



# Anticoagulation orale : nouveaux médicaments

### Références de MINERVA

Dernière mise à jour : 31/03/2014

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Pour la pratique : place des nouveaux anticoagulants oraux

Le dabigatran est un inhibiteur de la thrombine.

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs synthétiques spécifiques du facteur Xa.

## 1. Prévention en chirurgie orthopédique majeure programmée

### GUIDELINES

Post chirurgie électorive du genou ou de la hanche, un traitement préventif de thromboembolie veineuse est recommandé par Héparine à Bas Poids Moléculaire (HBPM), par fondaparinux ou par antivitamine K. Les HBPM et le fondaparinux doivent être administrés par voie sous-cutanée. Un traitement par antivitamine K nécessite un suivi biologique étroit.

### ETUDES ANALYSEES

- [LOKE 2011](#) : Le dabigatran (2 x 110 mg/j en 1 prise) ne se montre pas plus efficace que l'énoxaparine en prévention des événements thromboemboliques post chirurgie orthopédique majeure avec un risque similaire d'hémorragies. Le rivaroxaban ne se montre plus efficace que l'énoxaparine si les TVP asymptomatiques sont incorporées dans le critère de jugement composite avec probablement un risque accru d'hémorragies.
- [RECORD 3](#) : Le rivaroxaban (10 mg/j en 1 prise) se montre plus efficace si les TVP asymptomatiques sont incorporées dans le critère de jugement composite, avec probablement un risque accru d'hémorragies.
- [LASSEN 2010](#) : Une étude évaluant l'intérêt de l'apixaban (2 x 2,5 mg/j) en post chirurgie orthopédique prothèse de hanche, ne montre pas d'efficacité supérieure versus énoxaparine pour la prévention des événements thromboemboliques symptomatiques et des décès sur thromboembolie.
- [NEUMANN 2012](#) : méta-analyse confirmant qu'une plus-value clinique nette du rivaroxaban et de l'apixaban versus HBPM en prévention des événements thromboemboliques en cas d'intervention orthopédique majeure (PTH et PTG) n'est pas franche en termes de survenue d'événements cliniques (thromboembolie et saignement) et que le risque de saignement est plus important avec des doses plus élevées de ces 2 anti facteur Xa.

**Note** : une place possible pour l'aspirine en prévention d'une thromboembolie post PTH a également été évaluée.

[ANDERSON 2013 \(Minerva juin 2014\)](#) : chez des patients subissant la mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche, cette RCT de puissance limitée montre que l'aspirine à la dose de 81 mg/jour est non inférieure à une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) administrée pendant 28 jours, après 10 jours d'administration initiale d'une HBPM.

## **2. Prévention chez des patients avec une pathologie médicale aiguë et à mobilité réduite**

### GUIDELINES

Si jusqu'à récemment les guides de pratique recommandaient une thromboprophylaxie par héparine ou assimilé (HBPM, fondaparinux) chez les patients hospitalisés pour raison médicale et à risque de thromboembolie, prophylaxie parfois poursuivie jusqu'à 30 jours après la sortie d'hôpital, un guide de pratique étatsunien plus récent recommande de bien évaluer et le risque de thromboembolie et le risque de saignement, et de ne prescrire ce traitement antithrombotique préventif que si le risque de saignement n'est pas supérieur au bénéfice potentiel, qui par ailleurs est (très) faible selon la littérature. La durée du traitement (e.a. après la sortie de l'hôpital) n'est pas déterminée. Des directives précises pour la pratique ne peuvent être extraites de telles recommandations.

### ETUDES ANALYSEES

- [GOLDHABER 2011](#) (étude ADOPT) : chez des patients hospitalisés pour raison médicale et à risque de thromboembolie veineuse, aucune plus value significative n'est montrée pour un traitement long (environ 25 jours) de l'apixaban 2 x 2,5 mg/j PO versus énoxaparine 40 mg/j SC pendant environ 7 jours pour la prévention d'incidents thromboemboliques veineux mais présente par contre davantage de saignements majeurs.
- [COHEN 2013](#) (étude MAGELLAN) : cette étude montre que chez des adultes > 40 ans immobilisés pour une pathologie médicale, un traitement par rivaroxaban durant 10 jours n'est pas inférieur à de l'énoxaparine mais provoque par contre davantage de saignements majeurs ou cliniquement pertinents. Le traitement de 25 jours supplémentaires avec du rivaroxaban étant comparé à un placebo après les 10 jours d'énoxaparine aucune conclusion pratique n'est possible à ce terme.

## **3. Traitement et prévention des récurrences de thromboembolie veineuse**

### GUIDELINES (Chest 2012;141(2)(Suppl):e419S-e494S)

Pour le traitement initial d'une thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP) documentée, une anticoagulation parentérale initiale est recommandée (GRADE 1B) ou

une anticoagulation avec du rivaroxaban. Les traitements anticoagulants recommandés sont : une HBPM SC (GRADE 1A) ou du fondaparinux\* plutôt qu'une héparine non fractionnée par voie intraveineuse (GRADE 2C) ou une héparine non fractionnée par voie sous-cutanée (GRADE 2B).

\* le fondaparinux est réservé à un usage hospitalier et remboursé uniquement dans certaines indications précises en Belgique.

Un traitement préventif d'une récurrence doit être instauré.

Pour une TVP proximale (ou pour EP), un traitement anticoagulant de 3 mois post-événement est recommandé plutôt qu'un traitement plus court (GRADE 1B).

Pour une première TVP proximale ou une EP post chirurgie ou non post chirurgicale mais avec présence d'un facteur de risque temporaire, un traitement de 3 mois est recommandé (GRADE 1B ; GRADE 2B si risque non chirurgical et risque de saignement faible à modéré).

En cas de TVP (ou EP) sans facteur de risque transitoire identifié un traitement prolongé est recommandé si le risque de saignement est faible à modéré (GRADE 2B) et un traitement de 3 mois est recommandé si le risque de saignement est élevé (GRADE 1B).

## ETUDES ANALYSEES

### 1. Traitement aigu

#### 1.1. Embolie pulmonaire uniquement

- Etude [EINSTEIN PE 2012](#) : un traitement par rivaroxaban (d'abord 2 x 15 mg/j durant 3 semaines puis 20 mg/j durant un total de 3, 6 ou 12 mois) est non inférieur au point de vue efficacité et sécurité à un traitement par énoxaparine puis antagoniste de la vitamine K chez des sujets présentant une embolie pulmonaire, en forte majorité hospitalisés, et âgés de moins de 65 ans.

#### 1.2. Thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire

- Etude [EINSTEIN 2010](#) (étude EINSTEIN DVT) (TVP 62%, EP 38%) : le rivaroxaban (2 x 15 mg / j durant 3 semaines puis 1 x 20 mg / j) pourrait représenter une alternative : il présente l'avantage versus HBPM et antivitamine K de ne pas nécessiter de contrôle biologique, versus HBPM d'être un traitement oral. Il présente (aussi) des risques d'interactions médicamenteuses (CYP3A4, CYP2J2, glycoprotéine P) ; il peut augmenter les transaminases et une insuffisance rénale (Prescrire 2011). Son inconvénient majeur est l'absence d'antidote expérimenté efficace à l'heure actuelle. Son prix est élevé. Sa place éventuelle comme traitement anticoagulant dans la pratique reste donc à préciser.
- Etude [RE-COVER 2009](#) : (TVP seule 69%, EP seule 21%, les 2 10%) : le dabigatran (150 mg 2 x / j) est non inférieur à la warfarine en prévention d'une récurrence de thromboembolie veineuse symptomatique, post traitement initial de 10 jours par héparine. Il n'y a pas de différence pour l'incidence d'hémorragie majeure : HR dabigatran versus warfarine de 0,82 (IC à 95% de 0,45 à 1,48). Aucune différence significative également pour les décès, les syndromes coronariens aigus, les tests hépatiques.

- Etude [AMPLIFY 2013](#) (TVP et/ou EP) : cette RCT présentant d'importantes limites méthodologiques et avec forte intervention de la firme sponsor, semble montrer la non infériorité de l'apixaban versus HBPM puis warfarine pour traiter une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire) et pour en prévenir la récurrence dans les 6 mois de traitement.

## 2. Traitement prolongé

- Etude [EINSTEIN 2010](#) (étude EINSTEIN DVT extension): le rivaroxaban (2 x 15 mg / j durant 3 semaines puis 1 x 20 mg / j) pourrait représenter une alternative : il présente l'avantage versus HBPM et antivitamine K de ne pas nécessiter de contrôle biologique, versus HBPM d'être un traitement oral. Il présente (aussi) des risques d'interactions médicamenteuses (CYP3A4, CYP2J2, glycoprotéine P) ; il peut augmenter les transaminases et une insuffisance rénale (Prescrire 2011). Son inconvénient majeur est l'absence d'antidote expérimenté efficace à l'heure actuelle. Son prix est élevé. Sa place éventuelle comme traitement anticoagulant dans la pratique reste donc à préciser.
- Etudes [RE-MEDY 2013](#) et [RE-SONATE 2013](#) (TVP seule 65%, EP seule 27%) si la poursuite du dabigatran en prévention d'une récurrence de TEV post traitement anticoagulant recommandé est favorable versus placebo (au risque de davantage d'hémorragies), une non infériorité (en efficacité) versus warfarine reste à confirmer.
- Etude [AMPLIFY-extent 2013](#) (TVP 65%, EP 35%)  
cette RCT montre que, après la période conventionnelle d'anticoagulation de 6 à 12 mois suite à un événement thromboembolique, l'administration d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) prévient mieux les récurrences de thromboembolie veineuse qu'un placebo, dans une population dont environ 1/5ème était à risque accru de récurrence. Le risque hémorragique reste à préciser dans la pratique et versus antagoniste de la vitamine K.
- Méta-analyse de [ADAM 2013](#) reprenant, entre autres, les résultats des études EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE et RE-COVER : cette synthèse méthodique montre une supériorité des NAOs versus warfarine pour le critère mortalité globale dans l'indication FA, mais non dans l'indication TEV. Pour les deux indications groupées, moins d'hémorragies fatales (comprises dans le critère précédent !), sans différence (mais résultats fort discordants) pour les hémorragies majeures et les hémorragies gastro-intestinales et avec davantage d'arrêts de traitement pour effet indésirable.

Note : dans les guides de pratique, ce sont les AVK plutôt que les HBPMs qui sont recommandés après la phase initiale de traitement ; dans la pratique, il en va cependant souvent autrement. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration ([Minerva online 2013](#)) fait le point sur l'intérêt comparatif de ces 2 traitements. Cette mise à jour d'une méta-analyse de bonne qualité ne montre pas de différence significative au point de vue efficacité (prévention d'une récurrence de thromboembolie veineuse (TEV) ni sécurité entre un traitement par HBPM ou par warfarine sur 3 mois (plus rarement 6) chez des patients ayant présenté une TEV. Moins coûteux, les AVK restent un premier choix dans cette indication.

## Tableau comparatif des études pivotes des NAOs dans le traitement prolongé post TEV

NB : les études RE-COVER et AMPLIFY concernent un traitement aigu et précoce post TEV et ne sont pas reprises dans ce tableau.

|  | Rivaroxaban<br>EINSTEIN-<br>extension | Dabigatran<br>RE-MEDY | Dabigatran<br>RE-<br>SONATE | Apixaban<br>AMPLIFY-extent* |             |
|--|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| Population :<br>nombre<br>TEV « non<br>provoquée » : % | 1 197<br>73%                          | 2 856<br>?(€)         | 1 343<br>?(€)               | 2 486<br>?(€)               |             |
| Durée<br>précédente<br>d'anticoagulation               | 6 à 12 mois                           | 3 à 12<br>mois        | 6 à 18 mois                 | 6 à 12 mois                 |             |
| TEV initial :<br>TVP/EP en %                           | 62/38                                 | 65/23**               | 65/27***                    | 65/35                       |             |
| comparateur  | placebo                               | warfarine             | placebo                     | placebo                     |             |
|  |                                       |                       |                             | 2,5mg                       | 5mg         |
| Récidive TEV   | 0,18                                  | 1,44                  | 0,08                        | RR(£)<br>0,33               | RR(£) 0,36  |
| HR (IC à 95%)  | 0,09 à 0,39                           | 0,78 à 2,64           | 0,02 à 0,25                 | 0,22 à<br>0,48              | 0,25 à 0,53 |
| Valeur p   | < 0,001                               | 0,01 de<br>non infer  | <0,001                      | <0,001                      | <0,001      |
| Hémorragie<br>sévère                                   | 5,19(\$)                              | 0,52                  | Non<br>estimable            | RR<br>0,49                  | RR 0,25     |
| HR<br>IC à 95%   | 2,3 à 11,7<br><0,001                  | 0,27 à 1,02<br>0,06   |                             | 0,09 à<br>2,64              | 0,03 à 2,24 |
| Valeur p   |                                       |                       |                             |                             |             |

\* apixaban 2,5 ou 5 mg x 2/j

\*\* 12% avec TVP + EP

\*\*\* 6% avec TVP + EP

(£) critère primaire = TEV + décès de toute cause

(\$) hémorragie sévère ou cliniquement pertinente

(€) la proportion de TEV « non provoquée » n'est pas mentionnée, mais il s'agit de patients pour lesquels un traitement anticoagulant de longue durée a été réalisé et pour lesquels le médecin traitant hésite sur l'utilité de poursuivre un traitement anticoagulant, donc probablement avec une forte majorité de TEV « non provoquée »

### Commentaires

#### 1. Durée d'un traitement anticoagulant préventif post TEV

Les recommandations distinguent clairement les TEV « provoquées » (facteur de risque identifié) et les TEV « non provoquées », pour envisager un traitement au-delà de 3 mois, uniquement dans le second cas.

## **2. Les patients inclus dans ces études**

Les études concernent, sauf l'étude EINSTEIN-extension, très probablement uniquement des patients avec TEV « non provoquée » c'est-à-dire sans facteur de risque transitoire identifié lors de l'épisode de TEV initial.

## **3. Les résultats des études : utilité pour la pratique ?**

Une non-infériorité du dabigatran versus warfarine (seule comparaison directe entre 2 anticoagulants actuellement disponible dans cette indication) n'est pas montrée en considérant que la marge de non infériorité choisie est incorrecte.

Que les NAOs soient plus efficaces qu'un placebo sans risque hémorragique accru (sauf dans l'étude EINSTEIN-extension) peut paraître intéressant. L'observation d'une fréquence beaucoup plus importante d'effets indésirables graves dans la pratique quotidienne avec les NAOs que dans les études est un élément à prendre en considération lors de la décision d'instaurer un traitement.

## **4. Un rôle pour l'aspirine ?**

Les résultats des études ASPIRE et WARFASA (et de la méta-analyse des 2 études) sont commentés dans la revue Minerva (LAROCK 2013). Il s'agit dans ces 2 RCTs de patients présentant une première TEV « non provoquée ». Si de tels résultats sont confirmés, un rôle potentiel de l'aspirine pourrait être précisé.

## **5. Quel choix ?**

Pour le traitement anticoagulant initial post TEV, les recommandations sont actuellement de choisir un antagoniste de la vitamine K (sauf en cas de cancer). Quand un traitement antithrombotique doit être poursuivi, plusieurs choix sont possibles : aspirine, antagoniste de la vitamine K (AVK) ou, peut-être, un nouvel anticoagulant oral. Nous disposons de plus d'expérience et d'études avec les AVK et les arguments nous semblent actuellement insuffisants pour remettre ce choix en question.

## **4. Syndrome coronarien aigu**

### **GUIDELINES**

Les guidelines européens les plus récents (HAMM 2011) recommandent le fondaparinux (2,5 mg/j en SC) comme traitement anticoagulant de premier choix en cas de syndrome coronarien sans élévation du segment ST. Les nouveaux anticoagulants oraux sont mentionnés comme « en cours d'investigation ».

### **ETUDES**

- ATLAS-ACS 2 TIMI 51 2012 avec le rivaroxaban
- RE-DEEM 2011 avec le dabigatran
- APPRAISE-2 2011 avec l'apixaban.

Ces études ne montrent pas de bénéfice clinique net pour ces nouveaux traitements dans le Syndrome Coronarien Aigu. Elles attirent l'attention sur l'augmentation de risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un nouvel anticoagulant oral avec de l'aspirine associée ou non à une thiényridine (clopidogrel souvent).

## **5. FA**

## GUIDELINES

Le plus récent guide de pratique de l'European Society of Cardiology (CAMM 2012) recommande pour le choix d'un traitement thromboprophylactique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire de se baser en premier lieu sur le score CHADS2 (de 0 à 6) : en cas de score CHADS2  $\geq 2$ , la prescription d'un anticoagulant est recommandée, en tenant compte du risque de saignement estimé au score HAS-BLED, le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban étant recommandé pour un premier choix. Les antagonistes de la vitamine K placés en deuxième choix dans cette mise à jour du guide européen (GRADE I A) doivent viser un INR cible de 2,5 (2-3). En cas de score CHADS2 de 0 à 1, ce guide propose un score CHA2DS2-VASc plus détaillé (de 0 à 9), considérant aussi un âge d'au moins 75 ans comme un facteur de risque majeur et incluant d'autres facteurs de risque, ce qui augmente les indications d'un traitement anticoagulant (CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  – GRADE IA). En cas de CHA2DS2-VASc = 1, un traitement anticoagulant sera préféré à l'aspirine (GRADE IA). En cas de CHA2DS2-VASc = 0, la préférence est de ne pas donner de traitement antithrombotique ni antiagrégant.

## ETUDES ANALYSEES ([voir tableaux comparatifs des 3 études versus warfarine dans la FA, tableaux 1, 2 et 3 plus loin](#))

- L'étude [RE-LY 2009](#) avec le dabigatran versus warfarine montre un intérêt possible du dabigatran à la dose de 2 x 150 mg en prévention de l'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique versus warfarine (non inférieur à la dose de 2 x 110 mg, efficacité supérieure mais autant de saignements à la dose de 2 x 150 mg). Les risques liés à ce médicament, surtout en utilisation chronique, restent à préciser : risques cardiaques, risques hémorragiques en cas d'insuffisance rénale, en cas d'ouverture des gélules.
- L'étude [AVERROES 2011](#) ne permet pas de comparaison apixaban (2 x 5 mg/j) versus antivitamine K. Un bénéfice éventuel versus aspirine ne remet pas en cause les recommandations établies au vu de la place actuellement attribuée à l'aspirine. L'étude du sous-groupe de patients post AVC montre que le bénéfice de l'apixaban versus aspirine en termes de prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique est similaire chez des patients en FA et à risque accru, qu'ils aient ou non présenté un AVC/AIT.
- L'étude [ROCKET AF 2011](#) montre que chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et à risque accru d'AVC (CHADS2  $\geq 2$ ) que le rivaroxaban (20 mg/j en 1 prise) est non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et embolies systémiques. Le risque d'hémorragies n'est pas différent entre ces 2 traitements
- L'étude [ARISTOTLE 2011](#) montre que chez des patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) ( mais à moindre risque AVC que dans l'étude ROCKET AF (rivaroxaban)) montre l'intérêt de l'apixaban (2 x 5 mg/j) versus warfarine au point de vue efficacité et sécurité. Les questions de sécurité dans la pratique quotidienne, de l'utilité en fonction du score CHADS2 et HAS-BLED et de rapport coût efficacité versus warfarine pour les nouveaux anticoagulants oraux demeurent.
- La méta-analyse de [MILLER 2012](#) concernant le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et un risque thromboembolique accru, ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales.

Une non infériorité de ces médicaments versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.

- La méta-analyse de [ADAM 2013](#) reprenant, entre autres, les résultats des études RE-LY, ARISTOTLE et ROCKET-AF, montre une supériorité des NAOs versus warfarine pour le critère mortalité globale dans l'indication FA, mais non dans l'indication TEV. Pour les deux indications groupées, moins d'hémorragies fatales (comprises dans le critère précédent !), sans différence (mais résultats fort discordants) pour les hémorragies majeures et les hémorragies gastro-intestinales et avec davantage d'arrêts de traitement pour effet indésirable.

\* NDLR

La place de l'aspirine en prévention thromboembolique artérielle en cas de FA est remise en question dans le dernier guide de pratique européen sur la FA. Ce point de vue peut prêter à discussion (voir le point 7 des commentaires ci-dessous).

## Commentaires

### 1. Limites méthodologiques des études

Les études évaluant l'efficacité des nouveaux anticoagulants présentent toutes les mêmes difficultés d'interprétation des résultats : elles sont d'abord conçues pour montrer une non infériorité versus warfarine et si cette non infériorité est montrée, une analyse en supériorité est réalisée. Suivant les critères d'efficacité ou de sécurité, les analyses sont ainsi faites sur des populations en intention de traiter, par protocole, pendant la durée stricte d'administration du médicament d'étude, ou pendant cette période puis un court suivi.

Contrairement aux deux autres, l'étude RE-LY est en protocole ouvert. Le fait que 20% des adjudications centrales n'aient pas été faites en insu, ajouté à la possibilité pour les chercheurs de ne pas signaler sélectivement des événements, représente un biais important. Les comparaisons entre études sont donc fort complexes.

### 2. Différences entre les sujets inclus

Les sujets inclus dans les différentes études ne présentent pas un risque semblable d'AVC/embolie systémique ni entre les études ni dans chacune des trois études ([voir tableau 1](#)). Malgré des résultats apparemment nets pour les 3 études pour les critères primaires ([voir tableau 2](#)), les comparaisons entre études sont donc difficiles et le résultat d'une étude n'est également pas extrapolable comme tel à tout patient en FA avec risque d'AVC/embolie systémique augmenté.

### 3. Bénéfices et désavantages pour des critères secondaires

#### 3.1. Infarctus du myocarde

L'incidence d'infarctus du myocarde est plus élevée sous dabigatran 150 mg que sous warfarine, ce qui n'est pas le cas sous rivaroxaban et sous apixaban. L'incidence d'infarctus du myocarde sous warfarine est cependant différente dans les 3 études ([voir tableau 3](#)). La présence ou non d'un cotraitement à l'aspirine pourrait avoir joué un rôle ; nous ignorons si ce rôle est identique selon qu'il s'agit d'un anti Xa ou d'une anti-thrombine.



### 3.2. Hémorragies intracrâniennes

L'incidence d'hémorragies intracrâniennes est significativement moins élevée sous NAO que sous warfarine dans les 3 études. La pertinence clinique de ce potentiel bénéfique est à interpréter en fonction du NST (de 500 à 196, voir tableau 3) et en fonction des NST-NNN pour d'autres critères, par exemple le risque d'hémorragies digestives.

### 3.3. Hémorragies digestives

Les hémorragies gastro-intestinales sont significativement plus nombreuses sous dabigatran (150 mg) et sous rivaroxaban que sous warfarine avec des NNN respectivement de 101 et 204, avec une incidence beaucoup plus importante que celle des hémorragies intracrâniennes. Si les conséquences d'une hémorragie digestive sont très généralement individuellement moindres que celles d'une hémorragie intracrânienne, certaines de ces hémorragies digestives peuvent être mortelles.

Une méta-analyse ([Minerva online 2014](#)) confirme le risque de saignement gastrointestinal lors de la prise d'un Nouvel Anticoagulant Oral (NAO) dans une des indications reconnues, pour une population à faible risque de saignement ; le risque est globalement accru pour les NAOs versus comparateurs, mais modulé selon l'indication de prescription et selon le médicament précis.

### 3.4. Mortalité globale

Il n'y a pas de différence statistiquement significative et cliniquement pertinente pour la mortalité globale pour les 3 médicaments.

## 4. Données insuffisantes pour une conclusion individualisée

Dans l'étude ROCKET AF, 23,7% des patients sous rivaroxaban et 36,2% de ceux sous warfarine arrêtent précocement le traitement d'étude et ne sont pas repris dans les différentes analyses.

Dans l'étude RE-LY, 21% des patients arrêtent le dabigatran ; sont-ils placés sous warfarine ? Les résultats pourraient donc être dans ce bras d'étude, ceux de 79% de patients sous dabigatran + 21% sous warfarine. De même dans le bras warfarine de cette étude, les 16,6% de sujets arrêtant la warfarine ont-ils été placés sous aspirine + clopidogrel, traitement moins efficace ?

Les analyses étant pour certains critères en intention de traiter et pour d'autres par protocole, l'absence d'une possibilité d'analyse précise (par risque couru, par traitement réellement reçu) n'en est que plus grande.

Sur base des données complètes de l'étude RE-LY, il apparaît cependant que pour les patients avec un TTR (time spent in the therapeutic range ; INR 2-3) > 72,5%, une tendance à davantage d'événements du critère primaire d'efficacité est observée sous dabigatran, avec une tendance à une diminution de la mortalité sous warfarine et aussi davantage de saignements majeurs sous dabigatran 150 mg. Pour des patients bien équilibrés sous antagoniste de la vitamine K, un passage à un NAO pourrait être plus nocif que bénéfique. Pour les autres patients, les questions restent nombreuses.

Les études ne montrent pas de résultats spécifiques pour les patients difficiles à équilibrer sous warfarine. S'il s'agit d'un problème d'observance du traitement, rien ne permet d'affirmer que celle-ci sera meilleure sous NAO.

Pour les nouveaux patients, il n'y a pas suffisamment d'arguments pour ne pas essayer d'abord un antagoniste de la vitamine K dont l'efficacité et la sécurité en respectant les précautions codifiées sont connues de longue date.

### **5. Effets indésirables : pratique versus études**

La différence entre la sécurité des NAOs observée dans le cadre d'études et les incidents observés dans la pratique est importante. Elle est, entre autres, manifeste dans les chiffres rapportés dans une méta-analyse (Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807 analysée dans Minerva ([Chevalier 2013](#))), reprenant les chiffres de la pharmacovigilance étatsunienne. En 2011, les incidents déclarés sont plus fréquents avec le dabigatran qu'avec la warfarine pourtant davantage prescrite, mais il y a probablement aussi une moindre déclaration des incidents sous AVK. Une [publication récente](#) fait le point sur l'incidence des hémorragies sous anticoagulant dans la pratique et une autre insiste sur l'intérêt d'adapter la dose initiale en fonction de l'âge du patient.

### **6. Précautions d'utilisation et monitoring**

Si ces nouveaux anticoagulants oraux ne présentent pas d'interactions alimentaires et moins d'interactions médicamenteuses, ces dernières sont pourtant réelles, soit par le biais de la glycoprotéine P (pour les 3 médicaments) soit par le biais du CYP3A4 (pour le rivaroxaban et l'apixaban) ([voir tableau 4](#)). Par exemple, une interaction a été observée entre dabigatran et amiodarone, quinidine, vérapamil, antimycosiques azolés, rifampicine. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de rivaroxaban avec les antimycosiques azolés, le vérapamil, les macrolides (clarithromycine et érythromycine), les inhibiteurs des protéases, la rifampicine, le millepertuis. Ces listes ne sont pas exhaustives. Il n'y a pas d'instructions pour la pratique quant à la manière d'être prudent ; aucun test (INR par exemple) ne permet de vérifier l'ampleur de l'interaction, avec risque hémorragique accru ou risque d'efficacité antithrombotique réduite selon l'interaction.

L'ouverture des gélules de dabigatran peut augmenter sa biodisponibilité (faible, de 6,5%) de 75%, ce qui pourrait augmenter le risque de saignement.

Nous ne disposons pas d'antidote validé dans la pratique en cas d'hémorragies sous NAO, ce qui pourrait poser problème en cas d'hémorragie sur accident/fracture ou en cas d'intervention chirurgicale très urgente,

**Un nouvel anticoagulant oral est, par définition, un anticoagulant, nécessitant des précautions et une surveillance étroite.**

Les NAOs ont été promotionnés principalement parcequ'ils ne nécessiteraient pas de suivi biologique (INR). La nécessité d'une surveillance de la fonction rénale avant leur instauration et en cours de traitement a ensuite été soulignée (Répertoire commenté des médicaments du CBIP).

L'intérêt d'un dosage plasmatique des NAOs est maintenant souligné, à partir de données concernant le dabigatran (Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-8), pour assurer une meilleure efficacité préventive en même temps qu'une meilleure sécurité.

La nécessité de ce suivi probablement pour tous les NAOs (Dogne JM, Mullier F, Douxfils J, et al. Améliorer la balance bénéfico-risque des nouveaux anticoagulants oraux : Débat sur l'apport d'un monitoring biologique. Carte blanche. Référencé par Farmaka : [Geneesmiddelenbrief. Mai 2014;14-5.](#)) augmentera encore le coût relatif de ces traitements avec les NAOs.

### **7. La place de l'aspirine**

La place de l'aspirine en prévention thromboembolique artérielle en cas de FA est remise en question dans le dernier guide de pratique européen (Camm 2010, Camm 2012) sur base de la méta-analyse de Hart (Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67). Cette méta-analyse inclut 8 études randomisées contrôlées et 4 876 patients et évalue l'effet prophylactique d'une thérapie antiplaquettaire (principalement l'aspirine) sur le risque de survenue d'un AVC en cas de FA. Lorsque le traitement à l'aspirine seule est comparé à un placebo ou à une absence de traitement (7 études incluant 3 990 patients), le traitement à l'aspirine montre une réduction non significative de 19% (IC à 95% de -1 à 35%) de l'incidence des AVC.

Lorsque le traitement à l'aspirine seule est comparé à un placebo (5 études, toutes effectuées avant l'an 2000, incluant 2 834 patients), le traitement à l'aspirine montre une réduction significative de 22% (IC à 95% de 2 à 39) de l'incidence des AVC, soit un NST de 52 en prévention primaire (réduction absolue de risque de 1,9%/an) et de 40 en prévention secondaire (réduction absolue de risque de 2,5%/an).

La suppression de l'aspirine des traitements recommandés (en deuxième choix, ou en cas de risque faible) en cas de FA est donc discutable.

### **8. Associations d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires**

L'ajout d'un antiagrégant plaquettaire à la warfarine apporte une plus-value insuffisante en cas de FA mais, par contre, entraîne un risque d'hémorragies plus important (Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.).

Une publication plus récente (Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients on oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;jan27; 29:1577-85) confirme ces données et notamment ce risque accru.

Un risque accru de saignement est également observé en cas d'association d'aspirine (ou de clopidogrel) à un nouvel anticoagulant oral, notamment le dabigatran. Les résultats d'une ré-analyse de l'étude RE-LY avec le dabigatran versus warfarine dans la FA ([Minerva online 2013](#)) montre que l'association d'aspirine et/ou de clopidogrel augmente le risque de saignement pour les deux traitements, le risque augmentant en valeur absolue avec la dose de dabigatran. Ce risque augmenté est à prendre en compte lors de la décision d'instaurer un traitement anticoagulant.

### **9. Anticoagulation en cas de FA valvulaire**

En cas de FA valvulaire, les AVK sont recommandés comme anticoagulants ; les NAOs ne sont pas recommandés voire sont clairement contraindiqués (selon le RCP du médicament)

Une étude récente (Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al, for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013;369:1206-14) montre que le dabigatran provoque plus de thromboembolies et d'hémorragies que la warfarine.

## 10. Orientations pour la pratique

Sur base des données des études, que pouvons-nous conclure quant à l'intérêt des NAO versus warfarine en prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire ?

- un traitement anticoagulant n'est indiqué que dans les cas où il existe d'autres facteurs de risque d'AVC/embolie systémique, avec intérêt d'établir le score CHADS2 voire CHA2DS2-VASc
- le risque hémorragique doit également être individuellement évalué (score HAS-BLED ou ATTRIA par exemple, mais pas le score CHADS2 ni CHA2DS2-VASc (Minerva online septembre 2014) et mis en balance avec le bénéfice potentiel du traitement anticoagulant avant de débiter celui-ci
- Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de recommandations pratiques pour l'adaptation de la thérapeutique ou de la posologie en corrélation avec ces différents scores
- les bénéfices et risques d'un traitement par antagoniste de la vitamine K sont bien identifiés
- pour les patients bien équilibrés sous AVK (TTR > 65 à 75 % selon les références) aucun bénéfice n'est à attendre des NAO avec peut-être même un désavantage
- pour les patients mal équilibrés sous AVK, nous manquons de données ; s'il s'agit d'un problème d'observance thérapeutique, nous ne disposons pas de preuve que les NAO représentent une solution et certainement pas une meilleure sécurité ; l'atteinte d'un TTR > 65% doit rester un objectif prioritaire et permanent sous AVK
- pour les nouveaux patients, il n'y a, à l'heure actuelle, pas suffisamment d'arguments (sauf situation individuelle particulière) pour ne pas essayer d'abord un antagoniste de la vitamine K dont l'efficacité et la sécurité en respectant les précautions codifiées sont connues de longue date et pour lequel nous disposons d'un antidote validé
- les principaux arguments en faveur et en défaveur du choix des NAO versus AVK sont repris dans le [tableau 5](#).

## Tableaux comparatifs des 3 études pivotales (et des 3 NAO) dans la FA

Tableau 1. Différences pour les **caractéristiques** entre les **populations des études**.

|   | ROCKET-<br>AF<br>rivaroxaban  | RE-LY<br>dabigatran  | ARISTOTLE<br>apixaban         |
|---|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Âge des sujets                                  | Médiane de<br>73<br>IQR 65-78 | Moyen ± ET<br>71 ± 9 | Médiane de<br>70<br>IQR 63-76 |
| Score CHADS2                                    | 0                             | 31-33%               | 34%                           |
|   | 1                             | 13%                  | 36%                           |
|   | 2                             | 77%                  | 30%                           |
| HAS-BLED ou autre score de risque de saignement | Non donné                     | Non donné            | Non donné                     |
| PAS   | 130-131                       | 130                  | 130                           |
| PAD   | 77                            | 80                   | 82                            |
| Type FA : paroxystique                          | 32-34%                        | 17,5-17,8%           | 15-15,5%                      |
| Temps de INR 2-3 (TTR) sous warfarine (moyenne) | 55%                           | 64%                  | 62%                           |
| AAS avec NAO/warfarine                          | 34,9%/36,2%                   | 19,6%/20,7%          | 31,3%/30,5%                   |
| AINS avec NAO/warfarine                         | non mentionné                 | non mentionné        | 8,2%/8,5%                     |
| AVC ischémique ou non précisé sous warfarine    | 2,4%                          | 2,35%                | 1,9%                          |
| AVC hémorragique sous warfarine                 | 0,7%                          | 0,7%                 | 0,8%                          |

Tableau 2. Résultats des 3 études dans la FA pour les **critères primaires** versus warfarine.

|   | ROCKET-AF<br>rivaroxaban                   | RE-LY<br>dabigatran      |  | ARISTOTLE<br>apixaban   |
|---|--|--------------------------|--|---|
| Critère primaire d'efficacité : AVC et embolie systémique | 1 x 20 mg non inférieur pas de supériorité | 2 x 110 mg non inférieur | 2 x 150 mg dabigatran supérieur<br>RR 0,65 (0,52 à 0,81) | 2 x 5 mg<br>2 x 2,5 mg (4,4 et 4,7%)<br><br>Apixaban supérieur<br>HR 0,79 (0,66 à 0,95) |

|                              |  |  |                   |  |
|------------------------------|--|--|-------------------|--|
| Critère primaire de sécurité | Hémorragie (H) majeure et H non majeure mais cliniquement pertinente | H majeure :<br>Hb chute $\geq 2$ g/dl<br>ou transfusion $\geq 2$ U |                   | H majeure :<br>clinically overt<br>avec :<br>- Hb chute $\geq 2$ g/dl<br>- ou transfusion $\geq 2$ U<br>- ou décès |
|                              | pas de différence<br>(aussi pour les 2 composantes du critère)       | moins sous dabigatran<br>RR 0,80 (0,70 à 0,93)                     | pas de différence | moins sous apixaban<br>HR 0,69 (0,60 à 0,80)   |

Tableau 3. Résultats pour d'autres critères (versus warfarine).

|                                     | ROCKET-AF<br>rivaroxaban                                | RE-LY<br>dabigatran 110<br>mg                           | RE-LY<br>dabigatran 150<br>mg                           | ARISTOTLE<br>apixaban                                   |
|-------------------------------------|---|---|---|---|
| Infarctus du myocarde<br>%/an       | 0,91 vs 1,12<br>HR 0,81 (0,63 - 1,06)                   | 0,72 vs 0,53<br>RR 1,35 (0,98 - 1,87)                   | 0,74 vs 0,53<br><b>1,38 (1,00 - 1,91)</b><br>NNN 476    | 0,53 vs 0,61<br>HR 0,88 (0,66 - 1,17)                   |
| AVC hémorragique<br>%/an            | 0,26 vs 0,44<br><b>HR 0,59 (0,37 - 0,93)</b><br>NST 555 | 0,12 vs 0,38<br><b>RR 0,31 (0,17 - 0,56)</b><br>NST 384 | 0,10 vs 0,38<br><b>RR 0,26 (0,14 - 0,49)</b><br>NST 357 | 0,24 vs 0,47<br><b>HR 0,51 (0,35 - 0,75)</b><br>NST 435 |
| Hémorragies intracrâniennes<br>%/an | 0,5 vs 0,7<br><b>HR 0,67 (0,47 - 0,93)</b><br>NST 500   | 0,23 vs 0,74<br><b>RR 0,31 (0,20 - 0,47)</b><br>NST 196 | 0,30 vs 0,74<br><b>RR 0,40 (0,20 - 0,60)</b><br>NST 227 | 0,33 vs 0,80<br><b>HR 0,42 (0,30 - 0,58)</b><br>NST 213 |
| Hémorragies digestives<br>%/an      | 3,15 vs 2,16<br><b>RR 1,46 (1,19 - 1,78)</b><br>NNN 101 | 1,12 vs 1,02<br>RR 1,10 (0,86 - 1,41)                   | 1,51 vs 1,02<br><b>RR 1,36 (1,09 - 1,70)</b><br>NNN 204 | 0,76 vs 0,86<br>HR 0,89 (0,70 - 1,15)                   |
| Décès toute cause<br>%/an           | 1,87 vs 2,21<br>HR 0,85 (0,70 - 1,02)                   | 3,75 vs 4,13<br>RR 0,91 (0,80 - 1,03)                   | 3,64 vs 4,13<br>RR 0,88 (0,77 - 1,00)                   | 3,52 vs 3,94<br><b>HR 0,89 (0,80 - 0,99)</b>            |

Tableau 4. Principales différences pour les **caractéristiques pharmacologiques**.

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

Tableau 5. Arguments en faveur ou en défaveur des NAO versus antagonistes de la vitamine K dans la FA.

|                              | POUR   | CONTRE (ou remarque)   |
|------------------------------|--|--|
| <b>Confort d'utilisation</b> | Effet pharmacodynamique prévisible   | Différence possible entre hommes et femmes pour le dabigatran  |
|                              | Pas d'adaptation de dose nécessaire en cours de traitement (à confirmer)   | Dose moindre nécessaire si insuffisance rénale (surtout pour le dabigatran)<br>La sévérité de l'insuffisance rénale peut varier en cours de traitement<br>Pas d'ajustement de dose des AVK nécessaire en cas d'insuffisance rénale         |
|                              | Pas de monitoring INR nécessaire   | Pas de surveillance possible des interactions médicamenteuses via l'INR<br>Pas de surveillance biologique possible de l'observance<br>Pas de contrôle possible de l'inhibition de la coagulation en urgence (chirurgie, hémorragie vitale) |
|                              | Prise 1 x/j pour rivaroxaban<br>Temps de ½ vie : rivaroxaban 7-11h, dabigatran 12-17h, apixaban ~12 h<br>Début d'action rapide (1-4 h) | Prise 2 x/j pour dabigatran et apixaban<br>Risque thromboembolique en cas de non observance stricte : non évalué   |
|                              | Interactions<br>- pas d'interaction avec la nourriture<br>- moins d'interactions médicamenteuses                                       | - interactions médicamenteuses non détectables par un test INR<br>- risque hémorragique potentiel en cas d'utilisation concomitante d'autres antithrombiques : peu évalué  |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| <b>Efficacité</b> | - supériorité pour dabigatran 150 mg et apixaban  | - non infériorité dabigatran 110 mg et rivaroxaban   |
| <b>Sécurité</b>   | - moins d'hémorragies majeures sous dabigatran 110mg et sous apixaban ; moins d'hémorragies intracrâniennes ; et moins d'AVC hémorragiques avec les 3 médicaments | <p>PAS d'antidote évalué dans la pratique</p> <p>- autant d'hémorragies sévères sous rivaroxaban et sous dabigatran 150 mg ; plus d'hémorragies digestives sous rivaroxaban et dabigatran 150 mg</p> <p>Dabigatran : risque hémorragique augmenté si insuffisance rénale, petit poids, ouverture des gélules, âge <math>\geq</math> 65 ans ; sous 150 mg, risque d'infarctus du myocarde peut-être augmenté</p> <p><i>N.B. : le ximélagatran (inhibiteur de la thrombine) retiré du commerce pour toxicité hépatique tardive et précoce (non observée avec les autres NAO)</i></p> |
| <b>Coût</b>       |   | <p>NAO = coût médicamenteux beaucoup plus élevé</p> <p>Comparaison de coût médicament + monitoring : dépend du contrôle obtenu sous warfarine et des modalités de contrôle</p>   |



**Aperçu des principales études concernant les NAO,  
avec mention de celles analysées dans Minerva**

|  | Rivaroxaban<br>(Xarelto®)<br><br><a href="#">voir annexe 1</a>   | Dabigatran<br>(Pradaxa®)<br><br><a href="#">voir annexe 2</a>   | Apixaban<br>(Eliquis®)<br><br><a href="#">voir annexe 3</a>   |
|--|--|---|---|
| <b>Chirurgie orthopédique majeure programmée<br/>Prévention TEV</b>          | Phase II : Eriksson 2006 (5 mg)<br>Eriksson 2006 (10 mg)<br><br>Turpie 2005<br><br>RECORD 1 (2008)<br>RECORD 2 (2008)<br>RECORD 3 (2008)<br>vs énoxaparine<br>RECORD 4 (2009)<br><br>Dans Minerva :<br><a href="#">RECORD 3</a> (long,<br>RECORD 1 et 2<br>inclus dans<br>discussion)<br><br><a href="#">CAO 2010</a> (court)<br><a href="#">LOKE 2011 MA</a><br>(court)<br><a href="#">NEUMAN 2012</a><br>(court) | Re-MOBILIZE<br>RE-MODEL<br>RE-NOVATE<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">LOKE 2011 MA</a><br>(court) vs<br>énoxaparine | ADVANCE 3<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">LASSEN 2010</a> (court)<br><br><a href="#">NEUMAN 2012</a><br>(court)                  |
| <b>Prévention en cas de pathologie médicale aiguë et de mobilité réduite</b> | MAGELLAN 2013 vs énoxaparine<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">COHEN 2013</a><br>(court)  |   | ADOPT 2011 vs énoxaparine<br><br>Dans Minerva<br><br><a href="#">GOLDHABER 2011</a><br>(long)<br><a href="#">COHEN 2013</a> (court) |
| <b>Traitement et prévention secondaire de la TVP* et de l'EP</b>             | EINSTEIN vs antivitamine K (post énoxaparine 5J)<br><br>Dans Minerva   | RE-COVER vs warfarine<br>RE-MEDY vs warfarine<br>RE-SONATE vs placebo   | Botticelli DVT dose-ranging study = phase II<br>AMPLIFY-extent<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">AGNELLI 2013</a> (long)           |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
|   | <a href="#">EINSTEIN 2010</a><br>(TVP long)<br><a href="#">EINSTEIN EP</a><br>(court)  | Dans Minerva :<br><a href="#">RE-COVER</a><br><a href="#">2009</a> (court)<br><a href="#">SCHULMAN</a><br><a href="#">2013</a> (court)   | <a href="#">AGNELLI 2013</a> (court)   |
| <b>FA*</b><br><b>Prévention AVC TE systémique</b> | ROCKET AF vs warfarine<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">PATEL 2011</a><br>(long)<br><a href="#">MILLER 2012</a><br>(long)<br><a href="#">ADAM 2012</a><br>(long) | RE-LY vs warfarine<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">RE-LY</a><br><a href="#">CONNOLY</a><br>2009 (long)<br><br>analyse (texte court) de publications secondaires de RE-LY:<br><a href="#">DIENER 2010</a><br><a href="#">EZEKOWITZ</a><br>2010<br><a href="#">FREEMAN 2010</a><br><a href="#">MILLER 2012</a><br>(long)<br><a href="#">ADAM 2012</a><br>(long) | AVERROES vs AAS<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">AVERROES</a> (long)<br><a href="#">AVERROES</a> post AVC (court)<br><br>ARISTOTLE vs warfarine<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">GRANGER 2011</a><br>(Aristotle) (court)<br><a href="#">MILLER 2012</a> (long)<br><a href="#">ADAM 2012</a> (long) |
| <b>Post Syndrome Coronarien Aigu</b>              | ATLAS-ACS 2-TIMI 51<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">MEGA 2012</a>   | RE-DEEM<br><br>Dans Minerva<br><a href="#">RE-DEEM 2011</a>  | APPRAISE-2   |
| <b>Effets indésirables</b>                        |  | Infarctus du myocarde<br><a href="#">UCHINO 2012</a><br>(court)  |  |

\* **Ximélagatran** (retiré du commerce pour toxicité hépatique)

Chevalier P. Ximélagatran dans le traitement de la TVP et de la FA. [MinervaF 2006;5\(2\):26-9.](#)

1. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. JAMA 2005;293:681-9.

2. Albers GW, Diener HC, Frison L et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. JAMA 2005;293:690-8.

## ANNEXE 1 rivaroxaban (Xarelto®)

### Références analysées dans Minerva

#### 1. Chirurgie orthopédique

- Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;26:358:2776-86 (Chevalier P. Rivaroxaban plutôt qu'une HBPM après chirurgie orthopédique électorale majeure ? [MinervaF 2009;8\(1\):4-5](#)).
- Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
- Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:31-9.
- Cao YB, Zhang JD, Shen H, Jiang YY. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1099-108 (Chevalier P. Rivaroxaban et prothèses totales de genou ou de hanche (suite). [Minerva online 28/03/2011](#)).
- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Therap* 2011;36:11-24 (Chevalier P. Dabigatran ou rivaroxaban et prothèses totales de genou ou de hanche. [Minerva online 28/05/2011](#)).
- Neumann I, Rada G, Carlos J, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9 (LRM. Prothèses de hanche et de genou : HBPM ou inhibiteur du facteur Xa ? [Minerva online 28/01/2013](#)).

#### 2. Prévention chez des patients avec pathologie médicale aiguë et mobilité réduite

- Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al ; for the MAGELLAN investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23 (La Rédaction Minerva. Pas de rivaroxaban pour les patients immobilisés pour une pathologie médicale. <[Minerva online 28/05/2013](#)>).

#### 3. TVP et EP

- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510 (Chevalier P. TVP : rivaroxaban ? [MinervaF 2011;10\(3\):36-7](#)).
- Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97 (LRM. Rivaroxaban pour traiter une embolie pulmonaire symptomatique ? [Minerva online 28/01/2013](#)).

#### 4. FA

- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91 (Chevalier P. FA et nouvel anticoagulant oral : le rivaroxaban utile ? [MinervaF 2011;10\(9\):106-7](#)).
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? [MinervaF 2012;11\(7\):84-5](#)).

#### 5. SYNDROME CORONARIEN AIGU

- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19 (Chevalier P. Nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires pour le post SCA. [Minerva online 28/05/2012](#)).

### ANNEXE 2 **dabigatran (Pradaxa®)**

#### Références analysées dans Minerva

##### 1. Chirurgie orthopédique

- Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. J Clin Pharm Therap 2011;36:11-24 (Chevalier P. Dabigatran ou rivaroxaban et prothèses totales de genou ou de hanche. [Minerva online 28/05/2011](#)).

##### 2. TVP

- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52 (Chevalier P. Dabigatran pour la thrombose veineuse. [Minerva online 28/08/2010](#)).
- Schulman S, Kearon C, Kakkar A, et al ; for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:709-18 (La Rédaction Minerva. Dabigatran pour prolonger un traitement préventif secondaire d'une thrombose veineuse. [Minerva online 28/05/2013](#))

##### 3. FA

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, S. Yusuf, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J

Med 2009;361:1139-51 (Chevalier P. Dabigatran versus warfarine en cas de fibrillation auriculaire. [MinervaF 2010;9\(6\):74-5](#)).

- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1-11 (Chevalier P. FA : dabigatran versus warfarine en prévention des thromboembolies (suite). [Minerva online 28/05/211](#)).
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al; RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-63 (Chevalier P. FA : dabigatran versus warfarine en prévention des thromboembolies (suite). [Minerva online 28/05/211](#)).
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist naïve and experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246-53 (Chevalier P. FA : dabigatran versus warfarine en prévention des thromboembolies (suite). [Minerva online 28/05/211](#)).
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? [MinervaF 2012;11\(7\):84-5](#)).

#### 4. SCA

- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al; the 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;32:2781-9 (Chevalier P. Nouveaux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires pour le post SCA. [Minerva online 28/05/2012](#)).

NB : Etudes citées en référence dans Minerva :

Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al. The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171:1285-6.

Deaths prompt revisions in precautions for dabigatran. *SCRIP* August 26th 2011 N°3562;1 and 3.

Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.

### ANNEXE 3 **apixaban (Eliquis®)**

Références analysées dans Minerva

#### 1. Chirurgie PTH

- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al; ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98 (Chevalier P. Post PTH : apixaban après rivaroxaban et dabigatran. [Minerva online 28/05/2011](#)).

- Neumann I, Rada G, Carlos J, et al. Oral direct factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156:710-9 (LRM. Prothèses de hanche et de genou : HBPM ou inhibiteur du facteur Xa ? <[Minerva online 28/01/2013](#)>).

## 2. Prévention chez des patients avec pathologie médicale aiguë et mobilité réduite

- Goldhaber SZ, , Leizorovicz A, Kakkar AK, et al, for the ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77 (Chevalier P. Pas d'apixaban pour les patients immobilisés par une pathologie médicale. [MinervaF 2012;11\(2\):23-4](#)).

## 3. TVP et EP

- Agnelli G, Buller H, Cohen A, et al. , for the AMPLIFY-EXT investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708 (La Rédaction Minerva. Apixaban pour prolonger un traitement préventif secondaire d'une thromboembolie veineuse ? [Minerva online 28/05/2013](#)).
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808. (Chevalier P. Apixaban pour le traitement de la thromboembolie veineuse. [MinervaF 2013;12\(9\):114-5](#)).

## 4. FA

- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17 (Chevalier P. FA : apixaban versus aspirine en prévention des thromboembolies. [MinervaF 2011;10\(5\):54-5](#)).
- Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al, for the AVERROES steering committee and investigators. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomized trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-31.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92 (Chevalier P. FA et nouveaux anticoagulants oraux : l'apixaban. [Minerva online 28/10/2011](#))
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60 (Chevalier P. Apixaban, dabigatran et rivaroxaban en cas de fibrillation auriculaire : méta-analyse favorable ? [MinervaF 2012;11\(7\):84-5](#)).

## 4. SCA

Etudes citées en référence dans Minerva :

Alexander JH, Lopes RD, James S, et al; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708.

## Tableau de synthèse des conclusions de Minerva concernant les études sur les nouveaux anticoagulants

Téléchargez le [tableau en format pdf](#)

### NAO interactions médicamenteuses (selon le RCP)

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