plus forte raison entre antithrombine et anti Xa et qui plus est mêlant des résultats concernant des posologies différentes) et que les essais randomisés inclus sont homogènes, ce qui n'est pas non plus le cas, ne serait-ce que par les niveaux différents de risque thromboembolique des sujets inclus. On rappelle aussi, de ce point de vue, que l'essai RE-LY (dabigatran) n'a pas été réalisé à l'aveugle et que seul l'apixaban a montré une supériorité en termes de mortalité globale toutes causes sur la warfarine. Enfin, la comparaison expérimentale des nouveaux anticoagulants à la warfarine sur laquelle sont fondées ces méta-analyses ne peut se concevoir comme fiable que si les patients du groupe warfarine sont très majoritairement dans l'intervalle thérapeutique souhaité, ce qui n'est pas le cas non plus. Il résulte donc que les conclusions de ces publications dont le niveau de rigueur n'est pas optimal et qui gommant les différences entre produits pour ne présenter que des valeurs moyennes pour des médicaments qui n'ont en commun que d'être à même visée thérapeutique, doivent être considérées avec prudence et ne sauraient emporter formellement la conviction. La dernière méta-analyse en date (60 bis, juin 2014), la plus complète (16 essais cliniques ayant concerné les AOD, mais aussi l'acide acétyl salicylique et le clopidogrel) non exempte selon ses auteurs mêmes de limites méthodologiques et d'interprétation, conclut pour deux présentations de deux des quatre AOD étudiés à une supériorité si « modeste » par rapport aux AVK qu'il n'est pas assuré qu'elle puisse avoir une traduction clinique en termes de bénéfice pour le patient.

3-6 - Quelle place pour les anticoagulants oraux directs dans la fibrillation atriale non valvulaire ?

Il ressort des données de la littérature et du contenu des dossiers d'AMM et de demandes de prise en charge par l'Assurance maladie en France que, mis à part l'apixaban qui s'est montré légèrement supérieur à la warfarine pour la prévention des AVC et des ES mais aussi la mortalité globale et peut-être les complications hémorragiques, ni le dabigatran ni le rivaroxaban n'ont démontré formellement d'avantages par rapport aux AVK, même si l'on doit leur reconnaître une probable réduction (très modeste) du risque hémorragique intracrânien [61] et une absence d'interaction avec les aliments. A propos de la réduction du risque hémorragique intracrânien par rapport à la warfarine, il importe de signaler avec Chan et al [38] que la double prise en compte du critère « hémorragie intracrânienne » dans les essais, à la fois dans le score composite d'efficacité et aussi en tant que critère de sécurité ne peut qu'aboutir à surestimer le bénéfice réel. A contrario, les nombreux arrêts prématurés de traitement dans ROCKET AF et dans ENGAGE AF n'ont pu être que défavorables au rivaroxaban et à l'edoxaban dans les analyses en intention de traiter [45].

Rappelons aussi que ces produits sont contre-indiqués en cas de prothèse valvulaire suite à l'observation d'une mortalité augmentée dans un essai clinique (étude clinique **REALIGN**) du dabigatran versus warfarine ayant porté sur des patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant [1].

Par ailleurs il existe, comme pour les AVK mais pour des raisons non superposables, de nombreuses raisons incitant à ne les manier qu'avec la plus grande prudence [62, 63-66, annexe 4] :

- l'absence de possibilité d'ajustements posologiques personnalisés,
- des posologies et des schémas d'administration différents selon les indications, facteurs de confusion et d'erreurs
- l'absence de contrôle de leur degré d'efficacité anticoagulante en routine,
- l'absence d'antidotes actuellement disponibles, quand on sait que les accidents hémorragiques surviennent souvent en cas d'insuffisance rénale et que, dans ces conditions, la durée d'élimination du produit peut atteindre plusieurs jours,
- mais aussi l'absence de recul.

D'autant que le retrait du marché du ximelagatran/melagatran (inhibiteur direct de la thrombine, AMM en 2003) en 2006 pour risque hépatique et peut-être coronarien d'une part, les contre-performances des nouveaux anticoagulants en cas de fibrillation atriale valvulaire, de prothèse valvulaire et de syndrome coronarien aigu (rivaroxaban et darexaban) d'autre part sont autant de motifs de prudence quant à l'opinion globale que l'on peut se faire de ces produits.

Ces trois nouveaux produits ne peuvent donc être considérés à ce jour que comme des alternatives aux AVK, lesquels demeurent jusqu'à nouvel ordre le traitement de référence dans la prévention des AVC et des ES chez les patients présentant une FANV.

Rappelons que l'insuffisance rénale chronique du fait d'un risque d'accumulation (le dabigatran est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min et le rivaroxaban n'est pas recommandé dans cette situation), un âge supérieur à 75 ans [41] et un poids inférieur à 60 kg, qui sont autant de facteurs de risque de saignement, représentent des situations fréquemment limitantes qu'il serait délétère de ne pas prendre en compte [16, 11, 59, annexes 4 et 7], comme a on a pu le constater à la suite des accidents survenus au cours de la première année de commercialisation de ces médicaments [64-67].

Enfin, d'une part la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, rend leur action très sensible à l'oubli d'une prise et, d'autre part l'existence de dosages différents en fonction des indications peut être source d'erreurs et de mésusages. A contrario, il n'existe aucune preuve qu'ils puissent être plus délétères en termes de complications hémorragiques que les AVK chez le sujet âgé, en particulier pour l'apixaban [68].

Il n'existe donc pas, à l'heure actuelle, d'argument scientifique pour privilégier les anticoagulants directs oraux par rapport aux AVK et, à plus forte raison, pour remplacer, chez un patient, un traitement AVK efficace et bien toléré par un nouvel anticoagulant oral [69-71], sans parler de la dangerosité inhérente au passage d'un AVK à un nouvel anticoagulant, quelles que soient les précautions prises (annexe 6).

C'est pourquoi, sans déconseiller formellement l'indication des nouveaux anticoagulants oraux en première intention [72,75] chez les patients atteints de FANV avec facteurs de risque, les autorités françaises de santé ont régulièrement rappelé [76] qu'une primoprescription de ces produits ne devrait se concevoir que dans le cas de:

- patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible entre 2 et 3 n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [77,78]
- patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR

cas auxquels il convient d'ajouter la situation des patients qui s'avèrent incapables d'adapter convenablement leur posologie à l'INR (« effet yoyo »)

Une telle prise de position doit être considérée comme indépendante du problème économique posé par leur surcoût pour l'assurance maladie: en effet, hormis les coûts indirects représentés par les prises en charges des différentes complications de la maladie et des traitements, leur coût direct de traitement mensuel est de l'ordre de 75 euros par mois versus 12,50 euros par mois (surveillance biologique incluse) pour les AVK. En l'état de la littérature, leur rapport coût/efficacité est actuellement encore très incertain [79, 80-82].

Leur risque hémorragique, comparativement à celui des AVK, ne peut être apprécié par les seules données des essais cliniques qui sont trop réducteurs pour le type et le nombre des patients recrutés comme pour les durées d'exposition aux produits; il ne pourra être estimé qu'après un recul suffisant d'utilisation en vie réelle.

Il existe toutefois, pour ces nouveaux anticoagulants oraux, des perspectives intéressantes [73, 83] dès lors que des antidotes sont en cours de développement et que des tests d'hémostase adaptés sont actuellement mis au point dont il faudra vérifier la corrélation au risque hémorragique.

QUATRIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES CORONARIENS AIGUS ?

Selon les recommandations actuelles, le traitement antithrombotique proposé pour la prévention secondaire des événements ischémiques à la suite d'un syndrome coronarien aigu (SCA) consiste en un double traitement antiagrégant plaquettaire, c'est-à-dire en l'administration d'acide acétylsalicylique associé à un antagoniste des récepteurs P2Y12 (clopidogrel ou prasugrel). Toutefois, le risque d'un nouvel accident thrombotique, même après une revascularisation chirurgicale ou interventionnelle, persiste, provenant en partie de la production prolongée de thrombine. Les trois nouveaux AOD ont été évalués dans cette situation au cours d'essais cliniques contrôlés randomisés. Mais, à ce jour, les recommandations des Sociétés savantes et des experts ne préconisent pas l'ajout d'un anticoagulant à la double thérapie antiplaquettaire.

4-1 - L'innocuité et l'efficacité de l'étilate dabigatran ont été étudiées chez des patients atteints d'un SCA dans l'étude de titration de phase II, **RE-DEEM** [84]. Il s'agit d'une étude versus placebo, randomisée et en double insu : 1861 patients ont été répartis dans un délai moyen de 7,5 jours après un SCA pour recevoir deux fois par jour une des 4 doses suivantes de dabigatran : 50 mg, 75 mg, 110 ou 150 mg, ou un placebo. Au cours des 6 mois du suivi, l'objectif principal de jugement était la survenue d'une hémorragie majeure ou mineure cliniquement significative. Comparativement au placebo, le dabigatran a été associé à une augmentation (dose dépendante) des saignements majeurs ou mineurs : hazard ratio 1,77 (IC : 0,70-4,50) pour 50 mg ; 2,13 pour 75mg (IC : 0,8-5,31); 3,92 pour 110 mg (IC : 1,72-8,9) et 4,27 (IC 95% : 1,86-9,81) pour le groupe recevant 150 mg. Les pourcentages de décès, IDM ou AVC (critère secondaire) ont été 3,8% dans le groupe placebo, 4,6% dans le groupe dabigatran 50 mg, 4,9% dans le groupe 75 mg, 3,0% dans le groupe 110 mg et 3,5% dans le groupe 150 mg.

4-2 - Le rivaroxaban a été évalué dans l'étude de phase III, **ATLAS ACS-2 TIMI 51** [85]. Cet essai a inclus 15.526 patients atteints d'un SCA traités en moyenne 4,5 jours après l'incident aigu, selon un rapport 1-1-1, pour recevoir rivaroxaban 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour, ou un placebo (et non de la warfarine). Tous les patients prenaient de l'aspirine (75-100 mg/j). La durée de l'étude a été de 13 mois. Trente pour cent des patients de chacun des groupes a interrompu prématurément le médicament. Le rivaroxaban a réduit de manière significative la survenue globale des événements composant le critère principal, à savoir la mortalité cardiovasculaire, l'IDM, et les AVC, comparativement au placebo (8,9% vs 10,7% RR 0,84, IC 95% : 0,74-0,96, p = 0,008), aussi bien pour la dose de 2,5 mg (RR 0,84 IC 95% : 0,72-0,97 p = 0,02) que pour celle de 5 mg (RR 0,85 IC 95% : 0,73-0,98 p = 0,03). Mais, plus précisément, si le rivaroxaban a diminué la mortalité cardiovasculaire et les IDM, il n'a pas modifié la fréquence de survenue des AVC. On observe toutefois, dans chacun des 2 groupes rivaroxaban, une augmentation significative du risque hémorragique majeur (RR : 3,96 IC 95% : 2,46-6,38, p<0,001), du risque hémorragique mineur et du risque d'hémorragie intracrânienne (0,6% vs 0,2% p = 0,009).

En conclusion, l'ajout du rivaroxaban au traitement médical recommandé pour les patients souffrant d'un SCA a diminué significativement la survenue des événements composant l'objectif principal, mais au prix d'une augmentation du risque d'événements hémorragiques majeurs et d'hémorragies intracrâniennes que l'on peut présumer comme devant être encore plus élevée en vie réelle que dans les conditions de l'essai. Les résultats de cet essai ont été néanmoins à l'origine de l'octroi très récent par l'Europe d'une extension d'indication d'AMM pour le rivaroxaban en prévention des événements athérombotiques après un SCA chez les patients adultes ayant des biomarqueurs cardiaques élevés.

4-3 - L'intérêt de l'apixaban a été évalué dans les études de phase II, **APPRAISE**, et de phase III, **APPRAISE-2** [86, 87]. La première étude a évalué quatre doses différentes d'apixaban, la seconde n'ayant porté que sur la dose de 5 mg deux fois par jour. L'étude APPRAISE-2 a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation majeure des saignements (RR apixaban vs placebo = 2,59, p = 0,001) sans bénéfice portant sur le critère principal de

jugement qui comprenait le nombre d'IDM, d'AVC ischémiques ou de décès d'origine cardiovasculaire (RR apixaban vs placebo = 0,95 p = 0,51). L'ajout de 5 mg d'apixaban au traitement antiplaquettaire chez des patients atteints d'un SCA augmente donc le nombre d'événements hémorragiques majeurs sans bénéfice sur le risque ischémique.

En conclusion, chez les patients récemment atteints d'un SCA, l'association d'un AOD au traitement antiplaquettaire apparaît décevante : sans réduire de manière importante le risque ischémique, elle augmente de manière significative le risque hémorragique, particulièrement lorsque cette prescription s'ajoute à celle de deux agents antiagrégants plaquettaires.

4-4- La méta-analyse d'Oldgren, incluant les résultats de sept études de phase II et III concernant les anticoagulants oraux directs dans les syndromes coronariens aigus, montre que lorsque l'un des trois anticoagulants est associé à un seul agent antiplaquettaire, le taux d'événements coronariens est abaissé d'environ 28 % alors que le taux d'hémorragies est augmenté de 89% par rapport au placebo [88], les effets observés étant similaires pour les trois molécules ; et que, chez les patients recevant deux antiagrégants plaquettaires (aspirine et clopidogrel), l'ajout d'un anticoagulant oral diminue les nouveaux événements coronariens de 13% (avec une hétérogénéité négligeable entre les trois molécules) mais au prix d'une augmentation significative du nombre des hémorragies de 134%. Selon l'auteur, il n'apparaît pas de différence notable entre l'inhibiteur de la thrombine et les inhibiteurs du facteur anti Xa pour l'incidence des événements coronariens et le risque hémorragique, que l'anticoagulant soit ajouté à un seul ou aux deux agents antiagrégants plaquettaires. Quant à la conduite thérapeutique à tenir la plus appropriée face à la concomitance d'une fibrillation atriale non valvulaire et d'un syndrome coronarien aigu chez un même patient, elle n'est actuellement pas codifiée [89].

CINQUIEME PARTIE : EFFETS INDESIRABLES ET DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

5.1- Données des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, les événements indésirables enregistrés ont été dominés, comme discuté plus haut, par le risque hémorragique contre lequel il n'existe pas d'antidote validé à ce jour [87]. L'existence ou non d'un sur-risque hémorragique avec les AOD par rapport à la warfarine reste discuté. Par exemple, la revue Cochrane dans l'indication fibrillation auriculaire de 2013 [88] a conclu à une réduction du risque d'AVC ischémiques et d'événements thrombo-emboliques (ETE) avec les antiXa par rapport à la warfarine [Rapport

de cotes OR = 0,81 (IC 95% 0,72-0,91)] avec une réduction des saignements cérébraux majeurs [OR = 0,56 (0,45-0,70)] bien que ce dernier résultat soit moins robuste. La revue ne peut préciser la supériorité ou non de tel ou tel « xaban » [2].

Pour le *dabigatran*, on a aussi évoqué un risque d'élévation des transaminases hépatiques avec quelques observations publiées [92], mais une méta-analyse de 29 essais cliniques incluant plus de 150 000 patients suivis en moyenne 16 mois n'a pas mis en évidence d'excès d'atteinte hépatique [90]. Le dabigatran perturbe les résultats de la mesure de l'INR. On a aussi montré un surcroît de sécrétions des plaies et surtout une majoration du risque d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine, non seulement dans l'essai RE-LY dans la FA (augmentation du risque relatif RR = 38%) [6,91], mais aussi au cours de méta-analyses ultérieures incluant les diverses indications (Rapport de cotes OR = 1,33) [95]. Cependant, les autres AOD (« xabans ») ne sont pas clairement évalués dans cette indication. Enfin, le dabigatran peut déterminer des lésions œsophagiennes, peut-être en raison d'une formulation inadaptée de l'enveloppe de la gélule.

Les événements indésirables observés dans les essais sous « xabans » concernent, outre les hémorragies et les sécrétions des plaies, des phénomènes plus rares à type de thrombocytopenies (surtout simple diminution des plaquettes), des baisses tensionnelles ou des élévations des transaminases, ici encore non confirmées par la méta-analyse citée plus haut [86], mais devant être surveillées, comme avec le dabigatran. Des cas d'insuffisance rénale, secondaires à des saignements importants, ont été rapportés avec ces médicaments, comme avec le dabigatran.

Les AOD n'ont pas, à ce jour, été évalués chez la femme enceinte ou allaitante. Les études ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. En raison de la méconnaissance des effets dans l'espèce humaine, ces anticoagulants ne doivent pas s'utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement, les héparines restant les produits de choix. Il convient donc d'informer a priori toute femme en âge de procréer, traitée ou susceptible d'être traitée par ces médicaments [96].

5.2- Suivi de pharmacovigilance

Comme toujours, en raison de l'insuffisance inhérente aux essais cliniques [97], ces données doivent être confrontées à la pratique en vie réelle. On dispose en fait à ce jour de peu de données publiées sur les effets indésirables des AOD. L'ANSM a publié les données des Centres Régionaux de Pharmacovigilance pour le dabigatran et le rivaroxaban [98].

5.2.1- *dabigatran*

L'analyse a porté sur les cas « graves » et « médicalement significatifs » enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) ou transmis par la firme entre le 15/12/08 (début de la commercialisation) et le 31/08/13. Au total 1624 notifications ont été retenues, surtout des hémorragies (49,4%). Ces saignements ont concerné 52,4% de femmes d'âge moyen 79,1 ans \pm 10 ans, avec une indication de FA dans 62% des cas. Parmi ces observations, 26% étaient associées à une anémie. Ces hémorragies ont été digestives dans 48,3% des cas (388 cas, dont 166 rectorragies et 64 mélénas) ou ont été des hématomes musculaires ou des hémorragies non précisées (11,7%), des hématuries (11%), des hémorragies cérébrales (9%) et des épistaxis (8,3%). Les hémorragies majeures ont représenté 52% du total mais dans 26% des cas d'autres médicaments suspects étaient associés. Il s'est

agi d'une majorité d'interactions pharmacodynamiques (64% des cas) avec des antiagrégants, des AINS, des anticoagulants ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

A côté des hémorragies, on a observé 281 événements thrombo-emboliques (ETE) majeurs incluant 168 événements artériels et 113 veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). Ici encore, la population est majoritairement féminine (56%) d'âge moyen 71 ans.

Quelques cas d'hypersensibilité ont été notifiés dont deux Drug Reaction with Eosinophilia Systemic Symptoms (DRESS). Les professionnels de santé ont déclaré 175 décès pendant cette période (soit 10% du total des cas « graves »), survenus surtout chez la femme (âge moyen 80 ans) traitée pour FA dans 61% des cas, avec 116 cas dans un contexte hémorragique (66%) et 22 dans un contexte d'ETE (12,5%).

Le taux de notification en chirurgie orthopédique a été de 1,00 (IC 95% 0,72-1,27) effet indésirable pour 1000 patients traités pour tous les accidents hémorragiques et de 0,94 (0,67-1,20) pour les événements thromboemboliques [98].

5.2.2- rivaroxaban

L'analyse de l'ensemble des cas graves français issus de la notification spontanée (firme et BNPV) entre le 06/05/2009 et le 31/08/2013 a porté sur 1 566 déclarations de patients (51,9% de femmes) âgés de 72 en moyenne et traités dans 30% des cas dans le cadre d'une chirurgie orthopédique, dans 38% pour une FA et dans 16% pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été hémorragiques [52% du total, majoritairement digestives (24%), neurologiques (13%), ORL (9%), urinaires (8%) et sous-cutané-musculaires (8%)] dont 46% correspondent à une hémorragie majeure ; mais aussi thromboemboliques (21%), hématologiques (6%, avec une majorité d'anémies), cutanés et hépatobiliaires (46%).

Les cas d'ETE ont été au nombre de 348 (21% des cas rapportés) dont 77% d'ETE veineux, majoritairement des embolies pulmonaires (101 cas) et 25% des ETE artériels (principalement des AVC ischémiques (51 cas). La majorité (62,3%) des ETE sont survenus dans le cadre d'une indication chirurgicale.

Cent vingt-sept décès ont été rapportés pour la période étudiée, soit 8% du total des cas « graves ». Ils concernent autant de femmes que d'hommes avec un âge médian de 79 ans [43-94]. Ces cas sont survenus pour la plupart dans le cadre d'une indication médicale (77,2%). Parmi ceux-ci, 24 étaient associés à un ETE [dont 13 embolies pulmonaires, 9 accidents vasculaires cérébraux (AVC) et 1 infarctus du myocarde] et 82 à un accident hémorragique majeur dont 49 hémorragies intracrâniennes et 16 hémorragies digestives.

Le taux de notification de ces effets indésirables en orthopédie est de 1,90 (IC 95% 1,40-2,50) pour 1000 patients traités pour tous les accidents hémorragiques et de 1,3 (0,90-1,70) pour les événements thromboemboliques. Il apparaît stable dans le temps, et comparable entre les deux indications [98].

5.2.3- apixaban et edoxaban

On ne dispose pas encore des données françaises publiées du suivi post-AMM de ces deux médicaments.

5.2.4- Conclusions

Ces données ne permettent pas, en l'état actuel, une comparaison par rapport aux AVK. Elles illustrent cependant la réalité et ont aussi permis de préciser les facteurs de risque, par exemple ceux des effets indésirables hémorragiques : âge, insuffisance rénale, poids

corporel < 50 kg, associations médicamenteuses, pathologies ou interventions à risque hémorragique [99].

Finalement, on retiendra de ces données françaises, peu connues, que les principaux effets indésirables concernent d'abord les accidents hémorragiques (surtout la sphère digestive et plutôt dans les indications médicales) puis thromboemboliques (plutôt au décours de la chirurgie).

Comme toujours en pharmacovigilance [94], un suivi à long terme s'avère nécessaire pour s'assurer, au-delà des résultats des essais cliniques et des premières données *d'utilisation, de la sécurité à long terme des AOD*. A noter que la Food and Drug Administration (USA) confirme, en 2014, à propos de l'observation de 134 000 patients du système Medicare exposés au dabigatran, ses conclusions de 2012 [100] c'est-à-dire celles issues des essais cliniques.

CONCLUSION GENERALE ET PROPOSITIONS DE RECOMMANDATIONS

La population française exposée en 2013 à l'ensemble des anticoagulants oraux a été estimée à 1,5 million de personnes d'âge moyen 72,5 ans, avec une proportion de patients de plus de 80 ans supérieure à 30%. L'usage de ces anticoagulants, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et comme responsable de 5000 décès/an par accidents hémorragiques. C'est pourquoi, l'arrivée récente - on pourrait dire l'irruption - sur le marché des médicaments entre 2008 et 2013 de nouveaux anticoagulants oraux (AOD ou encore ACOD) de mêmes indications thérapeutiques que celles des AVK, mais antithrombine ou anti Xa, c'est-à-dire de mécanismes d'action plus spécifiques que celui des AVK, a suscité l'espoir qu'à efficacité égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de ces complications hémorragiques. Ne nécessitant pas de surveillance de leur activité anticoagulante - une contrainte en moins mais en contrepartie une absence de possibilité d'adaptation posologique individualisée- ils sont pour l'instant dépourvus d'antidote, inconvénient majeur face aux situations d'urgence traumatique ou chirurgicale.

- 1) Trois nouveaux anticoagulants oraux non antivitamine K appelés désormais anticoagulants oraux directs (AOD) ont été mis à la disposition des prescripteurs en France à partir de 2008 : le dabigatran (antithrombine direct), le rivaroxaban (anti Xa) et l'apixaban (anti Xa) :**

- d'abord dans l'indication de prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée par prothèse totale de hanche ou de genou (dabigatran 2008 ; rivaroxaban 2009 ; apixaban 2012),
- ensuite, dans l'indication de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (dabigatran 2012 ; rivaroxaban 2012 ; apixaban 2013),
- enfin, pour deux d'entre eux et très récemment dans l'indication : traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire (rivaroxaban 2013 ; dabigatran aux USA, en instance en Europe)

A noter qu'un quatrième produit, l'edoxaban, dispose d'une AMM au Japon, qu'un cinquième, le betrixaban, est en phases II et III de son développement et qu'un oligonucléotide antisens inhibiteur sélectif du facteur XI est en phase II de son développement pour la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique.

Leur mise à disposition a suscité l'espoir qu'à efficacité antithrombotique égale ou peut-être supérieure, ils pourraient induire moins de complications hémorragiques. Et, de fait, les premières statistiques de l'Assurance maladie ont montré fin 2013 que, moins d'un an après leur commercialisation, près de la moitié des patients chez qui un traitement anticoagulant oral avait été instauré s'étaient vu prescrire l'un des trois AOD et que près de 100 000 patients déjà traités par un AVK étaient passés de cet AVK à un anticoagulant oral direct.

2) Dans l'indication de thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique, ils ont été comparés à l'énoxaparine dont ils sont une alternative :

- le dabigatran s'est montré non-inférieur à l'énoxaparine en efficacité, pour un risque hémorragique similaire.
- le rivaroxaban s'est montré peu différent de l'énoxaparine en efficacité, avec cependant un petit avantage sur la survenue des événements asymptomatiques détectés par phlébographie, pour un risque hémorragique du même ordre.
- l'apixaban s'est montré un peu plus efficace que l'énoxaparine avec un risque hémorragique non différent.

En prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique, outre leur facilité d'emploi (voie orale), ils peuvent donc représenter un progrès minime en particulier pour des sujets jeunes, sans insuffisance rénale ni hépatique, en l'absence de comorbidités.

3) **Dans l'indication numériquement la plus importante**, puisqu'elle concerne 500 000 à 900 000 personnes en France, qui porte sur les patients atteints de **fibrillation atriale non valvulaire avec au moins un facteur de risque**, ils ont été comparés à la warfarine, qui n'est pas l'antivitamine K le plus utilisé en France, dans le cadre d'essais cliniques non exempts de « faiblesses » méthodologiques :

- Le dabigatran s'est montré légèrement supérieur à la warfarine, mais dans le cadre d'un essai ouvert et donc probablement biaisé, ce qui ne permet de conclure au mieux, en toute rigueur, qu'à sa non-infériorité
- Le rivaroxaban a, de même, démontré sa non-infériorité par rapport à la warfarine
- L'apixaban a démontré, par rapport à la warfarine, une légère supériorité, méthodologiquement robuste, y compris pour la mortalité globale toutes causes
- En termes de risque hémorragique, les résultats sont d'interprétation délicate :
 - Il existe un léger avantage du dabigatran sur la warfarine pour les saignements intracrâniens mais, en contrepartie, davantage d'hémorragies intestinales et, par ailleurs, davantage d'infarctus du myocarde
 - Il n'a pas été observé de différence notable entre rivaroxaban et warfarine
 - Il existe un léger avantage de l'apixaban sur la warfarine

Par ailleurs, l'analyse des profils pharmacocinétiques de ces médicaments laisse prévoir un moindre risque d'interactions médicamenteuses avec l'apixaban (ou surtout l'edoxaban) qu'avec les deux autres AOD et l'analyse des données de biodisponibilité ou d'élimination rénale va dans le même sens.

Ces trois nouveaux anticoagulants constituent donc une **alternative aux AVK** en prenant des précautions d'emploi, tout particulièrement pour le dabigatran qui est d'élimination essentiellement rénale et dont le dossier est le moins convainquant. Toutefois, l'absence actuelle d'antidote face à des situations traumatiques et chirurgicales d'urgence constitue pour l'heure un inconvénient commun aux trois produits.

A partir du rapport établi, l'Académie nationale de médecine émet les recommandations suivantes :

1. En l'état actuel des données de la littérature et au vu de celles résultant des pratiques encore récentes, les anticoagulants directs oraux non AVK (AOD) doivent être

considérés comme peu différents des AVK aussi bien en termes d'efficacité que de risque en particulier hémorragique: ils en représentent donc une **alternative**

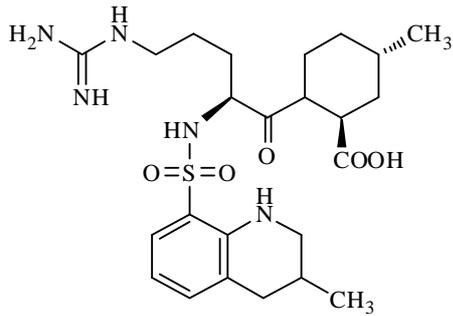
2. La **prudence** voudrait qu'un patient bien équilibré par une AVK poursuive son traitement sans qu'on envisage de lui substituer l'un ou l'autre des nouveaux anticoagulants oraux directs, d'autant que la période de substitution est toujours à risque malgré les précautions prises

3. Si le fait de prescrire un nouvel AOD en **première intention** est scientifiquement et réglementairement licite, **l'indication la plus pertinente** de ces nouveaux médicaments du fait du recul encore insuffisant pour apprécier leurs performances en vie réelle, devrait être :

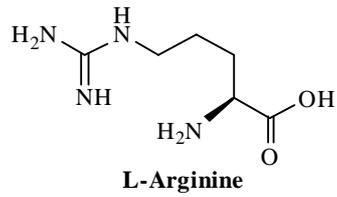
- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible entre 2 et 3 n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte
- les patients pour lesquels les AVK (hors risque hémorragique) sont contre-indiqués ou mal tolérés
- les patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR
- les patients qui s'avèrent incapables d'adapter convenablement leur posologie à l'INR.

ANNEXES

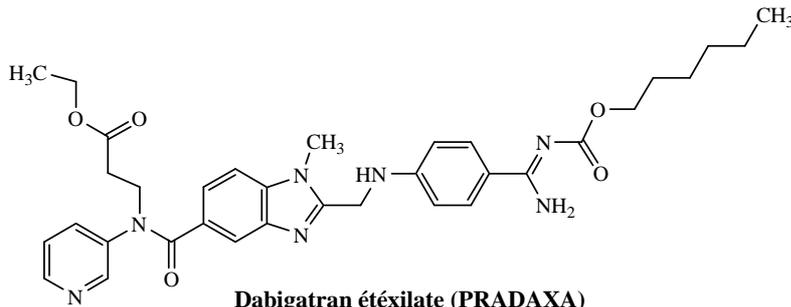
Annexe 1 Chimie des AOD



Argatroban (ARGANOVA)

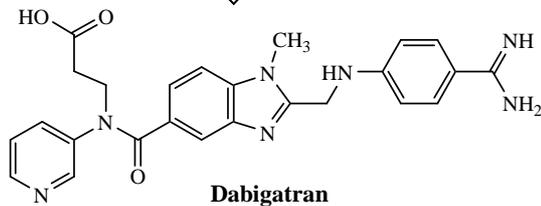


L-Arginine

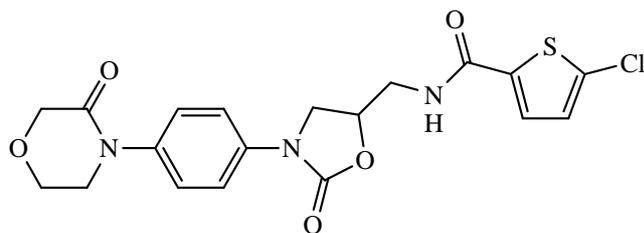


Dabigatran étexilate (PRADAXA)

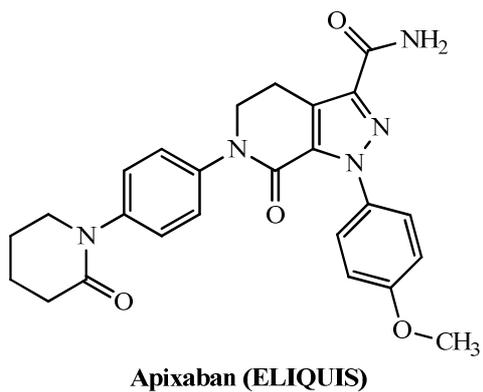
↓ Double hydrolyse



Dabigatran

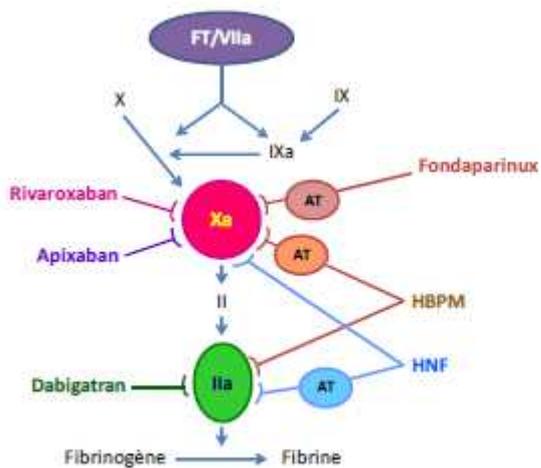


Rivaroxaban (XARELTO)



Annexe 2 Mécanismes d'action

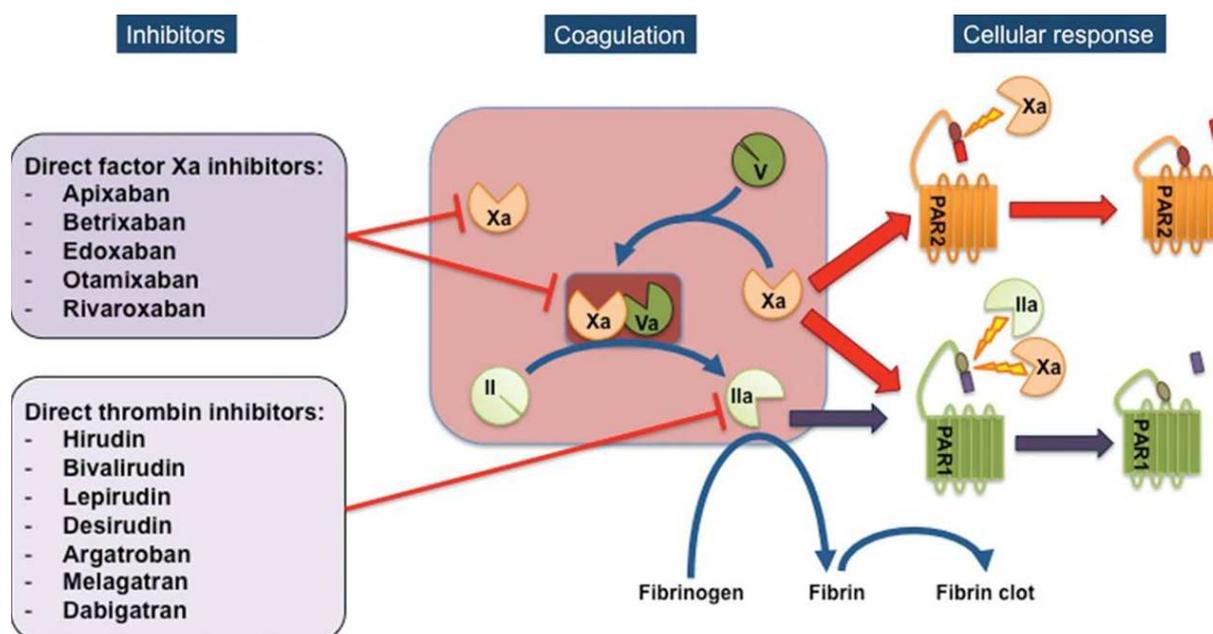
ADMED <http://www.admed.ch>



Par rapport aux antivitamines K ces NAO offrent certains avantages:

- Sont très spécifiques et agissent sur une cible unique,
- ont un début d'action rapide,
- ont une marge thérapeutique large,
- ne présentent pas d'interactions alimentaires connues,
- ne nécessitent pas de surveillance des tests usuels d'hémostase.[2]

Spronk HM et al. *Cardiovasc Res* 2014; 101 :344-351



Annexe 3 : Score CHA2DS2-VASC [101]

Elément	Score
Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1
Hypertension	1
Age > 75 ans	2
Diabète	1
AVC/AIT ou embolie périphérique	2
Pathologie vasculaire IDM, atteinte vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte	1
Age 65-74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Annexe 4 : principales recommandations posologiques concernant les anticoagulants directs oraux non AVK dans la FANV [11] (ordre alphabétique des médicaments)

Eliquis ®

« La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

Diminution de dose : la dose recommandée est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Insuffisance rénale :

- Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine $<$ 15ml/min, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/L) associée à un âge \geq 80 ans ou à un poids corporel \leq 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour.

- Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour.

Pradaxa ®

« La dose quotidienne recommandée est de 300 mg/j en 2 prises, soit de 1 gélule à 150 mg x 2/j. Le traitement doit être poursuivi au long cours.

Sujets âgés :

« Les patients âgés de 75 à 80 ans doivent être traités par une dose quotidienne de 300 mg, soit 1 gélule à 150 mg x 2/j. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg/j, soit 1 gélule de 110 mg x 2/j, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. Chez les patients âgés de 80 ans ou plus, la dose quotidienne doit être de 220 mg, soit 1 gélule à 110 mg x 2/j du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. »

Le RCP précise également (depuis octobre 2011) que comme le risque d'insuffisance rénale est accru au-delà de 75 ans, la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par dabigatran etexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une ClCr $<$ 30 mL/min. Il est précisé désormais également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Insuffisance rénale :

Pradaxa® est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine

(ClCr) < 30 mL/min). Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr comprise entre 50 et 80 mL/min). Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose quotidienne recommandée de Pradaxa® est également de 300 mg, soit 1 gélule de 150 mg x2/j. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose quotidienne à 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x2/j, devra être envisagée. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Le RCP précise désormais (octobre 2011) que la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par dabigatran etexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Il est précisé désormais également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Xarelto®

« Prévention des AVC et des embolies systémiques : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto® doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. »

Sujets âgés

« Aucun ajustement posologique ».

Insuffisance rénale

« Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), la posologie recommandée pour la prévention des AVC et des embolies systémiques est de 15 mg en une seule prise par jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto® doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min ».

Annexe 5 [102-106]

Prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel [98]

« L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel est mal définie.

► **Chirurgies ou actes interventionnels programmés**

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et d'inconnues sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes :

- **Risque hémorragique faible** : arrêt 24 heures avant le geste, reprise 24 heures après

- **Risque hémorragique modéré/élevé** : arrêt à J-5, délai de reprise selon la nature de l'intervention

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

► **Chirurgies ou actes interventionnels non programmés**

L'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum ».

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO), anti-IIa ou anti-Xa directs, sont destinés à être largement utilisés dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ou dans la fibrillation atriale en remplacement des antivitamines K (AVK). Comme tout traitement anticoagulant, notamment aux doses dites « curatives », ils sont associés à un risque hémorragique spontané ou provoqué. De plus, une proportion non négligeable de patients traités sera confrontée à la nécessité d'un geste invasif en urgence. Compte tenu de l'absence d'antidote spécifique, les mesures à prendre doivent être définies dans ces situations. Le peu de données disponibles ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions qui seront amenées à évoluer en fonction de l'expérience accumulée. Les propositions présentées dans cet article s'appliquent au dabigatran (Pradaxa[®]) et au rivaroxaban (Xarelto[®]), les données relatives à l'apixaban et à l'edoxaban étant encore trop peu nombreuses. Pour la chirurgie urgente à risque hémorragique, il est proposé de doser le taux plasmatique du médicament. Des taux inférieurs ou égaux à 30 ng/mL, à la fois pour dabigatran et rivaroxaban, devraient permettre la réalisation d'une chirurgie à risque hémorragique élevé. Au-delà, il est convenu, dans la mesure du possible, de reporter l'intervention en surveillant l'évolution de la concentration du médicament. La conduite à tenir est alors définie selon le NACO et sa concentration. Si le dosage du médicament n'est pas disponible immédiatement, des propositions « dégradées » sur la base de tests usuels, TP et TCA, sont présentées. Ces tests ne permettent cependant pas d'évaluer réellement ni la concentration de médicament, ni le risque hémorragique qui en dépend. En cas d'hémorragie grave dans un organe critique, il est proposé de réduire l'effet du traitement anticoagulant par l'utilisation d'un médicament procoagulant non spécifique en première ligne [concentrés de complexe prothrombinique activé (FEIBA[®] 30–50 U/kg) ou non activé (CCP 50 U/kg)]. En dehors de cette situation, pour tout autre type d'hémorragie grave, l'administration d'un médicament procoagulant, potentiellement thrombogène chez ces patients, sera discutée en fonction du taux de NACO et des possibilités d'hémostase mécanique.

» 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[103]

Annexe 6

Procédures de substitution d'un traitement AVK par un traitement AOD et inversement ANSM [1]

AVK vers AOD

Le traitement par un AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par AOD peut débuter dès que l'INR est :

- < 2,0 pour apixaban et dabigatran dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ;
- ≤ 2,5 pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récurrences ;
- ≤ 3,0 pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques.

AOD vers AVK

Pour rivaroxaban et apixaban

Le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré.

Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement pour la mesure d'INR à distance maximale de la dernière dose d'AOD (soit juste avant la prise suivante d'AOD).

Poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Pour dabigatran

L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :

- ClCr ≥ 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran ;
- $30 \leq \text{ClCr} < 50$ mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

Le dabigatran pouvant contribuer à l'augmentation de l'INR, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD.

ATTENTION : l'INR doit être remesuré 24 heures après la dernière prise d'AOD (c'est-à-dire au début du traitement par AVK seul) pour s'assurer d'une anticoagulation adéquate.

Annexe 7 Les signes qui doivent faire craindre un surdosage en traitement anticoagulant ANSM 2013 et [103, 107]

Les règles de prise en charge des patients dans le cadre de l'urgence ne sont pas établies ; on ne dispose que des Résumés de Caractéristiques des Produits (ANSM) et d'avis d'experts. Le bénéfice-risque des médicaments procoagulants demeure incertain car non évalué. Les tests d'hémostase permettant de mesurer en urgence la concentration plasmatique des AOD ne sont pas disponibles en routine ; peu déployés dans les laboratoires, ils ne sont pas disponibles 24 heures sur 24. Par ailleurs, il n'existe pas de donnée clinique, en particulier prédictive d'un accident hémorragique majeur, qui ait permis d'établir un seuil de sécurité thérapeutique.

« Les signes ci-dessous doivent faire suspecter un surdosage en anticoagulant et nécessitent une consultation urgente :

- la survenue de selles noires (melaena)
- des vomissements sanglants (hématémèse)
- des hématomes survenant spontanément au niveau de la peau (sans traumatisme)
- des saignements inhabituels au niveau des gencives
- une fatigue inhabituelle associée à une accélération de la fréquence cardiaque (anémie)
- une pâleur importante (anémie)

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques aux nouveaux anticoagulants. En cas de surdosage, en dehors de l'arrêt immédiat du traitement, des mesures thérapeutiques reposant principalement sur l'utilisation de la perfusion de facteurs de la coagulation sont recommandées et précisées pour chaque médicament. »

REFERENCES

- [1] www.ansm.sante.fr Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance 2012. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance.
- [2] LEE CJ, ANSELL JE Direct thrombin inhibitors *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 581-92
- [3] KAZMI RS1, LWALEED BA New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 593-603
- [4] HARENBERG J1, MARX S, KREJCZY M, WEHLING M New anticoagulants - promising and failed developments *Br J Pharmacol* 2012; 165: 363-72
- [5] YEH CH1, FREDENBURGH JC, WEITZ JI Oral direct factor Xa inhibitors *Circ Res* 2012; 28; 111: 1069-78
- [6] CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, POGUE J, REILLY PA, THEMELES E, VARRONE J, WANG S, ALINGS M, XAVIER D, ZHU J, DIAZ R, LEWIS BS, DARIUS H, DIENER HC, JOYNER CD, WALLENTIN L; RE-LY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med* 2010;363:1877 *N Engl J Med* 2009;361: 1139-51.
- [7] KYLE PA. EICHENGER S. Deep vein thrombosis *Lancet* 2005, 365,1163-74
- [8] COHEN AT, AGNELLI G, ANDERSON FA et al Venous thrombo-embolism in Europe. The number of VTE and mortality *J Thrombosis Haemost* 2007, 98, 756-64
- [9] ERIKSSON B. I., DAHL O. E., ROSENCHER N et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007, 11, 2178-85
- [10] ERIKSSON B. I., DAHL O. E., ROSENCHER N. et al Dabigatran etexilate vs enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement : a randomised double blind non inferiority trial *Lancet* 2007, 370, 2004-7
- [11] www.has-sante.fr Avis de la commission de la transparence
- [12] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR AK, MISMETTI P, ERIKSSON H, BAANSTRA D, SCHNEE J, GOLDHABER SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran

versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism *N Engl J Med* 2009; 361 (24): 2342-52

[13] SCHULMAN S, KAKKAR AK, GOLDHABER SZ, SCHELLONG S, ERIKSSON H, MISMETTI P et al. RE-COVER II trial investigators Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis *Circulation* 2014; 129 (7): 764-72

[14] SCHULMAN S Treatment of venous thromboembolism with dabigatran *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18 (5): 410-5

[15] ERIKSSON B. I. BORRIS L. C., FRIEDMAN R. J. et al. Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty *New Engl J Med* 2008, 46, 549-58

[16] KAKKAR A. K., BRENNER B., DAHL O. E. et al. Extended duration of rivaroxaban vs short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double blind randomised controlled trial *Lancet* 2008, 372, 31-39

[17] LASSEN MR, AGENO W., BORRIS LC et al. Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty *New Engl J Med* 2008, 358: 2776-86

[18] TURPIE AG., LASSEN MR., DAVIDSON BL et al Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD 3-4): a randomised trial *The Lancet* 2009, 373: 1673-80

[19] BAUERSACHS R., BERKOWITZ D. BRENNER B et al Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism *New Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510

[20] EINSTEIN –PE investigators BULLER H. R. PRINS M. H., LENSIG A. W et al Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism *New Engl J Med* 2012, 366 :1287-97

[21] BULLER H. R. Oral direct Factor X inhibitor Rivaroxaban vs placebo in long term prevention of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The EINSTEIN Extension Study in *Proceedings of the American Society of Hematology Meetings* New Orleans, December 2009

[22] LASSEN M. R., RASKOB G. E., GALLUS A. et al Apixaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement *New Engl J Med* 2009, 361, 594-604

- [23] LASSEN M. R., RASKOB G. E. GALLUS A et al Apixaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE -2): a randomised double blind trial *Lancet*, 2010, 375: 807-15
- [24] LASSEN M. R., GALLUS A., RASKOB G. E. et al Apixaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement (ADVANCE 3) *New Engl J Med* 2010, 363: 2487-98
- [25] CAIRNS JA Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices *Can J Cardiol* 2013; 29 (10): 1165-72
- [26] SCHULMAN S New oral anticoagulant agents-general features and outcomes in subsets of patients *Thromb Haemost* 2014; 11 (4): 575-82
- [27] GOMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNANDEZ AI, SUAREZ-GEA LS, VARGAS-CASTRILLON E Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons *BMJ* 2012; 344: e3675 doi: 10.1136/bmj.e3675
- [28] YOSHIDA R de A, YOSHIDA WB, MAFFEI FH, NUNEZ R, ROLLO HA Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin *Ann Vasc Surg* 2013; 27 (3): 355-69
- [29] CHARLEMAGNE A, BLACHER J, COHEN A, COLLET JP, DIEVART F, DE GROOTE P et al Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 115-124
- [30] OGBONNA KC, JEFFERY SM Risk versus benefit of non-vitamin K dependent anticoagulants compared to warfarin for the management of atrial fibrillation in the elderly *Drugs Aging* 2013; 30 (7): 513-25
- [31] CONNOLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, PAREKH A et al RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51
- [32] BEASLEY BN, UNGER EF, TEMPLE R Perspective Anticoagulant options. Why the FDA Approved a Higher but not a Lower Dose of Dabigatran. *New Engl J Med* 2011; 364:1788-1790

- [33] LEGA JC, MISMETTI P, FASSIER T, BERTOLETTI L, CHAPELLE C, LAPORTE S Impact of double-blind vs open study design on the observed treatment effects of new oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1240-50
- [34] BARCO S, CHEUNG YW, EIKELBOOM JW, COPPENS M New oral anticoagulant in elderly patients *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26 (2) : 215-224
- [35] HOHNLOSER SH, OLDGREN J, WALLENTIN L, EZEKOWITZ M, REILLY P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial *Circulation* 2012; 125(5): 669-76
- [36] MAK KH Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomized trials *BMJ Open* 2012; 2:e001592.doi:10.1136/bmjopen-2012-001592
- [37] LOKE YK, PRADHAN S, YEONG JK, KWOK CS Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison *Br J Clin Pharmacol* 2014 Mar 11. Doi:10.1111/bcp.12376.
- [38] CHAN NC, PAIKIN JS, HIRSH J, LAUW MN, EIKELBOOM JW, GINSBERG JS New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions *Thromb Haemost* 2014; 11 (5):
- [39] www.mhlw.go.jp/english/ (Japan) dabigatran 2012
- [40] www.tga.gov.au/ Therapeutic Goods Administration Dabigatran: Australia issues bleeding warning 2011
- [41] HARPER P, YOUNG L, MERRIMAN E Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly *New Engl J Med* 2012; 366: 864- 66 (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)
- [42] <http://www.ema.europa.eu/ema>[www.ema/](http://www.ema.europa.eu/)
- [43] www.ansm.sante.fr Point d'information. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir en 2012
- [44] www.has-sante.fr Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) et rivaroxaban (Xarelto) 2013

[45] PATEL MR, MAHAFFEY KW, GARG J, PAN J, SINGER DE, HACKE W Rivaroxaban versus warfarine in non valvular atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011; 365:883-91

[46] HOHNLOSER SH, HIJAZI Z et al Efficacy of apixaban when compared with warfarine in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insight from the ARISTOTLE trial *Eur Heart J* 2012; 33:2821-30

[47] LOPES RD, AL-KHATIBI SM, WALLENTIN L, YANG H, ANSELL J, BAHIT MC, DE CATERINA R, DORIAN P, EASTON JD, EROL C et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarine according to patients risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial *Lancet* 2012; 380: 1749-1758

[48] GRANGER CB, ALEXANDER JH, McMURRAY JJ, LOPES RD, HYLEK EM, HANNA M et al Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2011; 365:981-92

[49] RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E, HOFFMA EB, DEENADAAYALU N, EZEKOWITZ MD et al Comparisons of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials *Lancet* 2014; 383: 955-62

[50] LIP GHY Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 738-46

[51] CONNOLY SJ, EIKELBOOM J, JOYNER C et al Apixaban in patients with atrial fibrillation (AVERROES) *New Engl J Med* 2011; 364: 806-17

[52] DIENER HC, EIKELBOOM J, CONNOLY SJ, JOYNER CD, HART RG, LIP GYH et al 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

[53] GIUGLIANO RP, RUFF CT, BRAUNWALD E, MURPHY SA, WIWIOT SD, HALPERIN JL, WALDO AL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104

[54] CHAN NC, HIRSH J, GINSBERG JS, and EIKELBOOM JW Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies *Future Cardiol* 2014; 10 (1): 43-52

[55] MILLER CS, GRANDI SM, SHIMONY A, FILION KB, EISENBERG MJ

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

[56] DOGLIOTTI A, PAOLASSO E, GIUGLIANO RP

Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials versus warfarin *Clin Cardiol* 2013; 36: 61-67

[57] HOLSTER IL, VALKHOFF VE, KUIPERS E, TIWA E TTL

New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis *Gastroenterology* 2013; 145: 105-112

[58] SARDAR P, CHATTERJEE S, WU WC, LICHSTEIN E, GHOSH J, AIKAT S, MUKERJEE D

New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risks of intracranial bleeding: insight from a meta-analysis and indirect treatment comparisons *PLOS one* 2013 oct 25; 8(10) e 77694

[59] BLOOM BJ, FILION KB, EISENBERG MJ

Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran *Am J Cardiol* 2014; 113(6):1066-1074

[60] LARSEN TB, LIP GYH Warfarin or novel oral anticoagulants for atrial fibrillation? *Lancet* 2014; Editorial 383: 931-933

[60 bis] CAMERON C, COYLE D, RICHTER T, KELLY S, GAUTHIER K, STEINER S et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation *BMJ Open* 2014;4:e004301 doi:10.1136/bmjopen-2013-004301

[61] CULEBRAS A, MESSE SR, CHATURVEDI S, GRONSETH G Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology *Neurology* 2014; 82 (8): 716-724

[62] LEGRAND M, MATEO J, ARIBAUD A, GINISTY S, EFTEKHARI P, TRAN BA HUY P, DROUET L, PAYEN D The use of dabigatran in elderly patients *Arch Int Med* 2011; 171: 1285-86

[63] CARRERRO JJ, EVANS M, SZSUMMER K, SPAAK J, LINDHAGER L, EDFORS R, STENWINKEL P, JACBSON SH, JERNBERG T Warfarin, kidney dysfunction and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation *JAMA* 2014; 311: 919-28

[64] BILLIONNET C, MAURA G, WEILL A, RICORDEAU P

Situations à risque identifiées chez les patients débutant un traitement par nouveaux anticoagulants oraux au dernier trimestre 2012 (Département des études de santé publique CNAM TS) Non publié

[65] COTTON BA, McCARTHY JJ, HOLCOMB JB Acutely Injured Patients on Dabigatran *N Engl J Med* 2011; 365: 2039-2040

[66] MACCALLUM PK, MATHUR R, SAJA K, MORRIS JK, ASHMAN N Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study

BMJ Open 2013 sep 27;3 (9):e003343. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-003343

[67] GALLAGHER AM, SETAKIS E, PLUMB JM, CLEMENS A, VAN STAA TP Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients *J Thromb Haemost* 2011; 106:968-97

[68] HALVORSEN S, ATAR D, YANG H, De CATERINA R, EROL C, GRANGER CB et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial *Eur Heart J* 2014 Feb 20

[69] ROSANIO S, KEYLANI AM, D'AGOSTINO DC, DELAUGHTER CM, VITARELLI A Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm *Int J Cardiol* 2014 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcard.2014.04.179>

[70] BISTA D, CHALMERS L, BEREZNICKI L, PETERSON G Potential use of NOACs in developing countries: pros and cons *Eur J Clin Pharmacol* 2014 doi 10.1007/s00228-014-1693-y

[71] WANG Y, BAJOREK B New oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations *Am J Cardiovasc Drugs* doi 10.10087/s40256-013-0061-0

[72] BAUER KA Pros and cons of new oral anticoagulants *Hematology Am Soc Haematol Educ Program* 2013; 2013: 464-70. Doi:10.1182/asheducation-2013.1.464

[73] CAMM AJ, LIP GYH, DE CATERINA R, SAVELIEVA I, ATAR D, HOHNLOSER SH, HINDRICKS G, KIRCHHOF P 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* 2012; 33:2719-47

[74] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, ANTZ M, HACKE W, OLDGREN J, SINNAEVE P, CAMM AJ, KIRCHHOF P European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation *Eurospace* 2013; 15: 625-51

[75] DE CATERINA R, HUSTED S, WALLENTIN L, ANDREOTTI F, ARNESEN H, BACHMANN F et al New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1413-25

[76] www.ansm.sante.fr; www.has-sante.fr L'assurance Maladie. Communiqué de presse. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban)

[77] FOURNET M, DAUBERT JC When to replace the vitamin K antagonists by new anticoagulants? *Rev Prat* 2013; 63 (7): 970-975

[78] PATEL KK, MEDHIRAD AA, LIM MJ, FERREIRA SW, MIKOLAJCZAK PC, STOLKER JM Beyond warfarin: a patient-centered approach to selecting novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation *J Hosp Med* 2014 Apr 9. doi: 10.1002/jhm.2201.

[79] PINK J, LANE S, PIRMOHAMED M, HUGHES DA Dabigatran etexilate versus warfarine in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses *BMJ* 2011 oct 31; 343: d6333

[80] KREJCZY M, HARENBERG J, OBERMANN K, FROLICH L Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *J Thromb Thrombolysis* 2013

[81] WISLOFF T, HAGEN G, KLEMP M Economic evaluation of warfarin, dabigatran; rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation *Pharmacoeconomics* 2014 Apr 9

[82] DORIAN P, KONGNAKORN T, PHATAK H, RUBLEE DA, KUZNIK A, LANITIS T, LIU LZ, ILOEJE U, HERNANDEZ L, LIP GY Cost-effectiveness of apixaban vs current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation *Eur Heart J* 2014 Feb 16

[83] SAMAMA MM Thérapeutique anticoagulante : savoir ne pas compromettre un progrès attendu *Presse Med* 2012; 4: 557-59

- [84] OLDGREN J., BUDAJ A., GRANGER CB et al; RE-DEEM Investigators Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy : a randomized, double blind, phase II trial *Eur Heart J* 2011, 32, 2781-89
- [85] MEGA JL, BRAUNWALD E., WIVIOTT SD. et al ATLASACS2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome *N Engl J Med* 2012; 366 (1): 9-19
- [86] ALEXANDER JH, BECKER RC, BHATT DL. et al; APPRAISE Steering Committee and investigators: Apixaban an oral direct selective factor X a inhibitor in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) *Circulation* 2009, 119, 2877-85
- [87] ALEXANDER JH., LOPES RD., JAMES S. et al APPRAISE-2 Investigators Apixaban with antiplatelet therapy for acute coronary syndromes *N Engl J Med* 2011, 365, 699-708
- [88] OLDGREN J., WALLENTIN L., ALEXANDER JH. et al, New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome : a systematic review and meta-analysis *Eur Heart J* 2013, 34, 1670-80
- [89] ICE DS, SHAPIRO TA, GNALL EM, KOWEY PR Unanswered questions in patients with concurrent atrial fibrillation and acute coronary syndrome *Am J Cardiol* 2014; 113 (5) : 888-96
- [90] LEGA JC, BERTOLETTI L, GREMILLET C, CHAPELLE C, MISMETTI P, CUCHERAT M, VITAL-DURAND D, LAPORTE S; META-EMBOL GROUP. Consistency of Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants across Subgroups of Patients with Atrial Fibrillation *PLoS One* 2014 Mar 12; 9(3):e91398
- [91] BRUINS SLOT KM, BERGE E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 8;8: CD008980. doi:10.1002/14651858
- [92] FULCRAND J, LEROOY A, GIRAUD J, CAILLIAU A, DELROT C, PETITPAIN N, AUFFRET M ET LE RESEAU DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. Cytolyse hépatique sous dabigatran éxexilate chez un sujet âgé *Thérapie* 2013; 68: 332–34
- [93] CALDEIRA D, BARRA M, SANTOS AT, DE ABREU D, PINTO FJ, FERREIRA JJ, COSTA J. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis *Heart* 2014; 100:550-56.
- [94] CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, POGUE J, REILLY PA, THEMELES E, VARRONE J, WANG S, ALINGS M, XAVIER D, ZHU J, DIAZ R, LEWIS BS, DARIUS H, DIENER HC, JOYNER CD,

WALLENTIN L; RE-LY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [published correction appears in *N Engl J Med*. 2010; 363: 1877 *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51

[95] UCHINO K, HERNANDEZ AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of non-inferiority randomized controlled trials *Arch Intern Med* 2012; 172:397-402

[96] CHAULEUR C, GRIS JC, SEFFERT P, MISMETTI P. Mise au point sur les antithrombotiques et la grossesse *Thérapie* 2011;66:437-43

[97] MONTASTRUC JL, TILLEMENT JP. Pharmacovigilance: actualités et perspectives *Bull Acad Natle Med* 2012 ; 196, 1709-20

[98] ANSM. Compte rendu de séance. Réunion du Comité technique d'ANSM2/Comites-techniques/Comites-techniques/Quatre-comites-techniques/Comite-technique-de-pharmacovigilance

[99] ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-nouveaux-anticoagulantsoraux/Actualite/offset/0>.

[100]<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm397179.htm>

[101] LE O, COCHRAN KA, SNELLA KA The CHADS2 versus the new CHA2DS2-VASC scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use *Pharmacotherapy* 2012; 32: 285-96

[102] (Point d'information de l'AFSSAPS avril 2012 www.ansm.sante.fr d'après Chirurgie et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2011 ; 30 : 645-650

[103] PERNOD G, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du groupe d'intérêt en Hémostase Péri opératoire (GIHP) – mars 2013 *Arch Cardiovasc Dis* 2013 Jun-Jul ; 106 (6-7) : 382-393.doi :10.1016/j.acvd.2013.04.009.

PERNOD G et al. Erratum à l'article précédent *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2014 ; 33(3) : 198-199

[104] SAMAMA CM, PERNOD G, ALBALADEJO P et Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire (GIHP) Perioperative management of new oral anticoagulants *Presse Med* 2014 Apr 14. pii: S0755-4982 (14) 00138-9. doi:10.1016/j.lpm.2013.11.025.

[105] FERRANDIS R, CASTILLO J, de ANDRES J, GOMAR C, GOMEZ-LUQUE A, HIDALGO F, LLAU JV, SIERRA P, TORRES LM The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers *Thromb Haemost* 2013; 110 (3): 515-522

[106] BONHOMME F Perioperative management of new oral anticoagulants *Rev Med Suisse* 2014; 10 (416):338-42

[107] WARD C, CONNER G, DONNAN G, GALLUS A, McRAE S Practical management of patients on apixaban: a consensus guide *Thromb J* 2013. doi: 10.1186/1477-9650-11-27

**

L'Académie saisie dans sa séance du mardi 17 juin 2014, a adopté le texte de ce rapport avec 54 voix pour, 0 voix contre et 6 abstentions.

Pour copie certifiée conforme
Le Secrétaire perpétuel

Professeur Raymond ARDAILLOU