



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 30 novembre 2017

L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Expert : C. VRINTS

Représentant du groupe bibliographique : B. COUNESON, G. GOESAERT, T. CHRISTIAENS

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

INAMI : P. CHEVALIER

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (T. CHRISTIAENS (BCFI- Heymans Instituut Gent), A. CRISMER (ULg), J. DOUXFILS (FNDP Namur), B. VAES (KUL))

(orateurs lors de la réunion de consensus : T. CHRISTIAENS, B. COUNESON, J. DOUXFILS, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

H. HEIDBUCHEL, C. HERMANS, S. RYDANT, T. VANASSCHE, H. VAN BRABANDT, M. VAN DE CASTEELE, J.-C. WAUTRECHT

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

30 novembre 2017

L'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - [Réunions de consensus](#).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Stéphanie Bauduin (médecin généraliste)
Wim Janssens (spécialiste)
Sarah Lessire (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
Marc Vincent (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Steven Brabant
Caroline Lebbe

Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet
Lorenz Van der Linden

Représentants des paramédicaux

Irina Dumitrescu
Ayhan Findik

Représentants du public

Willy Devriesere

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table de matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	1
INTRODUCTION	3
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Aperçu des questions	7
i.4. Définitions.....	8
i.5. Aperçu des spécialités	11
i.6. Observations du jury sur l'étude de la littérature et les études cliniques	12
i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique	14
(voir également l'étude de la littérature : complet (anglais), résumé)	14
<i>i.7.1. Remarques sur les guides de pratique.....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.2. Risque d'AVC versus risque d'hémorragie avec un anticoagulant oral dans la FA</i>	<i>14</i>
<i>i.7.3. Risque de TEV récidivante et risque de saignement sous ACO</i>	<i>15</i>
<i>i.7.4. Les données des études représentent-elles la situation réelle ?</i>	<i>15</i>
i.7.4.1. Age.....	15
i.7.4.2. Fonction rénale.....	16
i.7.4.3. Autres facteurs de risque / autres populations spécifiques	16
i.7.4.4. CHADS ₂	16
i.7.4.5. TEV.....	16
i.7.4.6. Risque d'hémorragie	17
i.7.4.7. INR	17
i.7.4.8. Suivi pendant les études.....	17
<i>i.7.5. Contrôle / monitoring</i>	<i>17</i>
<i>i.7.6. Observance et persistance.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.7. Qualité de vie, préférences du patient.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.8. Rapport coût-efficacité.....</i>	<i>18</i>
<i>i.7.9. Changer d'anticoagulant oral.....</i>	<i>19</i>
<i>i.7.10. Qualité des études et problèmes méthodologiques</i>	<i>19</i>
i.7.10.1. Design des études.....	19
i.7.10.2. Financement.....	19
i.7.10.3. Comparaisons	19
i.7.10.4. Hétérogénéité.....	19
i.7.10.5. AOD versus AVK.....	19
i.7.10.6. Durée du traitement sous AOD	20
i.8. Considérations critiques et conclusions générales du KCE (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017) ...	21
<i>i.8.1. Analyse critique des différents RCTs</i>	<i>21</i>
Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation NOAC. Dans ce rapport de consensus l'abréviation AOD a été choisie. La signification est la même.	21
<i>i.8.2. Conclusions du KCE</i>	<i>22</i>
i.8.2.1. 1 ^e question : anticoaguler ou pas en cas de FA?.....	22
i.8.2.2. 2 ^e question : AVK ou NOAC ?	22
i.8.2.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK.....	22
i.8.2.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK	22
i.8.2.2.3. Conclusion	23
i.9. Chiffres sur les anticoagulants oraux	24
<i>i.9.1. Chiffres sur le remboursement des anticoagulants oraux (Van de Castele 2017)</i>	<i>24</i>
i.9.1.1. Nombre de patients.....	24
i.9.1.2. Tranches d'âge.....	25

i.9.1.3. Comédication antithrombotique	26
i.9.1.4. Switch trimestriel pendant les années 2013-2016	27
i.9.1.5. Dépenses INAMI	27
i.9.1.6. Quotes-parts.....	28
i.9.1.7. Petite comparaison Belgique – Pays-Bas	28
i.9.1.8. Conclusion	29
<i>i.9.2. Évaluations économiques du rapport KCE (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)</i>	<i>29</i>
Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation NOAC. Dans ce rapport de consensus l'abréviation AOD a été choisie. La signification est la même.	29

CONCLUSIONS30

1. Comment suivre l'observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l'améliorer ? (question pour le jury 1)	30
<i>1.1. Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>30</i>
1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	30
1.1.1.1. Fibrillation auriculaire.....	30
1.1.1.2. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.....	31
1.1.2. Que disent les études ?	31
1.1.2.1. Comment suivre l'observance ?	31
1.1.2.1.1. Définitions.....	31
1.1.2.1.2. Observance dans la fibrillation auriculaire : RCT	31
1.1.2.1.3. Observance et persistance dans la fibrillation auriculaire : études observationnelles	32
1.1.2.1.3.1. Persistance, non-persistance, arrêt	32
1.1.2.1.3.2. Pourcentage de journées couvertes	33
1.1.2.1.3.3 Taux de possession des médicaments	33
1.1.2.2. Comment améliorer l'observance ?.....	33
1.1.2.2.1. Interventions éducationnelles et comportementales.....	33
1.1.2.2.2. Contrôle sur les lieux de soins (POC) pour les AVK	34
1.1.2.2.3. Anticoagulation gérée par le pharmacien.....	34
<i>1.2. Avis de l'expert (Rydant 2017) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i>	<i>34</i>
1.2.1. Définition de l'observance.....	34
1.2.1.1. Initiation	35
1.2.1.2. Implémentation (implantation, mise en œuvre)	35
1.2.1.3. Discontinuation (arrêt, abandon)	35
1.2.1.4. Taux d'arrêt	35
1.2.1.5. Persistance.....	36
1.2.2. Suivi et mesure de l'observance	36
1.2.2.1. Méthodes disponibles	36
1.2.2.1.1. (Auto-)Évaluation de la médication prise	36
1.2.2.1.2. Medication Events Monitoring Systems (MEMS)	36
1.2.2.1.3. Pourcentage des journées couvertes (percentage of days covered, PDC) et taux de possession des médicaments (medication possession ratio, MPR).....	36
1.2.2.1.4. Zone thérapeutique (Time Therapeutic Range - TTR)	37
1.2.2.2. Quelle (s) méthode (s) choisir ?	37
1.2.2.3. Le rôle du pharmacien	37
1.2.2.4. Conclusion	38
Le pharmacien joue un rôle crucial dans la détection de l'inobservance.	38
1.2.3. Améliorer l'observance.....	38
1.2.3.1. Causes de l'inobservance.....	38
1.2.3.2. Stratégie pour améliorer l'observance	39
1.2.3.3. Mesures et recommandations pour améliorer l'observance	39
1.2.3.3.1. Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM).....	40
1.2.3.3.2. Concertation médico-pharmaceutique (CMP).....	40
1.2.3.3.3. Schéma de médication et préparation de médication individuelle (PMI)	40
1.2.3.3.4. Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS).....	41

1.2.4. Observations finales	41
1.3. Conclusion du jury.....	41
1.3.1. Pour le patient.....	42
1.3.2. Pour le prestataire de soins de santé	42
1.3.3. Pour la recherche	44
1.3.4. Pour les autorités	45
2. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quel est le choix préférentiel validé entre un AVK et un AOD (efficacité / sécurité / surveillance / observance / efficience) ? (question pour le jury 2).....	46
2.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	46
2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	46
2.1.1.1. Choix du traitement initial : commencer par un AVK ou un AOD ?.....	46
2.1.1.2. Observance dans la fibrillation auriculaire	48
2.1.2. Que disent les études ?	48
2.1.2.1. AOD versus AVK. Informations issues des RCT	48
2.1.2.1.1. Comparaison des populations des études sur les AOD	48
2.1.2.1.2. Apixaban 5 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire.....	48
2.1.2.1.3. Dabigatran 110 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire.....	49
2.1.2.1.4. Dabigatran 150 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire	50
2.1.2.1.5. Edoxaban 60 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire	51
2.1.2.1.6. Edoxaban 30 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire	52
2.1.2.1.7. Rivaroxaban 20 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire	53
2.1.2.2. AOD versus AVK. Informations issues des méta-analyses.....	55
2.1.2.2.1. AVC/embolie systémique (ES).....	55
2.1.2.2.2. Mortalité.....	55
2.1.2.2.3. Hémorragies majeures.....	55
2.1.2.2.4. Hémorragies gastro-intestinales.....	56
2.1.2.2.5. Infarctus du myocarde	56
2.1.2.3. Les AOD chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire	56
2.1.2.3.1. Informations issues des RCTs.....	56
2.1.2.3.1.1. Apixaban	56
2.1.2.3.1.2. Dabigatran	57
2.1.2.3.1.3. Édoxaban	57
2.1.2.3.1.4. Rivaroxaban	58
2.1.2.3.2. Informations issues des méta-analyses	58
2.1.2.3.2.1. AVC/embolie systémique	58
2.1.2.3.2.2. Hémorragies.....	58
2.1.2.4. Les AOD chez les patients avec une fonction rénale altérée et une fibrillation auriculaire	59
2.1.2.4.1. Informations issues des RCTs : analyses selon la fonction rénale initiale	59
2.1.2.4.1.1. Apixaban	59
2.1.2.4.1.2. Dabigatran	59
2.1.2.4.1.3. Édoxaban	60
2.1.2.4.1.4. Rivaroxaban	60
2.1.2.4.2. Informations issues des RCTs : modification de la fonction rénale en cours d'étude	61
2.1.2.4.3. Informations issues des méta-analyses	61
2.1.2.4.3.1. AVC/embolie systémique.....	61
2.1.2.4.3.2. Hémorragies.....	61
2.1.2.5. Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde	62
2.1.2.5.1. RCTs	62
2.1.2.5.2. Méta-analyses.....	63
2.1.2.5.3. Études observationnelles.....	64
2.1.2.5.4. GRADE et remarques supplémentaires.....	64
2.1.2.6. Observance dans la fibrillation auriculaire	65
2.1.2.6.1. Observance dans la fibrillation auriculaire : RCT	65
2.1.2.6.2. Observance et persistance dans la fibrillation auriculaire : études observationnelles	65

2.1.2.6.3. Impact de l'observance et de la persistance sur les résultats cliniques dans la FA : études observationnelles	65
2.1.2.6.4. Impact du temps dans la zone thérapeutique (TTR) sur les résultats cliniques dans la fibrillation auriculaire 65	
2.1.2.6.4.1. Informations issues des RCTs	65
2.1.2.6.4.2. Informations issues d'études observationnelles	66
2.1.2.6.5. Dose d'entretien faible des AOD.....	67
2.1.2.7. Effets indésirables.....	67
2.1.2.7.1. Héparines à bas poids moléculaire	67
2.1.2.7.2. Antagonistes de la vitamine K.....	68
2.1.2.7.3. Anticoagulants oraux directs (AOD).....	68
2.1.2.7.3.1. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : apixaban	70
2.1.2.7.3.2. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : dabigatran	72
2.1.2.7.3.3. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : édoxaban	74
2.1.2.7.3.4. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : rivaroxaban	76
2.2. <i>Que disent les experts? (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017, Rydant 2017, Van Brabant 2017)</i>	77
2.2.1. Heidbuchel (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	77
2.2.2. Verhamme/Vanassche (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	79
2.2.2.1. Introduction.....	79
2.2.2.2. Patients cancéreux : fibrillation auriculaire	81
2.2.2.3. Patients avec indication de traitement antiplaquettaire (double).....	81
2.2.2.3.1. Le traitement antiplaquettaire et l'anticoagulothérapie pour les maladies athérosclérotiques stables : faut-il les combiner ou non ?	82
2.2.2.3.2. Traitements antiplaquettaire et anticoagulant pour les maladies athérosclérotiques instables : comment les combiner ?	82
2.2.2.4. Personnes très âgées.....	83
2.2.2.5. Patients souffrant d'insuffisance rénale	85
2.2.2.5.1. Hémodialyse ou maladie rénale terminale	85
2.2.2.5.2. Insuffisance rénale grave (ClCr 15-30 mL/minute)	85
2.2.2.5.3. Insuffisance rénale modérée à grave (ClCr 30-50 mL/minute)	86
2.2.3. Rydant (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	86
2.2.3.1. Quel traitement anticoagulant oral est à privilégier par rapport à l'observance ?	86
2.2.3.1.1. Préférence du patient - points d'attention	86
2.2.3.1.2. AOD : une ou deux fois par jour	87
2.2.3.1.3. AOD : pendant ou en dehors des repas	87
2.2.3.1.4. AOD : comprimé/gélule pouvant être écrasé(e).....	87
2.2.4. Van Brabant – KCE Report (Connolly 2009, Patel 2011, Granger 2011, Giugliano 2013)	87
Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation NOAC. Dans ce rapport de consensus l'abréviation AOD a été choisie. La signification est la même.	87
2.2.4.1. Messages clés	88
2.2.4.1.1. Efficacité	88
2.2.4.1.2. Sécurité	88
2.2.4.1.1. Efficience.....	88
2.2.4.1.1. Observance	88
2.2.4.1.1. Sécurité / Surveillance / (Efficience ?)	89
2.2.4.2. Aspects économiques.....	89
2.2.4.2.1. Remboursement des NOAC en Belgique	89
2.2.4.2.2. Evaluations économiques	90
2.2.4.3. Conclusions.....	91
2.2.4.3.1. 1 ^e question : anticoaguler ou pas en cas de FA ?	91
2.2.4.3.2. 2 ^e question: AVK ou NOAC?	91
2.2.4.3.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK.....	91
2.2.4.3.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK.....	91
2.2.4.3.2.3. Conclusion.....	92

2.2.4.4.	Recommandations	92
2.2.4.4.1.	Aux médecins prescripteurs.....	92
2.2.4.4.2.	Aux producteurs de guidelines	93
2.2.4.4.3.	Aux autorités.....	93
2.2.4.4.4.	Aux chercheurs	93
2.3.	Conclusion du jury.....	94
3.	En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 3)	99
3.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>99</i>
3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	99
3.1.2.	Que disent les études ?	99
3.1.2.1.	Prudence lors du passage d'un anticoagulant à un autre.....	99
3.1.2.2.	Motifs du passage.....	100
3.1.2.3.	Comment faire ?	100
3.2.	<i>Avis de l'expert (Heidbuchel 2017b) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....</i>	<i>100</i>
3.3.	Conclusion du jury.....	102
4.	En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, en cas de choix d'un AOD, quels sont les arguments pour en préférer l'un plutôt que l'autre ? (question pour le jury 4)	105
4.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>105</i>
4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	105
4.1.2.	Que disent les études ?	106
4.1.2.1.	AOD versus AOD dans la fibrillation auriculaire. Informations issues d'études observationnelles	106
4.1.2.1.1.	Apixaban versus dabigatran.....	106
4.1.2.1.1.1.	AVC.....	106
4.1.2.1.1.2.	Hémorragies majeures.....	106
4.1.2.1.2.	Apixaban versus rivaroxaban	107
4.1.2.1.2.1.	AVC.....	107
4.1.2.1.2.2.	Hémorragies majeures.....	107
4.1.2.1.3.	Dabigatran versus rivaroxaban	107
4.1.2.1.3.1.	AVC/ES	107
4.1.2.1.3.2.	Mortalité	107
4.1.2.1.3.3.	Infarctus du myocarde	107
4.1.2.1.3.4.	Hémorragies.....	108
4.1.2.2.	Les AOD chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire.....	108
4.1.2.3.	Les AOD chez les patients avec une fonction rénale altérée et une fibrillation auriculaire.....	108
4.1.2.4.	Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde	108
4.2.	<i>Avis de l'expert (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017)</i>	<i>109</i>
4.2.1.	Heidbuchel (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	109
4.2.2.	Verhamme/Vanassche	112
4.3.	Conclusion du jury.....	112
5.	En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 5)	114
5.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	<i>114</i>
5.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	114
5.1.2.	Que disent les études ?	115
5.1.2.1.	Synthèse méthodique.....	115
5.1.2.2.	Informations issues des RCTs.....	115
5.2.	<i>Avis de l'expert (Wautrecht 2017).....</i>	<i>116</i>
5.2.1.	Introduction.....	116
5.2.2.	Interventions chirurgicales et autres procédures invasives	117
5.2.3.	Fibrillation auriculaire.....	118
5.2.3.1.	Etudes.....	118
5.2.3.2.	Guides de pratique clinique (GPC).....	119
5.2.4.	Thromboembolie veineuse.....	121

5.2.5. Réponses aux questions	122
5.3. Conclusion du jury	122
5.3.1. Considérations préalables du jury	122
5.3.2. Conclusion du jury	123
6. En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 6) + En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 8)	128
6.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	128
6.1.1. Que disent les guides de pratique ?	128
6.1.2. Que disent les études ?	129
6.1.2.1. AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV. RCTs	129
6.1.2.1.1. Apixaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV aiguë	129
6.1.2.1.2. Dabigatran versus warfarine dans la TEV aiguë après un traitement initial de 5-9 jours.	130
6.1.2.1.3. Édoxaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV aiguë après un traitement initial de 5 jours 130	
6.1.2.1.4. Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients présentant une TEV	131
6.1.2.2. AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV. Méta-analyses...	132
6.1.2.2.1. Récidives de TEV	132
6.1.2.2.2. Hémorragies	132
6.1.2.3. AOD versus traitement standard chez les patients âgés présentant une TEV aiguë. Informations issues des RCTs	133
6.1.2.3.1. Apixaban	133
6.1.2.3.2. Dabigatran	133
6.1.2.3.3. Édoxaban	133
6.1.2.3.4. Rivaroxaban	133
6.1.2.4. AOD versus traitement standard chez les patients insuffisants rénaux présentant une TEV aiguë. Informations issues des RCTs	133
6.1.2.4.1. Apixaban	133
6.1.2.4.2. Dabigatran	134
6.1.2.4.3. Édoxaban	134
6.1.2.4.4. Rivaroxaban	134
6.1.2.5. AOD comparés à la warfarine dans la TEV aiguë, selon le cTTR (center's time in the therapeutic range) 134	
6.1.2.5.1. Apixaban	134
6.1.2.5.2. Dabigatran	135
6.1.2.5.3. Édoxaban	135
6.1.2.5.4. Rivaroxaban	135
6.1.2.6. Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K dans la TEV aiguë.....	135
6.1.2.6.1. HBPM versus AVK chez tous les patients présentant une TEV.....	135
6.1.2.6.2. Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez des patients non cancéreux 136	
6.1.2.7. Observance et persistance dans la TEV : RCTs	137
6.1.2.8. Observance et persistance dans la TEV : études observationnelles.....	138
6.1.2.9. Impact de l'observance et de la persistance sur les résultats cliniques dans la TEV : études observationnelles	138
6.2. <i>Que dit l'expert ? (Hermans 2017, Rydant 2017, Verhamme/Vanassche 2017)</i>	138
6.2.1. Hermans	138
6.2.2. Rydant (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	144
6.2.3. Verhamme/ Vanassche (<i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i>)	145
6.2.3.1. Patients cancéreux	145
6.2.3.2. Les personnes très âgées	146
6.2.3.3. Patients souffrant d'insuffisance rénale	147
6.2.3.3.1. Hémodialyse ou maladie rénale terminale	147

6.2.3.3.2. Insuffisance rénale grave (ClCr 15-30 mL/minute)	147
6.2.3.3.3. Insuffisance rénale modérée à grave (ClCr 30-50 mL/minute)	148
6.3. Conclusion du jury	148
6.3.1. Remarques	148
6.3.2. Efficacité.....	149
6.3.3. Sécurité.....	149
6.3.4. Surveillance	149
6.3.5. Observance.....	149
6.3.6. Conclusion	150
7. En cas de	151
- thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire)	151
- d'embolie pulmonaire	151
avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ? (questions pour le jury 7 et 9)	151
7.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	151
7.1.1. Que disent les guides de pratique ?	151
7.1.1.1. Durée du traitement.....	151
7.1.2. Que disent les études ?	152
7.1.2.1. Durée du traitement par AVK ou AOD. Méta-analyses	152
7.1.2.2. Durée du traitement par AOD. RCTs.....	153
7.1.2.2.1. Apixaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant.....	153
7.1.2.2.2. Dabigatran versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant	154
7.1.2.2.3. Rivaroxaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant.....	154
7.2. <i>Avis de l'expert (Hermans 2017)</i>	155
7.3. Conclusion du jury	157
8. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 10)	159
8.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	159
8.1.1. Que disent les guides de pratique ?	159
8.1.2. Que disent les études ?	159
8.1.2.1. Passage d'un anticoagulant à l'autre	159
8.1.2.1.1. Prudence lors du passage d'un anticoagulant à l'autre	159
8.1.2.1.2. Motifs du passage	159
8.1.2.1.3. Comment faire ?	159
8.1.2.2. Passage des AVK aux AOD (ou l'inverse).....	160
8.2. <i>Avis de l'expert (Hermans 2017)</i>	160
8.3. Conclusion du jury	161
9. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 11)	162
9.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	162
9.1.1. Que disent les guides de pratique ?	162
9.1.2. Que disent les études ?	162
9.2. <i>Avis de l'expert (Wautrecht 2017)</i>	162
9.3. Conclusion du jury	162
CONCLUSION GÉNÉRALE	163
BIBLIOGRAPHIE	165

Liste des abréviations utilisées

ABC	Ascertaining Barriers to Compliance
ACO	Anticoagulants oraux
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	Accident ischémique transitoire
AOD	Anticoagulants oraux directs
ASA	Acide acétylsalicylique (Aspirine)
AVC	Accident vasculaire cérébral ou accident cérébrovasculaire
AVK	Antagoniste de la vitamine K
BID	Deux fois par jour
BMJ	British Medical Journal
BUM	Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CI	Confidence interval (IC - Intervalle de confiance)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ClCr	Clairance de la créatinine (CrCl - Creatinine clearance)
CMP	Concertation médico-pharmaceutique
CPAMS	Community Pharmacy Anticoagulation Management Service
CrCl	Creatinine clearance (ClCr - Clairance de la créatinine)
cTTR	Center's time in therapeutic range
DAPT	Double anti-agrégation plaquettaire (Double Antiplatelet Therapy)
DDD	Defined Daily Dose
dL	Décilitre
DPP	Dossier pharmaceutique partagé
EBM	Médecine Factuelle (Evidence Based Medicine)
eDFG	Débit de filtration glomérulaire estimé
EP	Embolie pulmonaire
ES	Embolie systémique
ETEV	Événements thromboemboliques veineux
FA	Fibrillation auriculaire
FANV	Fibrillation auriculaire non valvulaire
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GFD	Gedeeld Farmaceutische Dossier (DPP - Dossier pharmaceutique partagé)
GI	Gastro-intestinal
GPC	Guide de pratique clinique (guideline)
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HIC	Hémorragie intracrânienne
HNF	Héparine non fractionnée
HR	Rapport de hasards (Hazard ratio)
IC	Intervalle de confiance
ICER	Rapport coût-efficacité incrémentiel (Incremental cost-effectiveness ratio)
ICP	Intervention coronarienne percutanée (PCI - Percutaneous coronary intervention)



IM	Infarctus du myocarde
IMA	InterMutualistisch Agentschap (AIM - Agence InterMutualiste)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
IRC	Insuffisance rénale chronique
ITT	Intention de traiter (Intention to treat analysis)
iTTR	Individual time in therapeutic range
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
kg	Kilogramme
LOE	Level of evidence
MAQ	Medication Adherence Questionnaire
MARS	Medication Adherence Report Scale
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEMS	Medication Events Monitoring System
mg	Milligramme (10^{-3} g)
MI	Myocardial infarct (IM - Infarctus du myocarde)
mL	Millilitre (10^{-3} L)
mm ³	Millimètre cube
MPR	Taux de possession des médicaments (medication possession ratio)
MTEV	Maladie thrombo-embolique veineuse
n	Nombre de patients
NACO	Nouvel Anticoagulant Oral (AOD - Anticoagulants oraux directs)
NNH	Number needed to harm (NNN – Nombre Nécessaire pour Nuire)
NNN	Nombre Nécessaire pour Nuire (NNH - Number needed to harm)
NNT	Number needed to treat (NST - Nombre de sujets à traiter)
NOAC	Novel Oral Anticoagulants (AOD - Anticoagulants oraux directs)
NS	Non statistiquement significatif (Not statistically significant)
NST	Nombre de sujets à traiter (NNT - number needed to treat)
OD	Quotidiennement
OR	Rapport de Cotes (Odds Ratio)
PC/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamique
PDC	Pourcentage de jours couverts (percentage of days covered)
PMI	Préparation de médication individuelle
POC	Lieu de soins (Point of care)
QoE	Quality of evidence
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (SmPC - Summary of the product characteristics)
RCT	Essais (Etudes) Contrôlé(e)s Randomisé(e)s (Randomized controlled trial)
RR	Relative risk
SAPT	Simple anti-agrégation plaquettaire (Single Antiplatelet Therapy)
SC	Sous-cutanée
SCA	Syndrome coronarien aigu
SmPC	Summary of the product characteristics (RCP - Résumé des caractéristiques du produit)
SS	Statistically significant
T1/2	Demi-vie
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEV	Thromboembolie veineuse
TTR	Time in therapeutic range
TVP	Thrombose veineuse profonde
UI	Unité internationale

Introduction

Le jeudi 30 novembre 2017, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des anticoagulants oraux (directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK)) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire).

La présente réunion de consensus est la 38^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

De précédentes réunions de consensus ont concerné les anticoagulants versus alternatives thérapeutiques : la réunion du 5 novembre 2002 concernait « L'usage adéquat de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaire et des anticoagulants oraux dans la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse », celle du 10 mai 2012 « La prise en charge médicamenteuse efficiente en prévention et en traitement des pathologies cérébrovasculaires en première ligne de soins », en reprenant, entre autres les aspects préventifs de l'AVC en cas de fibrillation auriculaire (FA) (en prévention primaire comme secondaire) et, enfin, celle du 21 novembre 2013 une mise à jour de « La prévention et le traitement des thromboembolies veineuses ».

Une nouvelle classe de médicaments anticoagulants étant actuellement disponible et de plus en plus utilisée, les anticoagulants oraux directs (AOD alias NACO pour Nouvel Anticoagulant Oral), soit inhibiteur de la thrombine (dabigatran), soit inhibiteurs spécifiques du facteur Xa (apixaban, édoxaban et rivaroxaban), le CEM a jugé important de mettre les données de consensus plus anciennes à jour.

Cette réunion de consensus se limitera aux deux indications principales des AOD, la prévention thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire (non valvulaire) et le traitement et la prévention secondaire en cas de thromboembolie veineuse. Sur base de la recherche dans la littérature (incluant les Guides de Pratique actuels) et des commentaires d'experts praticiens, nous discuterons de la place de ces traitements plus récemment introduits par rapport aux anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK) ? Nous aborderons les différents aspects du choix entre ces deux classes de médicaments et, si possible, entre les différents AOD : efficacité, sécurité, surveillance, observance, efficience (pour la FA). L'utilisation la plus rationnelle de ces médicaments sera évaluée, avec attention particulière pour des situations (ou populations) plus précises : personnes âgées, en cas d'insuffisance rénale, en cas de cancer, en cas d'endoprothèse coronaire, en cas d'utilisation en association avec un antiagrégant plaquettaire. La durée recommandée pour le traitement sera discutée ainsi que la nécessité ou non d'un arrêt temporaire de ces médicaments, avec ou sans substitution, dans certaines circonstances cliniques (interventions chirurgicales par exemple).

L'intérêt potentiel du passage d'un type d'anticoagulant oral à un autre sera également abordé.

La réunion se penchera sur la question essentielle de l'observance thérapeutique en cas de traitement anticoagulant et de son évaluation : INR (et TTR) pour les AVK, quid pour les AOD ? Comment améliorer cette observance ?

En fonction de tous les éléments précédemment cités, peut-on faire des recommandations pour le clinicien pour un choix préférentiel rationnel entre les différents médicaments en fonction des caractéristiques du patient ?



Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, mais aussi, au vu du sujet, les cardiologues, internistes et gériatres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs des anticoagulants oraux dans les indications abordées, en collaboration également avec les autres soignants. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués uniquement dans un cadre hospitalier ne sont pas abordés.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé). <http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 30 novembre 2017. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5



i.2. GRADE

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



i.3. Aperçu des questions

1. Comment suivre l'observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l'améliorer ?
2. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quel est le choix préférentiel validé entre un AVK et un AOD (efficacité/sécurité/surveillance/observance/efficience) ?
3. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ?
4. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, en cas de choix d'un AOD, quels sont les arguments pour en préférer l'un plutôt que l'autre ?
5. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
6. En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?
7. En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire) avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?
8. En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?
9. En cas d'embolie pulmonaire avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?
10. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ?
11. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?



i.4. Définitions

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants ('evidence') et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.



L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Non-infériorité

Une étude de non-infériorité tente de démontrer qu'un traitement en expérimentation n'est pas moins efficace qu'un traitement de référence. L'hypothèse nulle est, dans ce cas, que la différence observée entre les deux traitements est plus importante qu'une valeur précisée au préalable. S'il y a moins de 5% de risque que la différence observée soit supérieure à la valeur précisée, le traitement expérimenté est jugé non-inférieur. (Minerva)

Observance/persistance (Revue de la littérature, vzw Farmaka asbl)

Observance

Implication active, collaborative et volontaire du patient dans un nombre de comportements mutuellement acceptables, afin de produire un résultat thérapeutique (Obamiro 2016).

Persistance

La durée entre le début et l'arrêt de la thérapie (Obamiro 2016).

La définition de persistance varie d'une étude à l'autre. Généralement, un écart vis-à-vis de la prescription dépassant 1 ou 2 mois était considéré comme 'non-persistance'. Dans certaines études, le passage à un autre ACO était considéré comme non-persistance, alors que ce n'était pas le cas dans d'autres études.

Les motifs de non-persistance n'étaient généralement pas mentionnés. Puisqu'il s'agit d'études observationnelles, aucune relation causale ne peut être établie entre l'ACO utilisé et les taux d'observance constatés.

Afin d'estimer l'observance et la persistance avec/sous ACO, différents paramètres sont utilisés dans la littérature. Chacun de ces paramètres donne une partie de l'information, mais ils sont influencés par d'autres facteurs et doivent donc être interprétés avec précaution.

Taux d'abandons : Le pourcentage de patients qui arrêtent de prendre des ACO. La raison de l'arrêt n'est pas toujours claire, cela peut être suite à une décision du patient ou du médecin, suite à des effets indésirables, au passage à un autre ACO. Les taux d'abandon dans les études sur la FA sont relativement élevés aussi bien pour les AOD que pour les AVK. Dans les études observationnelles, l'abandon est généralement défini par le dépassement d'un certain temps d'interruption (par exemple plus de 2 ou 3 mois d'interruption = abandon).



Pourcentage de jours couverts (PDC, percentage of days covered), pourcentage de comprimés pris : ce nombre nous donne une idée de l'exactitude avec laquelle le patient prend son traitement au jour le jour sur base des données de prescription (en études observationnelles, le % de jours couverts par les prescriptions) ou sur base d'un décompte des comprimés (% de doses prises, dans les RCTs). Ce nombre est difficile à estimer pour les AVK car le dosage varie et les données sur le dosage que le patient devrait prendre ne sont pas souvent disponibles.

Taux de possession des médicaments (MPR, medication possession ratio) : proportion de jours pendant lesquels le patient devrait être en possession des médicaments fournis, dans un laps de temps défini.

Time in therapeutic range (TTR) : Temps moyen dans la zone thérapeutique cible. Le temps durant lequel les valeurs INR du patient sont dans la zone désirée. Pour les AVK le temps dans la zone thérapeutique cible de l'INR est influencé par nombre de facteurs, notamment l'observance du patient. Le TTR est souvent le seul paramètre rapporté dans les essais cliniques qui peut nous donner des renseignements sur l'observance. Pour les AVK, le patient doit non seulement bien adhérer à son traitement mais également au monitoring.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

i.6. Observations du jury sur l'étude de la littérature et les études cliniques

- Le jury fait remarquer que :
 - les RCTs, essentiellement ceux pour l'indication TEV, sponsorisés par l'industrie, ont été conçus comme des études de non-infériorité, avec une large marge de non-infériorité.
 - les RCTs pour la TEV et la FANV étaient à l'origine tous des études de non-infériorité, avec l'option de démontrer la supériorité selon le plan statistique proposé.
 - ces études cherchant à prouver la non-infériorité ont des données incomplètes
 - de plus les intervalles de confiance (IC) ont une limite supérieure élevée
 - les RCTs ont une observance meilleure que dans la vraie vie
 - la population choisie ne reflète pas la population des études de phase IV (de nombreux patients sont exclus des études de phase III mais se retrouvent sous AOD)
 - les AOD doivent encore démontrer leur pertinence clinique au long cours (études observationnelles sur des périodes courtes).
 - la question de la confirmation dans les registres semble déjà résolue et aucun signal suspect n'a été décelé à ce jour.
 - les résultats ont été obtenus dans une configuration sans monitoring plasmatique (et sans adaptation de dose sur la base du monitoring plasmatique) dans une population relativement âgée.
 - les différences absolues de durée de l'étude étaient relativement faibles.
 - l'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur l'efficacité et les coûts, et elle fait référence à cet égard à l'étude du KCE.
 - inévitablement, les différents experts ont des « liens » avec les différentes entreprises qui commercialisent les AOD.
 - les NST (NNT), calculés par le groupe de recherche dans la littérature, sont très variables et ne sont valables que pour les types de patients inclus.
- Le jury souhaite donc préciser que les conclusions sont émises sur base d'essais cliniques contrôlés randomisés (RCTs) qui, comme ceux sur les AVK², portent sur le court terme (approximativement 2 ans), et qui présentent des limites méthodologiques ne permettant pas de transposer les résultats sur la population réelle. Seules des données à plus long terme nous permettraient de valider ces résultats, néanmoins ces données proviendront d'études observationnelles qui sont scientifiquement moins probantes et potentiellement affectées par des biais de sélection ou autres facteurs confondants. De plus, les résultats des méta-analyses pourraient montrer des différences dont la pertinence clinique serait faible.
- Il n'existe actuellement aucune étude type RCT qui compare directement un AOD à un autre AOD. Seules les études observationnelles peuvent nous informer sur la performance des AOD

² Nos connaissances basées sur des RCTs avec les AVK étaient également précédemment plutôt limitées. L'une des méta-analyses les plus importantes date de 1999; elle a été mise à jour en 2007 (avec les mêmes résultats). Six études ont été incluses, dont 4 étaient en ouvert, avec un total de 2 900 patients (Ann Intern Med 2007, 146: 857-867 + Ann Intern Med 1999, 131 (7): 492-501). Par conséquent, une grande partie de l'expérience avec AVK dans des études a été acquise dans les études avec les AOD.



dans la population, mais celles-ci souffrent de limites méthodologiques (biais de sélection, données manquantes, ...), offrant donc des qualités de preuve très faibles. De plus, elles sont actuellement de trop courte durée, et donc les conclusions émises par le jury devront être réévaluées au long cours.

- Par conséquent, le jury se demande dans quelle mesure ces résultats d'étude sont transposables à la vie réelle.
- Selon les essais cliniques contrôlés randomisés (RCT), jusqu'à 40% des patients recevaient un anticoagulant oral associé à de l'aspirine (ASA). Cette association peut doubler le risque hémorragique (augmentation de 2% en termes absolus).
- Concernant les analyses de sous-groupes dans certaines populations plus à risque, telle la personne âgée ou en insuffisance rénale modérée, le jury souhaite rappeler que les différences méthodologiques au sein des différentes RCT doivent justifier une certaine prudence quant à l'interprétation des résultats de ces analyses pour préférer un AOD sur un autre.

i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

(voir également l'étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))

i.7.1. Remarques sur les guides de pratique

- La plupart des guides de pratiques basent leurs conclusions sur les quelques mêmes études sur les AOD (il y a en général une à deux étude(s) majeure(s) par AOD).
- L'observance est mentionnée comme un problème dans les cas des médicaments anticoagulants. Cependant on n'accorde que peu d'attention dans les guides de pratique à la façon dont un professionnel de la santé peut améliorer cette observance.
- Les guides de pratiques recommandent de changer le médicament du patient si son TTR n'est pas satisfaisant. Il est de bonne pratique de d'abord vérifier ce qui pourrait expliquer un TTR trop haut ou trop bas (interactions, régime alimentaire, mauvaise observance,...)
- Certains guides de pratique ont été écrits avant que des antidotes d'AOD ne soient mis sur le marché. Parfois un AOD n'est pas recommandé à cause de l'absence d'antidote, ce qui n'est plus correct pour le dabigatran, pour lequel un antidote est disponible sur le marché (pour les autres un antidote a été développé mais n'est pas actuellement mis sur le marché).
- Aucun guide de pratique ne tient compte des interactions possibles quand la warfarine est recommandée plutôt qu'un AOD, ou quand un AOD est recommandé plutôt qu'un autre. Ils ont tous des profils différents. Par exemple, l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban sont des substrats de la P-gp, la warfarine de l'isoenzyme CYP2C9, l'apixaban et le rivaroxaban du CYP3A4³. Pour les AOD, toutes les interactions n'ont pas encore été étudiées. Les interactions avec la warfarine sont « détectées » en mesurant l'INR, et la dose est ensuite adaptée en fonction du résultat, mais ce n'est pas le cas pour les interactions avec les AOD. Certainement pour les personnes âgées ou polymédiquées, il faut tenir compte des interactions possibles.
- Les auteurs de certains guides de pratique ont des liens avec l'industrie pharmaceutique.

i.7.2. Risque d'AVC versus risque d'hémorragie avec un anticoagulant oral dans la FA

Avant de parler des bénéfices et risques relatifs des AOD comparés aux AVK, il est important de prendre en compte la balance bénéfice-risque d'un traitement anticoagulant oral. Le risque diminué d'AVC lors de la prise d'un ACO doit être mise en balance avec le risque de saignements.

Chez les patients avec un risque d'AVC élevé ($CHA_2DS_2-VASc \geq 2$) les guides de pratique recommandent en général un traitement anticoagulant, car les bénéfices sont considérés comme plus importants que les risques (quand le risque de saignement est bien pris en compte).

Chez les patients avec un risque d'AVC bas ($CHA_2DS_2-VASc = 1$), il y a débat. Pour clarifier les risques à prendre en considération, le terme « bénéfice clinique net » est parfois employé. Certains auteurs

³ Information from BCFI/CBIP website. This is not a complete list. For more information on this subject, BCFI/CBIP, the SmPC and also EMA (EPAR – European Public Assessment Reports) will provide valuable information.



définissent ce terme comme la différence nette entre les AVC prévenus et les accidents cérébrovasculaires hémorragiques causés par les ACO (Van Brabandt 2017, Grysiewicz 2014, Björck 2016). Quand le risque d'AVC sans ACO est comparable au risque d'accident cérébrovasculaire hémorragique, il n'y a pas de fortes raisons d'initier une anticoagulation. Le rapport du KCE sur les anticoagulants dans la FA non-valvulaire argumente que cela pourrait être le cas chez les patients avec un $CHA_2DS_2-VASc = 1$ (Van Brabandt 2017).

Dans les études sur la FA comparant les AOD aux AVK, le critère de jugement principal, AVC/embolie systémique inclut l'accident cérébrovasculaire hémorragique. Il n'y a pas de groupe placebo dans ces études (pour des raisons éthiques) et donc nous ne savons pas quels sont les taux d'AVC (ischémique et hémorragique) sans ACO dans ces populations. Le terme « bénéfice clinique net » est parfois utilisé dans ces études pour décrire d'autres critères de jugement composites, tel que AVC / embolie systémique plus saignement majeur (mortels ou non).

Outre le risque d'AVC hémorragique et d'autres saignements intracrâniens, qui sont des effets secondaires redoutés, le risque de saignement majeur va également influencer la balance bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant oral.

Le comité de lecture veut attirer l'attention sur le fait que pour un patient, un saignement (fatal) sous ACO sera sans doute perçu de façon différente qu'un AVC ischémique. Nous partons du principe que pour un patient (et un médecin) il est plus facile d'accepter un événement qui ne pouvait pas être prévenu que d'accepter un événement qui peut être causé par le traitement préventif.

i.7.3. Risque de TEV récidivante et risque de saignement sous ACO

Pour la TEV les mêmes arguments peuvent être utilisés : le risque de TEV sans traitement doit être mis en balance avec le risque de saignement sans traitement.

i.7.4. Les données des études représentent-elles la situation réelle ?

i.7.4.1. Age

Si nous considérons qu'un traitement anticoagulant oral pour la FA est un traitement à vie, nous devons savoir si un anticoagulant est efficace pour réduire le risque d'AVC sans risque de saignement excessif, et ce durant toute la vie du patient, donc y compris à un âge très avancé, avec la fragilité due à cet âge, une fonction rénale diminuée, une multimorbidité, ... L'âge moyen dans les études était de 70-73 ans. Les études sur la FA incluent un nombre raisonnable de patients >75 ans, mais nous manquons d'informations pour les groupes plus âgés (le nombre de patients >80 ou >85 n'est pas rapporté ou très faible).

L'âge moyen dans les études sur la TEV était de 55-57 ans. 7% à 14% des patients avaient >75 ans.

i.7.4.2. Fonction rénale

Le calcul de la clairance de la créatinine dans les études en phase III est basé sur la formule de Cockcroft-Gault.

Les patients avec une clairance de la créatinine estimée à <30 mL/minute (ou <25 mL/minute pour l'apixaban) étaient exclus des études. Nous n'avons donc pas d'information sur l'efficacité et la sécurité des AOD chez ces patients.

La fonction rénale diminue avec l'âge. Nous devons établir comment traiter correctement les patients sous AOD quand ils prennent de l'âge et présentent un déclin de leur fonction rénale, ainsi que ce qu'il convient de faire lorsque la clairance de la créatinine passe sous les 30 mL/minute. Sous AVK le traitement est constamment suivi et ajusté afin d'obtenir un INR thérapeutique ce qui permet d'ajuster pour le déclin de la fonction rénale et les changements physiologiques dus à l'âge. Pour les AOD l'anticoagulation n'est pas contrôlée (voir également le chapitre i.7.5 Contrôle / monitoring, pour des informations sur le monitoring de la fonction rénale).

i.7.4.3. Autres facteurs de risque / autres populations spécifiques

Pour cette revue, le comité organisateur a demandé de regarder de plus près 2 sous-groupes spécifiques, les patients âgés et les patients avec une insuffisance rénale. Il y a cependant d'autres facteurs de risques qui prédisposent aux hémorragies et d'autres populations qui peuvent ne pas être représentées correctement dans les études. Pour certains de ces sous-groupes des analyses ont été publiées, par exemple pour les patients à risque de chute (édoxaban (Steffel 2016)), ou les patients polymédiqués (rivaroxaban (Piccini 2016) ou apixaban (Jaspers 2016)). Ces analyses, bien que très intéressantes, n'ont pas été incluses dans la synthèse du groupe bibliographique.

Dans des circonstances très spécifiques, comme les patients en soins palliatifs avec une espérance de vie très réduite, le choix d'anticoaguler ou non, et le choix de l'anticoagulant, seront basés davantage sur des discussions éthiques et les préférences du patient plutôt que sur des arguments de médecine factuelle.

i.7.4.4. CHADS₂

Dans les études sur la FA avec l'apixaban et le dabigatran, 1/3 des patients avaient un score CHADS₂ de 1. Il y a débat sur le bénéfice que ces patients peuvent retirer d'un traitement anticoagulant (voir i.7.2 : risque d'AVC versus risque d'hémorragie).

Dans les guides de pratique actuels, le score CHA₂DS₂-VASc est le plus souvent employé, ce qui rend la comparaison difficile entre un patient évalué au score CHA₂DS₂-VASc et les participants de l'étude avec un score CHADS₂.

i.7.4.5. TEV

Les études incluent soit des patients avec une TVP (donc excluant les patients avec une embolie pulmonaire), des patients avec une embolie pulmonaire aiguë (avec ou sans TVP) ou les patients avec une thromboembolie veineuse (donc TVP et/ou EP).

La TVP et l'EP sont des manifestations d'une même pathologie. Il peut cependant y avoir une différence dans le risque de mortalité ou même dans le risque de TEV récidivante chez les patients avec uniquement une TVP comparés aux patients se présentant avec également une EP ; la TVP et l'EP représentent un degré de sévérité différent d'une même maladie.

i.7.4.6. Risque d'hémorragie

Les études cliniques n'ont pas admis de patients avec un risque d'hémorragie élevé. La définition de ce risque n'est pas donnée. Les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc élevé ont en général un risque HAS-BLED également élevé ; l'application de ces critères d'exclusion n'est pas claire non plus.

Le rapport du KCE (Van Brabandt 2017) discute de certains des facteurs qui peuvent avoir influencé le risque d'hémorragies (et par conséquent la différence entre le risque d'hémorragie entre les AOD et les AVK) dans les principales études sur la FA :

- quelques questions sur l'intégrité des données dans l'étude RE-LY (dabigatran)
- 30-40% des participants sous aspirine (qui double de risque de saignements si combiné avec la warfarine)
- qualité du contrôle INR pendant les études cliniques
- normes des soins dans les pays / centres participants
- appareil de mesure de l'INR défectueux dans une étude avec le rivaroxaban (ROCKET AF)⁴

i.7.4.7. INR

Le temps moyen dans la zone thérapeutique (TTR) dans le bras warfarine dans les études sur la FA allait de 55% (rivaroxaban) à 65% (édoxaban). Dans les études sur la TEV, le TTR moyen allait de 57% (dabigatran – RE-COVER2) à 64% (édoxaban).

i.7.4.8. Suivi pendant les études

Les patients d'une étude clinique ont en général un suivi de bonne qualité. Si le suivi dans les conditions de la vie réelle est moins rigoureux, il peut y avoir plus de problèmes. Par exemple, une mauvaise observance peut rester indétectable plus longtemps, les effets indésirables non signalés à temps, ...

Les taux d'abandon (arrêt) dans les études sur la FA étaient élevés (20% à 30%). L'influence de ces taux d'abandon sur les résultats de l'étude n'est pas claire.

i.7.5. Contrôle / monitoring

Il faut régulièrement contrôler et ajuster les dosages des AVK, ce qui est perçu comme un poids et est souvent employé comme argument contre ces médicaments. Les AOD ne requièrent pas ce monitoring de l'anticoagulation (mais il convient de suivre la fonction rénale et des visites de suivi sont également nécessaires afin de vérifier l'adhérence, les effets indésirables, les interactions, ...). Il y a cependant certains arguments montrant que le monitoring de l'anticoagulation avec les AOD est non seulement possible mais également bénéfique en termes de réduction des saignements majeurs (Van Brabandt 2017, Cohen 2014, Reilly 2014). Nous avons besoin de plus de preuves afin de déterminer si le monitoring de l'anticoagulation sous AOD peut être utile dans le suivi standard, ou dans certaines conditions cliniques, par exemple lors de l'accumulation du médicament en cas d'insuffisance rénale/hépatique, de la planification d'une opération urgente, en présence de certaines caractéristiques comme l'obésité ou la malabsorption, pour aiguiller le médecin qui administre un antidote, ...

⁴ Cf. le rapport final de l'EMA à ce sujet

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500201726.pdf

i.7.6. Observance et persistance

Afin d'estimer l'observance et la persistance avec/sous ACO, différents paramètres sont utilisés dans la littérature. Chacun de ces paramètres donne une partie de l'information, mais ils sont influencés par d'autres facteurs et doivent donc être interprétés avec prudence.

- Taux d'abandon : Le pourcentage de patients qui arrêtent de prendre des ACO. La raison de l'arrêt n'est pas toujours claire, cela peut être suite à une décision du patient ou du médecin, suite à des effets indésirables, au passage à un autre ACO. Les taux d'abandon dans les études sur la FA sont relativement élevés aussi bien pour les AOD que pour les AVK. Dans les études observationnelles, l'abandon est généralement défini par le dépassement d'un certain temps d'interruption (par exemple plus de 2 ou 3 mois d'interruption = abandon).

- Pourcentage de jours couverts, pourcentage de comprimés pris : ce nombre nous donne une idée de l'exactitude avec laquelle le patient prend son traitement au jour le jour sur base des données de prescription (en études observationnelles, le % de jours couverts par les prescriptions) ou sur base d'un décompte des comprimés (% de doses prises, dans les RCTs). Ce nombre est difficile à estimer pour les AVK car le dosage varie et les données sur le dosage que le patient devrait prendre ne sont pas souvent disponibles.

- TTR (temps dans la zone thérapeutique cible) : Pour les AVK le temps dans la zone thérapeutique cible de l'INR est influencé par nombre de facteurs, notamment l'observance du patient. Le TTR est souvent le seul paramètre rapporté dans les essais cliniques qui peut nous donner des renseignements sur l'observance. Pour les AVK, le patient doit non seulement bien adhérer à son traitement mais également au monitoring.

Les AOD ont un temps de demi-vie court. Cela rend l'observance extrêmement importante, car oublier ne serait-ce qu'une dose peut augmenter le risque de thromboembolie. Savoir si un AOD pris une fois par jour entraîne une meilleure adhérence qu'un médicament pris deux fois par jour est intéressant mais cette question ne faisait pas partie des questions examinées dans la revue de la littérature.

i.7.7. Qualité de vie, préférences du patient

La recherche dans la littérature n'a pas inclus les préférences des patients ou les différences en qualité de vie entre un traitement par AOD et un traitement par warfarine (cela n'était pas une question de recherche de ce rapport).

i.7.8. Rapport coût-efficacité

La revue de la littérature n'inclut pas un rapport coût-efficacité. Le rapport du KCE "Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation" couvre ce sujet et a été présenté pendant la conférence de Consensus.



i.7.9. Changer d'anticoagulant oral

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de RCT qui examinait la meilleure façon de passer d'un AVK à un AOD ou inversement. Plusieurs auteurs ont fait remarquer que passer d'un AVK à un AOD est une période à risque pour les patients, avec un risque de thromboembolie plus élevé (et un risque de saignement plus élevé également), sans doute en raison d'une anticoagulation inadéquate. Il semble sage d'éviter de passer à un autre anticoagulant s'il n'y a pas de nécessité clinique de le faire. Il est important de maintenir une bonne anticoagulation pendant le changement.

i.7.10. Qualité des études et problèmes méthodologiques

i.7.10.1. Design des études

Beaucoup de RCTs sont des essais en non-infériorité, mais les analyses sont souvent rapportées de manière incomplète (par exemple uniquement l'analyse dans la population en ITT (intention de traiter), ou les auteurs avaient planifié une analyse de sensibilité mais n'en ont pas rapporté les résultats). Le choix de la marge de non-infériorité est parfois fort large, certainement dans les essais sur la TEV. Pour plus d'informations, voir la partie i.7.11.4. Essais de non-infériorité.

i.7.10.2. Financement

La plupart des études sont financées par l'industrie. C'est notamment le cas de toutes les études sur l'efficacité des AOD.

i.7.10.3. Comparaisons

Il n'y a pas de RCT comparant l'efficacité et la sécurité entre différents AOD. Les seules comparaisons que le groupe bibliographique a trouvées sont indirectes ou proviennent d'études observationnelles, deux sources qui sont sujettes à des biais.

i.7.10.4. Hétérogénéité

Le groupe bibliographique présente une série d'études individuelles dans ce rapport, suivies de méta-analyses. Ce choix est motivé par l'hétérogénéité entre les études ; il n'est parfois pas adéquat de les sommer.

i.7.10.5. AOD versus AVK

Les études dans la thromboembolie veineuse avec les AOD comparent ces nouveaux anticoagulants avec un "traitement conventionnel" (HBPM suivie par un AVK). Toutes ces études sont conçues comme des essais de non-infériorité. Certaines des études avec l'apixaban et le rivaroxaban sont conçues pour comparer des interventions aussi bien dans la phase initiale que par après, dans le traitement prolongé. Dans la plupart de ces études cependant, la majorité des patients reçoivent 24 à 48 heures de traitement initial par HBPM, héparine ou fondaparinux avant la randomisation. Nous ne pouvons donc



pas tirer de conclusions sur l'efficacité de l'apixaban ou du rivaroxaban dans les deux premiers jours du traitement.

Les critères de jugement sont également souvent rapportés pour l'entièreté de la période de suivi, et pas spécifiquement pour la phase initiale. Ceci serait cependant intéressant, surtout s'il y a eu une phase initiale où un des groupes a reçu les AOD à une dose plus élevée pendant cette phase initiale (le plus souvent 7 jours) tandis que l'autre groupe reçoit des HBPM et un AVK jusqu'à ce que leur INR soit dans la zone thérapeutique. Parfois des analyses de sous-groupes étudient ce problème.

i.7.10.6. Durée du traitement sous AOD

Les études qui examinent la durée optimale du traitement sous AOD dans la prévention des TEV récidivantes incluent des patients de l'étude précédente comparant l'AOD à la warfarine. Cela pose des questions quant à l'échantillon de population, puisqu'il peut s'agir là d'une population potentiellement plus « saine », c'est-à-dire qui n'avait pas d'effets indésirables majeurs durant la première étude.

i.8. Considérations critiques et conclusions générales du KCE (KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)

i.8.1. Analyse critique des différents RCTs

Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation **NOAC**. Dans ce rapport de consensus l'abréviation **AOD** a été choisie. La signification est la même.

Une analyse critique des méthodologies utilisées dans les différents RCT suggère que ceux-ci comportent un risque substantiel de biais en faveur des NOAC :

- Les essais cliniques ont été menés dans 40 à 50 pays dont les niveaux de qualité des soins sont très variables, notamment la Chine, l'Inde, la Bulgarie, Taïwan, l'Ukraine ou les Philippines. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne les patients traités par warfarine, chez qui le maintien d'un INR correct est crucial.
- Même si on doit pouvoir s'attendre à ce que le monitoring de l'hémostase soit très strict dans le cadre d'un essai clinique, on constate que le traitement des patients assignés au bras AVK des RCT a été sous-optimal, en particulier dans l'étude ROCKET-AF où un TTR⁵ de 55% a été rapporté.
- Le taux élevé de drop-outs est problématique, en particulier pour les études ROCKET-AF (rivaroxaban 23%), ARISTOTLE (apixaban 25%) et ENGAGE (edoxaban 34%), et ceci tant dans les bras NOAC que dans les bras AVK.
- Dans l'étude RE-LY (dabigatran), il n'y a pas eu de double aveugle pour l'ajustement des doses chez les patients assignés au bras warfarine (l'INR était connu et la dose de warfarine ajustée en fonction). De plus, des corrections ont été apportées aux résultats de cette étude à deux reprises pendant les années suivantes. Même si, selon les auteurs, les nouvelles données n'ont pas modifié les conclusions originales, ceci pose question sur l'intégrité des données de cette étude.
- En décembre 2014 – quatre ans après la fin de l'étude ROCKET-AF – la Food and Drug Administration US (FDA) a fait retirer du marché l'appareil de mesure qui avait été utilisé dans cette étude parce que les valeurs d'INR qu'il fournissait n'étaient pas fiables. Selon les auteurs de ROCKET-AF, l'emploi de cet appareil n'a pas influencé les résultats précédemment publiés. Mais plusieurs autres auteurs ont fait valoir qu'ils n'avaient pas été autorisés à procéder à une revue indépendante de ces données.
- Dans toutes les études, on note une proportion importante d'utilisation combinée d'anticoagulants oraux et d'aspirine (ASA), allant de 29% dans ENGAGE, jusque 40% dans RE-LY. Cet usage combiné double le risque hémorragique, ce qui correspond à une augmentation de 2% en termes absolus. On ne sait pas si la combinaison ASA+NOAC est aussi néfaste que la combinaison ASA+AVK.⁶

⁵ TTR : expression en % du temps pendant lequel un patient a un niveau d'anticoagulation adéquat, c'est-à-dire des valeurs d'INR entre 2 et 3.

⁶ Le jury fait observer que depuis cette analyse du KCE quant à la rédaction de son rapport, de nouvelles données ont été publiées comme UKMI What are the risks of using antiplatelet agents in combination with the Novel Oral Anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation, and how should the potential risks be managed? Medicines Q&As 2015, telles que citées par l'expert (Verhamme) lors de la présente réunion de consensus.

i.8.2. Conclusions du KCE

i.8.2.1. 1^e question : anticoaguler ou pas en cas de FA?

- Pour les patients avec un **score CHA₂DS₂-VASc = 0** (y compris les femmes sans autre facteur de risque), les guidelines internationaux recommandent formellement de ne pas prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHA₂DS₂-VASc >2 (hommes) et >3 (femmes)**, les guidelines internationaux recommandent formellement de prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHA₂DS₂-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes)**, le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Selon l'analyse du KCE, le traitement anticoagulant n'est pas recommandé pour ces patients. Il n'y a pas de consensus entre experts sur ce point.

i.8.2.2. 2^e question : AVK ou NOAC ?

i.8.2.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK

- En termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients avec FA, on peut considérer que les NOAC et les AVK sont d'une efficacité similaire.
- Sur le plan des risques, l'avantage dans les résultats des RCT en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcent : les NOAC présentent un risque hémorragique significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, mais en termes absolus cette différence est très faible (-0,20 à -0,31% par an), et un risque légèrement accru de saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an).
- Le monitoring de l'hémostase n'est plus nécessaire pour les NOAC mais il reste impératif de surveiller la fonction rénale et l'observance au traitement.
- Sur le plan coût-efficacité, une extrapolation des données des RCT à la population belge montre que le gain avec les NOAC serait de 1 à 4 *mois* de vie en bonne santé par rapport aux AVK. C'est sur cet avantage fort ténu, et sur le fait que les estimations de coût sur la vie entière ne seraient que légèrement plus élevés pour les NOAC, que la littérature conclut que ces derniers sont coût-efficaces par rapport aux AVK. Mais cet avantage présuppose que les NOAC soient utilisés dans les mêmes conditions que dans les RCTs, alors qu'en réalité, leur usage dans la pratique courante semble différent, et que les résultats des RCT pour les NOAC soient également valables sur le long terme. De plus, la question des biais potentiels en faveur des NOAC présents dans les RCTs n'est pas tout à fait tirée au clair.

i.8.2.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK

- Un inconvénient majeur des NOAC est que l'on ne connaît pas encore leurs effets à long terme, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits pour 10 ans, voire davantage.
- Il était prévu que le fait de ne pas imposer de monitoring de l'hémostase aux patients placés sous NOAC aurait pour conséquence d'améliorer leur adhésion thérapeutique. Pourtant, les taux



d'arrêt de traitement sont similaires entre les deux classes de médicaments. Selon les données belges de l'IMA, on observe 20 à 30% de discontinuation des traitements pour les deux classes médicamenteuses.

- À cause de la courte durée d'action des NOAC, l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- L'absence de monitoring peut tourner au désavantage des NOAC étant donné que le médecin n'est plus nécessairement au courant de l'adéquation de la dose prescrite, ce qui peut mener au sous-traitement d'une proportion importante de patients.
- Une proportion substantielle de patients (43% en Belgique) reçoit une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les RCTs. De plus, même dans un cadre de RCT (RE-LY), on a montré que 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.

i.8.2.2.3. Conclusion

L'analyse du KCE montre que, dans les conditions optimales d'un essai clinique, les NOAC ne sont que légèrement supérieurs aux AVK. Le fait que les NOAC ne requièrent pas de monitoring de l'hémostase est un avantage important, qui les rend plus acceptables aux yeux des patients et des médecins. On pouvait donc s'attendre à ce que l'observance thérapeutique en soit améliorée. Force est de constater que cette promesse n'a pas été tenue. L'absence de monitoring a mené à un effet indésirable inattendu : les médecins, méfiants face au risque hémorragique, prescrivent des doses plus faibles de NOAC que celles testées dans les RCTs et sont dans l'impossibilité de vérifier que leurs patients sont suffisamment protégés contre le risque d'AVC.

Sur la base de ce constat, il se peut que le léger avantage que les essais cliniques semblent accorder aux NOAC disparaisse dans les conditions réelles de terrain. Auquel cas, leur coût supplémentaire pour notre assurance maladie deviendrait bien difficile à justifier. Une re-négociation du prix des NOAC dans le cadre de l'art. 81/81 bis s'impose donc.

Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.

i.9. Chiffres sur les anticoagulants oraux

i.9.1. Chiffres sur le remboursement des anticoagulants oraux (Van de Casteele 2017)

Les données utilisées ci-après proviennent de la banque de données Pharmanet qui contient des informations concernant les spécialités pharmaceutiques remboursées, uniquement celles qui sont délivrées dans les officines belges ouvertes au public.

La banque de données Pharmanet est anonymisée. Elle contient non seulement des données de patients qui sont uniques mais aussi anonymisées. En d'autres termes, il n'y a pas de double comptage.

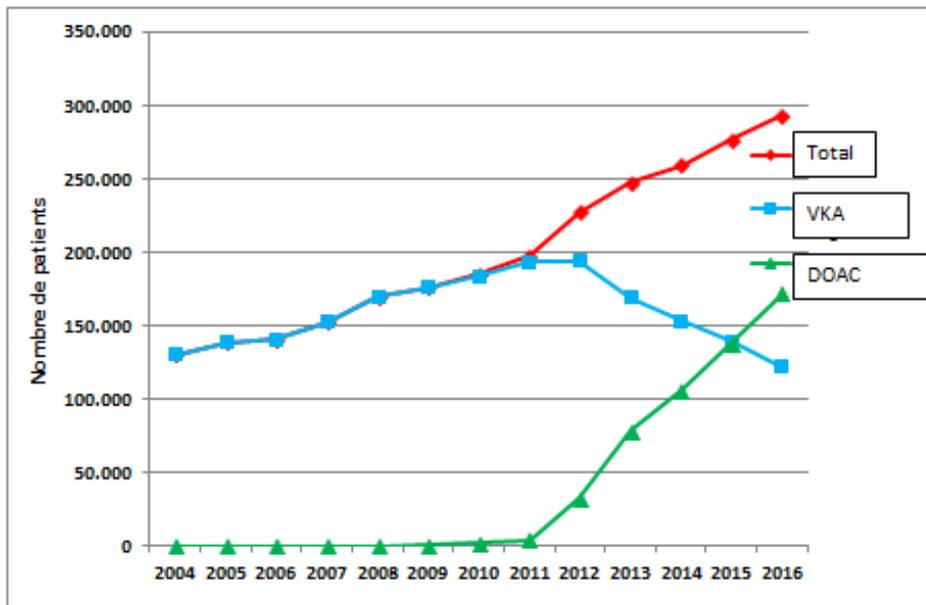
i.9.1.1. Nombre de patients

Tableau 1. Nombre de patients 2013-2016

ATC	N	2013	2014	2015	2016
B01AA03	Warfarine MAREVAN	45.294	41.035	37.131	32.395
B01AA04	Phenprocoumon MARCOUMAR	52.817	47.180	41.993	36.534
B01AA07	Acénocoumarol SINTROM	72.226	66.295	60.787	53.556
B01AE07	Dabigatran PRADAXA	24.653	25.584	28.577	32.738
B01AF01	Rivaroxaban XARELTO	52.305	64.787	76.463	86.380
B01AF02	Apixaban ELIQUIS	2.587	17.234	34.795	53.286
B01AF03	Edoxaban LIXIANA	0	0	0	1.810
B01AA	Antagonistes de la vitamine K	169.224	153.487	139.069	121.905
B01AE07 + B01AF	Anticoagulants oraux directs	78.324	105.817	137.869	171.663
	Au total	234.277	250.726	268.623	284.925

Le nombre de patients traités par un antagoniste de la vitamine K (AVK) a clairement diminué au cours de ces dernières années. Mais l'augmentation du nombre de patients traités par un anticoagulant oral direct (AOD) a été plus importante. En 2015, il y eu autant de patients traités par l'une des classes que par l'autre. Durant la dernière décennie, le nombre de patients traités par un des anticoagulants a doublé, passant d'approximativement 150.000 à près de 300.000 patients. Ce phénomène s'explique probablement par le fait que plus de patients ayant une fibrillation auriculaire chronique ont été traités que par le passé.

Figure 1. Nombre de patients 2004-2016



i.9.1.2. Tranches d'âge

Le nombre de patients est réparti selon les tranches d'âge suivantes : < 60 ans ; 60-69 ans ; 70-79 ans ; 80 ans ou plus. La répartition par âge est donnée pour les années 2013 à 2016, tant pour les patients traités par un antagoniste de la vitamine K que ceux traités par un anticoagulant oral direct. (voir les deux graphiques suivants)

Figure 2. Antagonistes de la vitamine K - Nombre de patients selon l'âge

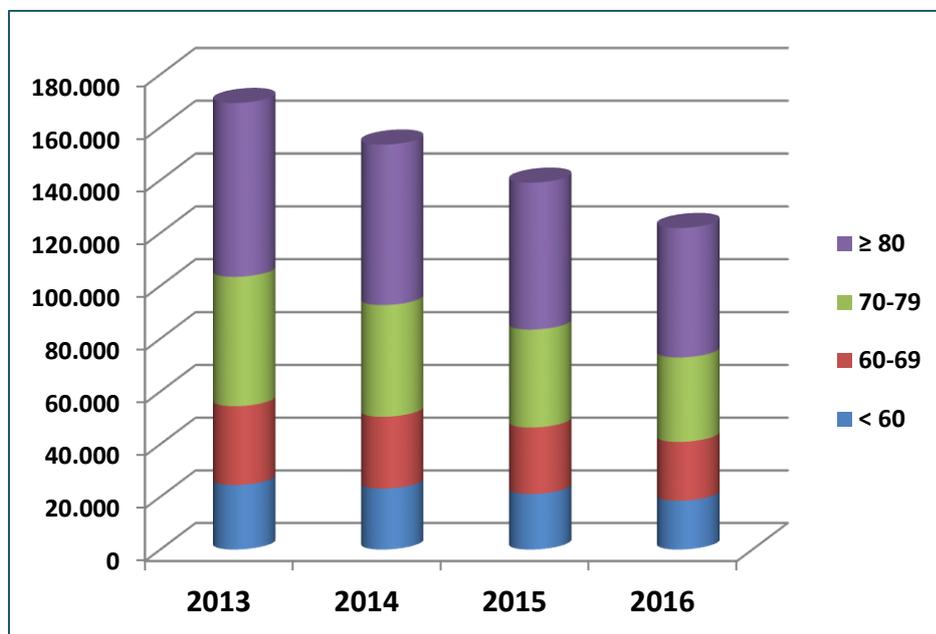
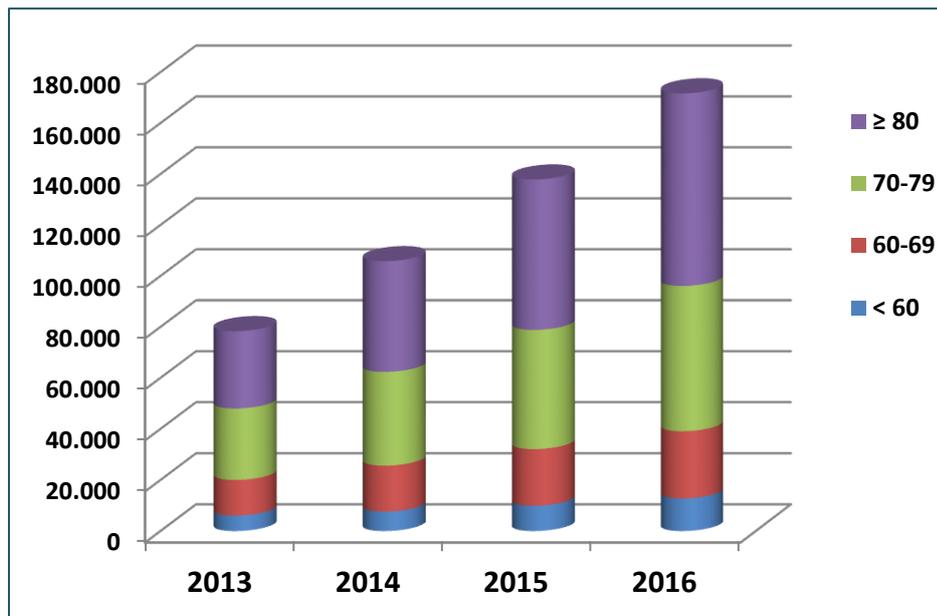


Figure 3. Anticoagulants oraux directs - Nombre de patients selon l'âge



Ces graphiques montrent qu'actuellement plus de patients âgés de 80 ans et plus sont traités par un AOD que par un antagoniste de la vitamine K.

i.9.1.3. Comédication antithrombotique

Afin de vérifier le type de comédication antithrombotique, nous nous sommes limités aux patients qui en prennent des quantités importantes. Le seuil minimal de consommation, qui est arbitraire mais applicable, était de 300 DDD d'antithrombotiques par an. Ainsi les patients traités d'une façon continue par un agent antithrombotique supplémentaire ont pu être identifiés. L'exercice n'a été fait que pour l'année 2016.

Tableau 2. Comédication antithrombotique

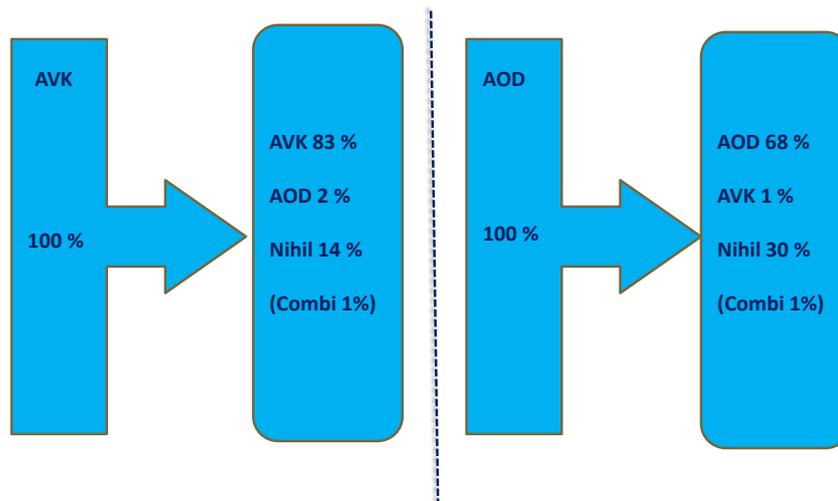
Anticoagulant en 2016	Comédication > 300 doses journ. en 2016	Nombre de patients
Antagoniste de la vitamine K +	héparine fractionnée	2.499 sur 121.905 (2%)
« +	antiagrégants plaquettaires	941 sur 121.905 (<1%)
« +	héparine + antiag. plaq.	451 sur 121.905 (<1%)
Anticoagulant oral direct +	héparine fractionnée	4.449 sur 171.663 (3%)
« +	antiagrégants plaquettaires	6.490 sur 171.905 (4%)
« +	héparine + antiag. plaq.	1.098 sur 171.905 (<1%)

Une prise importante de comédication antithrombotique se limite à une faible fraction de patients traités par un anticoagulant : au maximum 2% en cas de prise d'un AVK et au maximum 4% en cas de prise d'un AOD.

i.9.1.4. Switch trimestriel pendant les années 2013-2016

Dans l'exercice suivant, les patients ont été suivis individuellement durant chaque trimestre, qui s'achève au début du trimestre suivant. La période étudiée comprend les trimestres des années 2013-2015, ainsi que le premier trimestre de 2016. La classe d'anticoagulant a été suivie de trimestre en trimestre et plus particulièrement pour chaque transition de trimestre. Si aucun anticoagulant n'était pris durant le trimestre suivant, l'observation 'nihil' était de mise.

Figure 4. Switch trimestriel pendant les années 2013-2016



Les patients prenant un AVK ont poursuivi leur traitement le trimestre suivant dans plus de 80% des cas. Uniquement un sur sept a arrêté son AVK, ce qui est montré du côté gauche ci-dessus. Du côté droit, on peut voir que le taux d'arrêt d'un AOD était plus élevé, approximativement chez 1 sur 3. Il existe également un switch d'un AOD à un AVK (1%). Dans cet exercice, la prépondérance des trimestres de 2013 et 2014 était importante, car à l'époque un traitement chronique n'était pas remboursable. Ceci peut expliquer le taux d'arrêt plus élevé d'un AOD par rapport à un AVK.

i.9.1.5. Dépenses INAMI

Le Tableau suivant présente les dépenses INAMI de tous les anticoagulants. Il s'agit de l'intervention de l'assurance-maladie obligatoire et non des quotes-parts des patients. En ce qui concerne les dépenses des AOD, il s'agit de dépenses brutes, ce qui est mentionné dans la dernière colonne. Le coût net pour l'INAMI est en effet confidentiel, et doit être calculé sur base des rétrocessions réglées par une convention entre la firme pharmaceutique et l'INAMI. Les dépenses sont exprimées en millions d'€.

Tableau 3. Dépenses INAMI 2013-2016

Classe/médicament (Millions €)	2013	2014	2015	2016	Remarque
AVK	7,1	6,6	6,1	5,3	
AOD :	46,8	68,2	92,1	117,7	brute
- PRADAXA	16,7	18,8	21,0	24,0	«
- XARELTO	29,5	40,3	49,0	57,4	«
- ELIQUIS	0,6	9,1	22,1	35,9	«
- LIXIANA	-	-	-	0,5	«
TOTAL	53,9	74,8	98,2	123,0	

Les dépenses INAMI ont fortement augmenté et ceci s'explique non seulement par un volume d'AOD augmenté mais également par le coût unitaire plus élevé des AOD. Le coût INAMI journalier d'un AVK était de 0,28 € par jour tandis que le coût INAMI journalier d'un AOD était de 2,85 € (situation 2016).

i.9.1.6. Quotes-parts

Le Tableau ci-dessous montre les quotes-parts que les patients ont payés pour leur traitement par anticoagulants oraux.

Tableau 4. Quotes-parts patients 2013-2016

Classe/médicament Millions €	2013	2014	2015	2016
AVK	0,7	0,6	0,5	0,5
AOD:	2,9	4,3	5,4	6,7
- PRADAXA	1,1	1,2	1,2	1,4
- XARELTO	1,9	2,4	2,7	3,1
- ELIQUIS	0,0	0,7	1,4	2,2
- LIXIANA	-	-	-	0,0
TOTAL	3,6	4,9	5,9	7,2

Les montants payés par chaque patient sont en hausse.

i.9.1.7. Petite comparaison Belgique – Pays-Bas

Comme l'OCDE ne fournit pas de comparaisons européennes de la consommation des anticoagulants oraux, une comparaison limitée est réalisée uniquement sur base des données belges de Pharmanet et des données néerlandaises de la base de données Gip. De plus, l'analyse est limitée aux années 2013-2015.

Tableau 5. Comparaison Belgique – Pays-Bas – nombre de patients avec anticoagulants 2013-2015

Nombre de patients (n1)	2013	2014	2015
AVK	169.224	153.487	139.069
Belgique	418.720	424.110	420.870

Nombre de patients (n2)	2013	2014	2015
AOD	78.324	105.817	137.869
Belgique	26.481	44.114	77.305

Ratio nombre de patients (n1/n2) ratio arrondi	2013	2014	2015
AVK / AOD	2 / 1	3 / 2	1 / 1
Belgique	16 / 1	10 / 1	5 / 1

Au niveau population totale, le groupe de patients néerlandais traités par un AVK était proportionnellement plus grand que le groupe équivalent belge. Il s'avère également qu'il n'existe pas en Hollande d'érosion du groupe AVK avec l'arrivée des AOD, tandis qu'en Belgique le nombre de patients sous AVK a diminué.

i.9.1.8. Conclusion

Les chiffres indiquent qu'il existe une hausse de l'utilisation et des coûts des anticoagulants oraux directs en Belgique. Ceci implique que chaque convention conclue entre les firmes pharmaceutiques et l'INAMI doit continuer à être basée sur des analyses approfondies des chiffres. Les messages-clés du rapport KCE n° 279 (2017) restent d'application afin de déterminer une utilisation rationnelle de cette classe de médicaments.

i.9.2. Évaluations économiques du rapport KCE

(KCE REPORT 279As - Van Brabandt 2017)

Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation **NOAC**. Dans ce rapport de consensus l'abréviation **AOD** a été choisie. La signification est la même.

- La revue de littérature du KCE des évaluations économiques s'est basée sur 41 études provenant de 17 pays différents. Les plus anciennes datent de 2011, et 24 d'entre elles avaient été publiées en 2014 ou 2015 (pour les détails des études, voir rapport scientifique section 8.3).
- Bien qu'une dose journalière de NOAC coûte 10 fois le prix d'une dose journalière d'AVK (2,85 € pour les NOAC contre 0,28 € par jour pour les AVK – prix 2016), le calcul du coût pour le restant de la vie du patient n'est, selon les modèles publiés, pas beaucoup plus élevé pour les NOAC que pour les AVK quand on tient compte des coûts liés au monitoring et aux effets secondaires. Par conséquent, étant donné que les RCTs arrivent à la conclusion que les NOAC sont légèrement plus efficaces que les AVK, les évaluations économiques internationales concluent que les NOAC sont coût-efficaces.
- Au niveau belge, le KCE a retenu 3 modèles économiques dans lesquelles les données des RCT ont été extrapolées à la durée de vie d'un patient belge. Les auteurs concluent que les NOAC permettent de gagner entre 1 et 4 mois de vie en bonne santé par rapport aux AVK. Ils estiment que les ICER (rapport coût-efficacité incrémentiel) se situent entre 2.807 € et 13.564 € par année gagnée de vie en bonne santé.
- On ne peut toutefois pas exclure que ces modèles économiques soient trop optimistes. En effet, les RCTs sur les NOAC comprennent un certain nombre de biais en leur faveur. De plus, ces modèles se basent sur une utilisation des NOAC dans les conditions très strictes d'un RCT, qui ne correspondent pas à la qualité du suivi et à l'observance aux traitements que l'on peut obtenir dans la vie réelle, ni au fait que les médecins les prescrivent plus souvent aux doses réduites. Il faut également souligner les incertitudes concernant l'efficacité et la sécurité à long terme de cette classe médicamenteuse. À ce stade, il n'est donc pas prouvé qu'à un horizon de temps correspondant à l'espérance de vie des patients avec FA (de l'ordre de 10 ans ou plus), les NOAC soient cliniquement meilleurs que les AVK.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 30 novembre 2017, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Comment suivre l'observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l'améliorer ? (question pour le jury 1)

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Réflexions critiques du groupe bibliographique :

- L'observance est mentionnée comme un problème dans le cas des médicaments anticoagulants. Cependant on n'accorde que peu d'attention dans les guides de pratique à la façon dont un professionnel de la santé peut améliorer cette observance.
- Les guides de pratiques recommandent de changer le médicament du patient si son TTR n'est pas satisfaisant. Il est de bonne pratique de d'abord vérifier ce qui pourrait expliquer un TTR trop haut ou trop bas (interactions, régime, mauvaise observance, ...).

1.1.1.1. Fibrillation auriculaire

Les guides de pratique CCS, ESC et NICE mentionnent d'emblée - bien que brièvement - l'observance du patient. Les deux premiers font état de la nécessité de discuter avec le patient de l'importance de l'observance thérapeutique et d'attribuer à ce patient un rôle central dans la prise de décision. La vérification de l'observance est considérée comme une partie importante du suivi du patient. Estimer les connaissances (de la maladie, du traitement, des objectifs de la gestion de la maladie) et les capacités du patient est considérée comme faisant partie intégrante du suivi dans le but d'améliorer l'observance, d'après l'ESC.

L'ESC mentionne d'adapter l'éducation à chaque patient durant tout le traitement de la FA, mais pas uniquement dans le contexte de l'observance.

NICE mentionne l'évaluation de l'observance si le contrôle de l'anticoagulation (démontré par un INR ou TTR déficient) est mauvais. L'ESC recommande d'évaluer l'observance thérapeutique quand un patient fait un AVC malgré une thérapie anticoagulante. Les guides n'abordent pas l'observance dans le contexte des AOD.



1.1.1.2. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Aucun guide de pratique ne mentionne directement l'observance.

1.1.2. Que disent les études ?

1.1.2.1. Comment suivre l'observance ?

1.1.2.1.1. Définitions

Le jury attire particulièrement l'attention sur les définitions relatives à l'observance et renvoie à cet égard au point i.4. Définitions : [observance/persistance](#).

1.1.2.1.2. Observance dans la fibrillation auriculaire : RCT

Les études comparant les AOD à la warfarine ne donnent guère d'informations sur le nombre de doses du médicament étudié effectivement prises. Certaines autres informations sur l'observance sont néanmoins présentes :

- Le temps moyen dans la zone thérapeutique (TTR) a été rapporté dans le groupe sous warfarine.
- Les taux d'arrêt du médicament étudié sont également rapportés.

Le TTR dans les différentes études sur les AOD est repris dans le tableau ci-dessous.

Pour l'étude avec le rivaroxaban, il était très faible (55%). Des rapports ultérieurs soulignent que le dispositif utilisé pour mesurer l'INR était 'défectueux' dans l'essai sur le rivaroxaban (Cohen 2016).

Tableau 6.

AOD de l'étude	TTR moyen dans le groupe warfarine (INR 2-3)	Remarques
Apixaban (Granger 2011)	62,2%	
Dabigatran (Connolly 2009)	64%	Pas en aveugle
Édoxaban (Giugliano 2013)	65%	
Rivaroxaban (Patel 2011)	55%	Dispositif de mesure imprécis

Les taux d'arrêt étaient relativement élevés dans les études (voir tableau ci-dessous). Les participants des études cliniques peuvent être plus motivés et bénéficier d'un suivi plus strict que les patients dans la vie réelle. Il se peut donc que le taux d'arrêt soit encore plus élevé dans la vie réelle (Van Brabandt 2017).

Tableau 7.

AOD de l'étude	Arrêt		Durée moyenne de l'étude
	AOD	Warfarine	
Apixaban (Granger 2011)	25,3%	27,5%	1,8 années
Dabigatran (Connolly 2009)	20,7%-21,2%	16,6%	2 ans
Édoxaban (Giugliano 2013)	33,0%-34,4%	34,5%	2,8 années
Rivaroxaban (Patel 2011)	23,7%	22,2%	1,9 années



Deux méta-analyses (Chatterjee 2014, Caldeira 2015) ont comparé les taux d'arrêt entre les AOD et la warfarine dans toutes les études portant sur la fibrillation auriculaire. Aucune différence en taux d'arrêt n'a été retrouvée entre les AOD et la warfarine, bien que l'hétérogénéité soit fort considérable.

Le groupe bibliographique examinera les taux d'arrêt des études observationnelles dans le chapitre suivant.

1.1.2.1.3. Observance et persistance dans la fibrillation auriculaire : études observationnelles

Le groupe bibliographique a inclus 6 études de cohorte européennes, avec plus de 1.000 patients nouvellement sous anticoagulants.

Différentes durées de suivi, différents contextes de soins et différentes conditions de persistance ou de non-persistance compliquent considérablement la comparaison de ces résultats ainsi que la formulation de conclusions applicables à la pratique belge.

1.1.2.1.3.1. Persistance, non-persistance, arrêt

La définition de persistance varie d'une étude à l'autre. Généralement, un écart vis-à-vis de la prescription dépassant 1 ou 2 mois était considéré comme 'non-persistance'. Dans certaines études, le passage à un autre ACO était considéré comme non-persistance, alors que ce n'était pas le cas dans d'autres études.

Les motifs de non-persistance n'étaient généralement pas mentionnés. Puisqu'il s'agit d'études observationnelles, aucune relation causale ne peut être établie entre l'ACO utilisé et les taux d'observance constatés.

Une étude de cohorte prospective suédoise (Forslund 2016), incluant 17.741 participants, a rapporté les taux de persistance après un an avec la warfarine (85,0%), l'apixaban (85,9%), le dabigatran (74,4%) et le rivaroxaban (77,4%).

En comparant les AOD, la persistance était meilleure avec l'apixaban par rapport au rivaroxaban ou au dabigatran. L'emploi de l'apixaban était relativement nouveau dans cette population.

Une étude de cohorte rétrospective britannique (Johnson 2016), incluant 13.089 patients en première ligne, naïfs aux ACO, a rapporté les taux de persistance après un suivi de maximum 22 mois, avec la warfarine (70,6%), l'apixaban (82,8%), le dabigatran (62,5%), le rivaroxaban (67,6%).

Sur base de la même banque de données de patients, un autre auteur (Martinez 2016) a rapporté les taux de persistance à 1 an pour les AVK (63,6%) et pour les AOD (79,2%) (la définition de la persistance dans Martinez 2016 était plus stricte que dans Johnson 2016).

En comparant les AOD (Johnson 2016), la persistance était plus élevée avec l'apixaban, comparé au dabigatran et au rivaroxaban sur l'ensemble de la période de suivi. Cependant, le nombre d'utilisateurs de l'apixaban était très faible, en particulier dans le cas de temps de suivi plus longs.

Une étude de cohorte rétrospective danoise (Lamberts 2017), incluant 54.321 patients naïfs aux ACO, a rapporté des taux de persistance de 72,2% sur une durée de suivi moyenne de 403 jours (durée totale de l'étude 3 ans). La persistance à environ 3 ans était de 40% avec la warfarine, 85% avec l'apixaban, 70% avec le dabigatran et 85% avec le rivaroxaban.

En comparant les AOD à environ 3 ans, la persistance était plus élevée avec l'apixaban comparé au dabigatran. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'apixaban et le rivaroxaban. Ici encore, le nombre d'utilisateurs de l'apixaban à 3 ans de suivi était faible.



Une étude de cohorte rétrospective allemande (Beyer-Westendorf 2016) portant sur 7.265 patients en première ligne, naïfs aux ACO, a rapporté des taux de persistance à 6 mois de 58,1% pour les AVK (généralement la phenprocoumone), de 60,3% pour le dabigatran et de 66,0% pour le rivaroxaban. Après 1 an, les taux de persistance étaient de 25,5% pour les AVK, 47,3% pour le dabigatran et 53,1% pour le rivaroxaban.

En comparant les AOD à 6 mois, la persistance était plus élevée avec le rivaroxaban comparé au dabigatran. A 1 an, aucune différence statistiquement significative entre le rivaroxaban et le dabigatran n'était observée.

1.1.2.1.3.2. Pourcentage de journées couvertes

L'observance était déduite des données de prescription et décrite comme un pourcentage des journées couvertes (PDC, percentage of days covered) par la prescription d'un ACO spécifique.

Une étude de cohorte prospective suédoise (Forslund 2016) a rapporté l'observance aux AOD nouvellement prescrits après 1 an. Plus de 92% des patients avaient une bonne observance (définie comme un PDC > 80%). Plus de 71% avaient une observance apparemment parfaite (PDC = 100%). Une bonne observance était plus probable avec le rivaroxaban comparé au dabigatran. Une observance totale était plus fréquente avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban et au dabigatran.

Une étude de cohorte rétrospective danoise (Gorst-Rasmussen 2015) a rapporté l'observance de 2.960 utilisateurs naïfs au dabigatran, qui poursuivait le dabigatran pendant 1 an. 76,8% des patients avaient une bonne observance (PDC > 80%). Le PDC total à 1 an était de 83,9%.

1.1.2.1.3.3 Taux de possession des médicaments

Le taux de possession des médicaments est défini comme la proportion de jours pendant lesquels le patient devrait être en possession des médicaments fournis, dans un laps de temps défini.

Une étude de cohorte rétrospective allemande (Beyer-Westendorf 2016) incluant 7.265 patients en première ligne, naïfs aux ACO, a rapporté l'observance au rivaroxaban et au dabigatran à 6 mois. Une bonne observance (MPR, medication possession ratio > 80%) était observée chez 61,4% des utilisateurs du rivaroxaban et 49,5% des utilisateurs de dabigatran. Une bonne observance était plus probable avec le rivaroxaban comparé au dabigatran.

1.1.2.2. Comment améliorer l'observance ?

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de méta-analyse étudiant spécifiquement des interventions visant à améliorer l'observance aux traitements anticoagulants. Il a retrouvé quelques méta-analyses au sujet d'interventions permettant d'améliorer le contrôle de l'anticoagulation lors de l'utilisation des AVK. Une meilleure observance peut résulter de telles interventions, bien que leur but primaire soit l'obtention de meilleurs résultats cliniques.

1.1.2.2.1. Interventions éducationnelles et comportementales

Une méta-analyse comparant une éducation supplémentaire aux soins usuels chez 545 patients avec une anticoagulation par AVK n'a pas trouvé de différence statistiquement significative du TTR entre les deux stratégies. (Wong 2013) (*GRADE C (très faible)*)



1.1.2.2.2. Contrôle sur les lieux de soins (POC) pour les AVK

Plusieurs méta-analyses ont étudié l'avantage du contrôle sur les lieux de soins (POC, point of care) à l'aide d'un dispositif portable de mesure de l'INR (sur base du sang capillaire).

Les stratégies possibles font appel à l'autocontrôle (le patient contrôle son INR et contacte son médecin pour un conseil sur la modification de la dose), à l'autogestion (le patient contrôle son INR et décide de la modification de la dose) ; au contrôle POC par le médecin (le médecin contrôle l'INR du patient qui reçoit immédiatement un conseil sur le changement de dose).

Il n'est pas totalement clair si l'autocontrôle ou l'autogestion améliorent le taux de mesures de l'INR dans la fourchette-cible ou le pourcentage de temps dans cette marge par rapport aux soins usuels. Une synthèse méthodique a trouvé 18 études rapportant ces résultats. Des améliorations statistiquement significatives n'ont été observées que dans moins de la moitié de ces études. (Heneghan 2016).

L'autocontrôle et l'autogestion réduisent le risque d'évènements thromboemboliques chez des patients sous anticoagulants, par comparaison aux soins usuels (Heneghan 2016; Sharma 2015a; Gailly 2009). (GRADE B)

L'autogestion réduit les taux de mortalité par comparaison aux soins usuels, l'autocontrôle ne résulte pas en une mortalité réduite de façon statistiquement significative (Heneghan 2016; Sharma 2015a; Gailly 2009). (GRADE B)

L'autocontrôle ou l'autogestion ne réduisent pas de façon statistiquement significative les hémorragies majeures par comparaison aux soins usuels (Heneghan 2016; Sharma 2015a; Gailly 2009). (GRADE B)

1.1.2.2.3. Anticoagulation gérée par le pharmacien

Une synthèse méthodique a trouvé 3 RCTs comparant l'anticoagulation gérée par les services d'un pharmacien aux soins médicaux de routine (Manzoor 2017). La qualité du contrôle de l'anticoagulation était meilleure dans le groupe géré par le pharmacien dans 2 des RCTs. Une extrapolation possible de ces constatations dans le contexte belge n'est pas claire.

1.2. Avis de l'expert (Rydant 2017) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1.2.1. Définition de l'observance

Avant de pouvoir répondre aux trois questions du jury, il est nécessaire de clarifier la définition de l'observance. En effet, plusieurs termes décrivent l'observance, tels que adhérence, « compliance », persistance, concordance, « patient compliance », etc. et sont bien souvent intervertis. L'absence d'utilisation d'une définition uniforme constitue un obstacle majeur pour la littérature scientifique sur l'observance, mais également pour le suivi et l'amélioration de l'observance. En outre, un certain nombre de termes importants reviennent sans cesse et doivent être parfaitement décrits pour pouvoir répondre à ces trois questions.

En vue de clarifier la différence entre les différents termes, l'expert fait référence au « projet ABC (Ascertaining Barriers to Compliance) » (Vrijens 2012). Ce projet est une initiative de la Commission européenne dont l'objectif est de formuler des recommandations factuelles en vue de veiller à l'amélioration de l'observance chez les citoyens européens et, par conséquent, à l'innocuité et à la

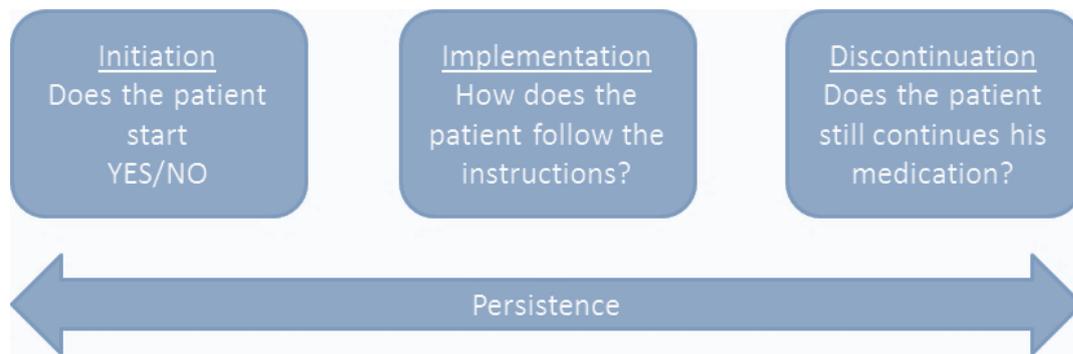


bonne utilisation de leurs médicaments. C'est dans ce cadre qu'a été élaborée la taxonomie ABC, qui permettra d'uniformiser différents termes souvent utilisés les uns pour les autres dans la littérature scientifique. En établissant clairement la distinction entre ces termes, une avancée importante est faite pour soutenir l'avenir de la recherche sur l'observance. Dans le cadre de cette taxonomie, l'observance est décrite en anglais comme « medication adherence » avec la définition suivante :

“The process by which patients take their medications as prescribed” (processus par lequel les patients prennent leurs médicaments conformément aux prescriptions)

Cette définition indique clairement que l'observance comporte plusieurs phases (initiation, implémentation et discontinuation) et qu'il s'agit d'un processus.

Figure 5. ABC Taxonomy : medication adherence



(Vrijens 2012)

1.2.1.1. Initiation

L'initiation a lieu lorsque le patient prend le médicament prescrit pour la première fois. Ce terme est généralement binaire (le patient commence à prendre le médicament dans un certain délai ou non). Il s'agit donc de la toute première étape du processus, lors de laquelle le patient commence la médication ou non.

1.2.1.2. Implémentation (implantation, mise en œuvre)

Ce terme indique la mesure dans laquelle la posologie réellement administrée au patient correspond à ce qui a été prescrit par le médecin, de l'initiation à la prise de la dernière dose. Il s'agit d'une description du comportement du patient au fil du temps.

1.2.1.3. Discontinuation (arrêt, abandon)

Il s'agit de l'arrêt de la médication, soit temporairement (pendant au moins 2 à 3 mois dans les études observationnelles, d'autres études parlent d'1 mois), soit définitivement. Elle peut être décidée par le patient ou par le médecin, mais la raison n'en est pas toujours claire.

1.2.1.4. Taux d'arrêt

Le pourcentage de patients qui arrêtent les anticoagulants oraux.



1.2.1.5. Persistance

Il s'agit de la période comprise entre le début du traitement (initiation) et l'arrêt du traitement (discontinuation). Après l'arrêt d'un traitement, une période complète de non-persistance peut s'ensuivre, après quoi la prescription du médicament s'arrête également.

1.2.2. Suivi et mesure de l'observance

Les prescripteurs identifieront rarement l'inobservance comme cause de l'échec d'un traitement. Ils ont tendance à intensifier le traitement ce qui a pour conséquence de rendre le traitement plus complexe et plus coûteux. Avant de commencer à parler d'amélioration de l'observance, les prestataires de soins de santé doivent disposer d'instruments de mesure permettant de détecter et de quantifier l'inobservance de manière objective et efficace. Ils doivent également pouvoir les partager efficacement avec d'autres prestataires de soins de santé.

1.2.2.1. Méthodes disponibles

Plusieurs méthodes validées sont disponibles pour mesurer ou estimer l'observance et peuvent être réparties en mesures subjectives, objectives et directes (Sabaté 2003). Les mesures subjectives se basent sur une évaluation subjective de l'utilisation des médicaments, soit par un professionnel de la santé, soit par une auto-évaluation du patient. En outre, il existe des mesures objectives comme l'analyse des bases de données des délivrances de médicaments et des prescriptions, et le monitoring électronique (*Medication Events Monitoring System, MEMS*). On utilise ces bases de données pour calculer deux pourcentages : le *pourcentage des journées couvertes (percentage of days covered, PDC)* et le *taux de possession des médicaments (medication possession ratio, MPR)*. Chacune des techniques décrites présente des avantages, mais également des limites.

1.2.2.1.1. (Auto-)Évaluation de la médication prise

Différentes méthodes sont disponibles et validées, comme le comptage des comprimés (*pill count*), l'entretien avec le patient, l'échelle de Morisky, le Medication Adherence Questionnaire (MAQ) ou la Medication Adherence Report Scale (MARS). Ces techniques sont les plus couramment utilisées, bien qu'elles présentent des biais et que les patients aient tendance à mieux s'évaluer qu'en réalité (Lam 2015, Velligan 2007). Les autres échelles ne donnent également qu'une indication de la perception du patient et ne peuvent donc pas être utilisées comme critère objectif.

1.2.2.1.2. Medication Events Monitoring Systems (MEMS)

Le monitoring électronique est une méthode objective qui offre une estimation précise de la façon dont le patient prend sa médication. Les MEMS permettent d'enregistrer le moment où le patient ouvre sa boîte ou son blister et donnent ainsi des informations quant aux moments où le patient prend sa médication.

1.2.2.1.3. Pourcentage des journées couvertes (percentage of days covered, PDC) et taux de possession des médicaments (medication possession ratio, MPR)

Le PDC indique le pourcentage du nombre de jours pendant lesquels le patient s'est fait prescrire des médicaments sur une période déterminée (par ex. le patient a reçu une prescription pendant 98



jours au cours des 100 derniers jours ~ 98 %). Le *taux de possession des médicaments (medication possession ratio, MPR)* indique la mesure dans laquelle le patient dispose physiquement de sa médication sur une période déterminée (par ex. le patient disposait en théorie de 80 DDD au cours des 100 derniers jours ~ 80 %).

Le PDC et le MPR sont des instruments de mesure reconnus. Il est admis que des taux de PDC ou de MPR >80% reflètent une bonne observance. Toutefois, un taux de 80% peut être interprété de différentes manières :

80 jours selon le schéma, 20 jours sans médication
40 jours de double dose, 20 jours sans médication
20 jours selon le schéma, 15 jours sans, 30 jours selon le schéma, 5 jours sans, 30 comprimés jetés, car le patient doit aller chez le médecin pour un contrôle.

1.2.2.1.4. Zone thérapeutique (Time Therapeutic Range - TTR)

Cette valeur est utilisée pour indiquer le pourcentage de temps pendant lequel le patient se trouve dans une valeur d'INR acceptable et est spécifique aux AVK. Si cette valeur n'est pas incluse dans des limites acceptables, cela peut indiquer une inobservance, mais il ne s'agit pas d'un critère absolu. Cette valeur d'INR peut en effet être influencée par d'autres facteurs (alimentation, interactions médicamenteuses, diarrhée, pharmacogénétique, etc.).

1.2.2.2. Quelle (s) méthode (s) choisir ?

Les méthodes à privilégier dépendent de la phase de l'observance :

1. **Initiation** : pour déterminer si un patient a été cherché et a commencé ou non sa médication, il convient de combiner la base de données des prescriptions à la base de données des délivrances de médicaments. C'est la seule façon de vérifier efficacement la mesure dans laquelle le patient a été chercher sa médication et quand.
2. **Implémentation (Implantation, mise en œuvre)** : il est préférable de vérifier l'implémentation par l'utilisation d'une combinaison de MEMS et de la base de données des délivrances de médicaments. Cela permet, par exemple, de contrôler le *percentage of days covered* (PDC) et le moment de la prise.
3. **Discontinuation (Arrêt, abandon)** : pour déterminer si un patient a arrêté ou non sa médication, il convient de combiner la base de données des prescriptions à la base de données des délivrances de médicaments. C'est la seule façon de vérifier efficacement la mesure dans laquelle le patient est allé chercher ses médicaments.

Ces mesures objectives (MEMS, PDC et MPR), mais également la combinaison de celles-ci, sont donc préférées aux mesures subjectives (Lam 2015, Vermeire 2001).

1.2.2.3. Le rôle du pharmacien

Tous les guides de pratique clinique (GPC) font référence au rôle que le pharmacien peut et doit jouer dans la détection de l'inobservance (Brown 2011). Il n'est pas seulement le prestataire de soins de santé formé le plus facilement accessible, il a également une **vision complète des médicaments délivrés**, même si la médication n'a pas été délivrée dans sa pharmacie, grâce au Dossier pharmaceutique partagé (DPP), sous réserve du consentement du patient, bien entendu. De plus, le



pharmacien peut détecter de façon proactive si le PDC et le MPR menacent de s'écarter des normes acceptées (Brown 2011) et peut en informer le médecin/patient.

Remarque du jury : L'expert a indiqué qu'il s'est uniquement concentré sur la tâche du pharmacien dans l'observance. Il va sans dire que l'infirmière, le médecin généraliste, l'aidant proche, le pharmacien hospitalier, le spécialiste, etc. ont également un rôle à jouer. Le jury pense à la communication électronique, à l'amélioration de l'éducation des patients et aux systèmes d'aide à la décision.

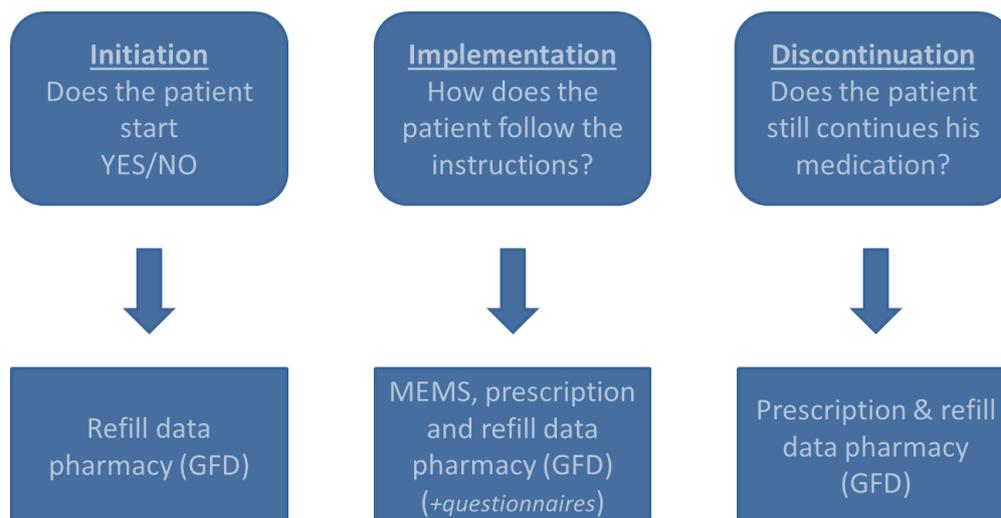
1.2.2.4. Conclusion

La méthode idéale est une mesure peu coûteuse, facile à utiliser et pratique, facile à réaliser, très fiable et qui tient compte des différentes phases de l'observance.

La sous-observance est généralement sous-estimée si des données objectives ne peuvent être utilisées. Des mesures électroniques objectives, combinées à des données sur les prescriptions et les médicaments, sont donc recommandées.

Le pharmacien joue un rôle crucial dans la détection de l'inobservance.

Figure 6. Measure and follow-up of adherence



GFD: Gedeeld Farmaceutische Dossier = DPP : Dossier pharmaceutique partagé (Vrijens 2012, Vrijens 2015)

1.2.3. Améliorer l'observance

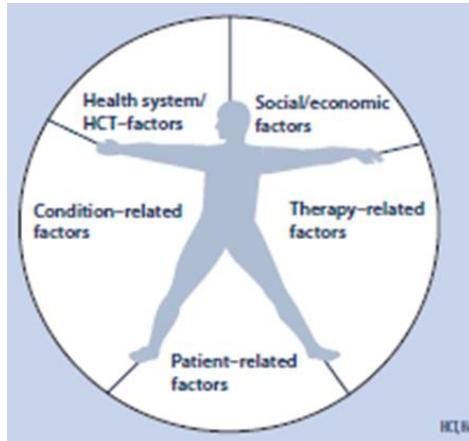
1.2.3.1. Causes de l'inobservance

Avant de pouvoir améliorer l'observance, il convient tout d'abord de connaître les causes de l'inobservance. On décrit en effet plus de sept cents (ou une combinaison de) causes différentes à un déficit d'observance, ventilées en cinq catégories (situation socio-économique, soins de santé et prestataires de soins de santé, maladie, traitement, patient) (Sabaté 2003, Harrison 2015). Il est également impossible de prévoir si un patient se conformera ou non au traitement. En d'autres termes, il n'y a pas d'« *approche universelle* » et chaque initiative a du sens si elle est mise en œuvre au bon moment par la bonne personne chez le bon patient.



Quelques exemples connus d'inobservance sont : peur des effets indésirables, informations insuffisantes pour évaluer l'importance du traitement, « oubli », effets indésirables (en l'occurrence, hémorragies ou dyspepsie), patient peu convaincu par le traitement, trop de médicaments.

Figure 7. Why are patients (non) adherent ?



> 700
different
reasons

(Sabaté 2003) (http://www.who.int/chronic_conditions/adherencereport/en)

1.2.3.2. Stratégie pour améliorer l'observance

Bien que plus de sept cents raisons différentes peuvent être cause d'inobservance, il convient d'élaborer localement une stratégie avec tous les prestataires de soins de santé en contact avec le patient (médecin généraliste, pharmacien, infirmier, spécialiste) (Sabaté 2003, Vrijens 2015).

Une bonne stratégie pour améliorer l'observance chez un patient individuel repose sur les points suivants :

1. Détection en temps opportun et définition de l'inobservance à l'aide de la taxonomie ABC
2. Quantification du problème à l'aide des MEMS et des bases de données sur les prescriptions/médications
3. Identification du motif de l'inobservance
4. Apport d'une solution adaptée
5. Évaluation et suivi

1.2.3.3. Mesures et recommandations pour améliorer l'observance

Lorsque l'on examine des mesures spécifiques, tous les GPC formulent également un certain nombre de recommandations sous-jacentes qui peuvent avoir un impact sur l'observance. On retrouve ces recommandations dans d'autres domaines thérapeutiques, notamment l'asthme et le diabète. Elles semblent logiques, mais ne sont pas encore suffisamment mises en œuvre.

1. Meilleure formation des prestataires de soins de santé ;
2. Meilleure collaboration multidisciplinaire et partage des données ;



3. Davantage d'implication du patient et de son entourage dans le traitement ;
4. Informer davantage, mieux et régulièrement le patient sur sa médication (connaissances sur le médicament, l'importance du médicament, que faire en cas de...) ;
5. Suivi de l'observance et feed-back au médecin/patient.

Sont également disponibles diverses interventions qui peuvent traduire ces GPC dans la pratique et soutenir les prestataires de soins de santé. Bien que toutes ces interventions n'aient pas encore fait leur preuve de manière significative, il semble irresponsable de ne pas les développer davantage, en collaboration avec les spécialistes, les médecins généralistes et les pharmaciens.

1.2.3.3.1. Entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM)

Une possibilité pour mieux informer le patient sur sa médication est la tenue d'un entretien de *counseling* à la pharmacie par un pharmacien formé. Ce service est ancré légalement sous le nom de BUM. Il est actuellement disponible pour les nouveaux patients asthmatiques, pour les patients asthmatiques dont l'asthme n'est pas suffisamment contrôlé et bientôt pour les patients (pré)diabétiques. Lors du BUM, divers aspects sont abordés, notamment l'information sur le médicament, ce qu'il faut faire dans une situation x et l'amélioration de l'observance. Bien qu'il existe des critères d'évaluation cliniques pour l'asthme et le diabète (meilleur contrôle de l'asthme, amélioration de la valeur HbA1c), la description de tels critères pour les anticoagulants oraux directs est difficile. Toutefois, le BUM est un service approprié en vue de mieux informer et sensibiliser le patient, ce que recommande chaque GPC.

1.2.3.3.2. Concertation médico-pharmaceutique (CMP)

Une meilleure collaboration entre le médecin généraliste et le pharmacien semble évidente, mais ce n'est pas toujours le cas dans la pratique. Une collaboration plus étroite entre ces prestataires de soins de santé peut avoir un effet positif sur l'usage sûr et rationnel de ces médicaments, et mener à un meilleur traitement. Dans cette CMP, on peut, par exemple, s'accorder sur le contrôle des doses (et des ajustements éventuels), mais aussi sur les interactions et la façon de réagir en cas d'hémorragies.

1.2.3.3.3. Schéma de médication et préparation de médication individuelle (PMI)

Pour les patients polymédiqués, un aperçu schématique de tous les médicaments (schéma de médication) peut s'avérer utile. Il permet de toujours offrir au patient et au prestataire de soins de santé une vue d'ensemble mise à jour de tous les médicaments, ainsi que de la raison pour laquelle le patient les prend. Cela peut donc contribuer à une meilleure prise de la médication. Outre un schéma de médication, la préparation de médication individuelle (PMI) peut également jouer un rôle chez les patients qui oublient régulièrement de prendre leurs médicaments. Avec une PMI, la médication est préparée par moment de prise pour une période d'une semaine.



1.2.3.3.4. Community Pharmacy Anticoagulation Management Service (CPAMS)

Bien que la TTR ne soit pas un critère absolu de l'observance, divers exemples (internationaux) de programmes présentent une amélioration significative de la TTR. Ces programmes se déroulent dans des cliniques (par ex. au Royaume-Uni) ou dans des pharmacies (Nouvelle-Zélande). (Harrison 2015)

1.2.4. Observations finales

L'observance pour les anticoagulants oraux est médiocre, induisant des risques potentiellement élevés d'hémorragies et d'événements thromboemboliques. Il s'agit d'une donnée complexe, multifactorielle, mais propre à chaque patient, pour laquelle il n'existe pas de solution miracle. Il est crucial d'identifier, de nommer, de quantifier, de corriger et de suivre l'inobservance.

L'inobservance est un problème que tous les prestataires de soins de santé doivent combattre dans un cadre multidisciplinaire, mais local. Des accords sur l'initiation d'une nouvelle médication, le suivi de l'observance et le feed-back au prescripteur doivent être conclus entre le médecin généraliste, le spécialiste et le pharmacien par le biais d'une concertation médico-pharmaceutique. Le pharmacien est mentionné dans chaque GPC comme une figure-clé, car il dispose d'un certain nombre d'avantages uniques : il est formé médicalement et pharmacologiquement, il a un contact étroit avec le patient et dispose d'un cadre légal pour guider le patient dans l'usage des médicaments et l'observance (~pharmacien de référence). Cela implique que des services pharmaceutiques au patient sont possibles :

- Détection et déclaration d'inobservance (MEMS, DPP, schéma de médication, données de délivrance)
- Détection des problèmes liés aux médicaments (déclaration d'interactions, double usage, effets indésirables)
- Éducation du patient à l'initiation d'une nouvelle médication (BUM)

Le point de départ pour choisir un traitement par anticoagulant approprié doit être « *le bon médicament pour le bon patient* ». Le patient doit donc être impliqué dans le choix du traitement (*décision partagée*), ce qui peut induire une meilleure observance. Les AOD remportent les faveurs des patients en raison de la facilité d'utilisation (schéma posologique plus facile, moins de prises de sang, pas de relais et moins d'interactions médicamenteuses/alimentaires) et bien que des schémas posologiques simples induisent une meilleure implémentation pour les maladies chroniques, il n'est pas certain que cela mène à une meilleure persistance.

Quand on fait passer des patients sous AVK à des AOD, il convient de toujours faire preuve d'une grande vigilance. Le patient, le médecin généraliste et le pharmacien doivent être informés du changement afin de bien guider le patient dans ce processus, de suivre l'observance du traitement par AOD et de fournir un feed-back.

1.3. Conclusion du jury

Bien qu'aucune réponse spécifique à cette question n'ait été donnée par le groupe bibliographique et les experts, le jury est parvenu à la conclusion suivante. Par souci de clarté, le jury a ventilé sa réponse en fonction de la personne à laquelle la recommandation est destinée.



1.3.1. Pour le patient

Quand le patient est impliqué dans le choix du traitement (décision partagée), cela peut induire une meilleure observance. Le jury vise en l'occurrence :

1. Renforcer l'information et l'implication du patient

Le médecin doit bien expliquer au patient et à son entourage les avantages et inconvénients d'un(e) absence de) traitement. Le prescripteur doit également expliquer son choix (AVK ou AOD) au patient, avec toutes les implications pratiques et les alternatives. Le patient peut ensuite décider de commencer un traitement ou non. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le patient doit être davantage, mieux et régulièrement informé sur sa médication : connaissances sur le médicament, sur l'importance du médicament, sur la maladie même, sur les interactions médicamenteuses, avec les aliments et les compléments (alimentaires), sur son utilisation et sur l'attitude à adopter en cas de maladie, d'opération, de chute ou d'accident, d'apparition d'effets indésirables, de sport, d'oubli de prise, etc.

  chaque contact, les avantages et inconvénients doivent être abordés et il convient de réexaminer si le « bénéfice net » est toujours d'actualité. C'est en fonction de cela que l'on peut envisager la poursuite, l'interruption ou l'arrêt du traitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury recommande d'impliquer davantage les patients dans l'évaluation des outils (type app ou autre) disponibles pour améliorer l'observance aux traitements. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

2. Participation

De même, en tant que prestataire de soins de santé, il est important de comprendre les préférences et la perception du patient (« patient preference »), car celles-ci peuvent différer de celles du prescripteur et avoir un impact sur l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Par ailleurs, il a été constaté dans le cas de plusieurs maladies chroniques que des schémas posologiques plus simples induisent une meilleure observance.

Si l'on opte pour un AOD parmi ceux dont les caractéristiques cliniques sont identiques, la facilité d'utilisation joue un rôle pour les patients et les divers aspects pratiques des différents AOD sont à prendre en considération :

- Une ou deux fois par jour
- Pendant ou en dehors des repas (le rivaroxaban pendant les repas)
- Comprimé/gélule pouvant être écrasé(e) (le dabigatran est le seul qui ne peut pas être écrasé)

La participation du patient dans ce choix peut accroître son observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

3. Un médecin généraliste et un pharmacien « fixes » (pharmacien de référence) sont une condition à ce traitement. Chaque prestataire de soins de santé dispose de compétences et d'outils propres qui sont complémentaires. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

1.3.2. Pour le prestataire de soins de santé

Les patients sous AOD doivent, malgré l'absence de monitoring revendiquée, faire l'objet d'un suivi attentif régulier, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique.   cause de la courte durée d'action des AOD, l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK.



- L'observance en cas de maladies chroniques est de plus en plus reconnue comme un élément essentiel d'un traitement. Une piètre observance peut même aggraver les résultats pour le patient par rapport à l'absence d'intervention. De plus, une observance réduite donne des résultats moindres pour la population traitée, ce qui induit davantage de dépenses en soins de santé. Par conséquent, à chaque contact, tout aide-soignant doit interroger le patient sur son observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

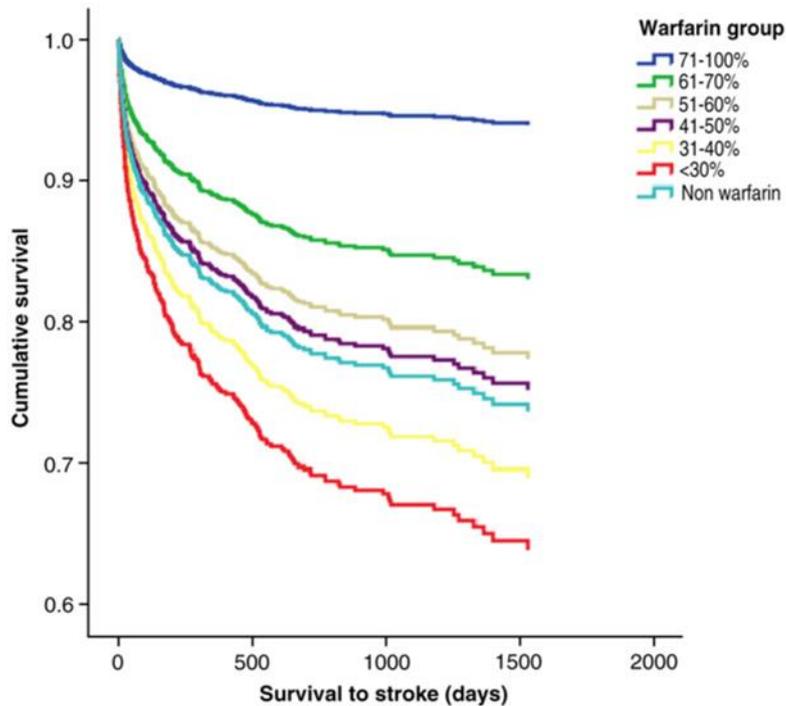


Fig. 1. Cox proportional hazards model for survival to post atrial-fibrillation stroke for patients at moderate or high risk of stroke $CHADS_2 \geq 2$ by level of warfarin control.

- À chaque contact, les avantages et inconvénients doivent être abordés et il convient de réexaminer si le « bénéfice net » est toujours d'actualité. C'est en fonction de cela que l'on peut envisager la poursuite, l'interruption ou l'arrêt du traitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Face à un échec thérapeutique, il convient de s'assurer, avant de modifier ou d'augmenter le traitement, que le patient est bien observant. Il est important de vérifier également l'absence d'interactions médicamenteuses et/ou alimentaires. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le patient doit être davantage, mieux et régulièrement informé sur sa médication : connaissances sur le médicament, l'importance du médicament, la maladie même, les interactions médicamenteuses, avec les aliments et les compléments (alimentaires), l'utilisation et que faire en cas de maladie, d'opération, de chute ou d'accident, d'apparition d'effets indésirables, de sport, etc. Une possibilité pour mieux informer le patient sur sa médication est la tenue d'un entretien de counseling à la pharmacie (comme l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) pour l'asthme) Il est important que tous les prestataires de soins répètent les (mêmes) informations. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Avec le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP), le pharmacien peut disposer d'une vue d'ensemble des médicaments délivrés aux patients, même si ceux-ci n'ont pas été délivrés dans son officine. Grâce au DPP, le pharmacien peut détecter les éventuels problèmes liés aux médicaments (interactions, double médication) et évaluer l'observance du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



- Meilleure collaboration multidisciplinaire et partage des données. L'inobservance est un problème auquel tous les prestataires de soins de santé doivent remédier ensemble. Une collaboration plus étroite entre ces prestataires de soins de santé peut avoir un effet positif sur l'usage sûr et rationnel de ces médicaments et mener à un meilleur traitement. Il est important de lancer des initiatives ou de mettre à profit les initiatives existantes qui améliorent la communication et l'échange d'informations entre les différents dispensateurs de soins. (*GRADE C, forte recommandation*)
- La concertation médico-pharmaceutique doit être stimulée. Des accords sur l'initiation d'une nouvelle médication, le suivi de l'observance et le feed-back au prescripteur doivent être conclus entre le médecin généraliste, le spécialiste et le pharmacien par le biais d'une concertation médico-pharmaceutique (CMP). (*GRADE C, forte recommandation*)
- Le patient, l'aidant proche, l'infirmier à domicile, le médecin généraliste et le pharmacien doivent être informés des changements apportés au traitement afin de bien pouvoir guider le patient dans ce processus, de suivre l'observance et de fournir un feed-back. Chaque prestataire de soins doit prêter une attention particulière aux différents schémas de médications, fréquemment en circulation, afin que le patient/l'aidant proche sache ce que le patient doit véritablement faire. L'objectif est d'avoir un schéma de médication uniforme, validé par le médecin généraliste et partagé par voie électronique.
- Outre un schéma de médication, la préparation de médication individuelle (PMI) peut également jouer un rôle chez les patients qui oublient régulièrement de prendre leurs médicaments. Avec une PMI, la médication est préparée par moments de prise pour une période d'une semaine. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Pour l'instant, trop peu d'attention est accordée à un suivi strict du traitement par AOD. Nous pensons à la courte demi-vie du médicament (ce qui augmente considérablement le besoin d'une observance stricte), aux interactions médicamenteuses, à la possibilité d'une insuffisance rénale. Un meilleur suivi spécifique en est indispensable. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

1.3.3. Pour la recherche

- L'absence d'utilisation de définitions uniformes constitue un obstacle majeur pour la littérature scientifique sur l'observance, mais également pour le suivi et l'amélioration de l'observance. La taxonomie développée par l'ABC project (Ascertaining Barriers to Compliance) à l'initiative de la Commission Européenne pourrait pour ce faire être utilisée. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Les prestataires de soins de santé doivent disposer d'instruments de mesure permettant de détecter et de quantifier objectivement et efficacement l'inobservance. Ni les guides de pratique ni la recherche bibliographique ne permettent de se prononcer sur la ou les méthodes à recommander pour suivre et mesurer l'observance. L'idéal est de combiner plusieurs méthodes pour obtenir un aperçu de l'observance thérapeutique du patient. Davantage de recherches sont recommandées. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury est d'avis que les AOD doivent également être inclus dans un trajet de soins transmuraux (pour un contrôle régulier (notamment de la fonction rénale)). Un protocole clair doit être élaboré pour accroître l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Même si l'on revendique qu'aucune mesure ne doit être prise pour les AOD, le jury suggère qu'il est possible à l'avenir que, dans des cas spécifiques, la mesure du « taux sanguin » puisse aider à accroître l'observance et l'efficacité du médicament, car la fenêtre thérapeutique (où les avantages sont supérieurs aux inconvénients) est inférieure à ce qui est suggéré. Davantage de recherches sont nécessaires pour démontrer l'amélioration éventuelle de l'observance par ce moyen. (*Avis d'expert, faible recommandation*)



1.3.4. Pour les autorités

- Il existe plusieurs man res de promouvoir l'observance. Pour le permettre, les autorités doivent faciliter davantage ces différents systèmes. Le jury pense en l'occurrence au remboursement du Point of Care (POC) et au contrôle de la qualité de celui-ci, à une rétribution pour l'amélioration de l'observance en pharmacie (comme l'entretien d'accompagnement de bon usage des médicaments (BUM) pour l'asthme), à un meilleur remboursement pour l'implémentation de l'observance par l'infirmière à domicile. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Il est nécessaire d'établir des protocoles clairs (par ex. un trajet de soins) pour améliorer l'observance, adaptés aux usages (ce qui existe déjà dans la région de soins), aux besoins (ce qui manque encore dans la région de soins) et aux possibilités (ce qui peut se faire dans la région de soins) dans la collaboration structur e locale entre tous les prestataires de soins des première et deuxième lignes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury recommande de renforcer la collaboration entre les dispensateurs de soins et de mettre en place un dossier patient centralisé contenant toutes les informations pertinentes et pouvant être partagées entre les différents soignants. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Il serait souhaitable que le Dossier Pharmaceutique Partagé (DPP) soit accessible à tous les médecins qui ont une relation thérapeutique avec le patient concerné. Il est également souhaitable que l'indication d'un médicament et la posologie soient communiquées au pharmacien par le médecin. L'échange de ces données doit se faire automatiquement. Le jury estime que les ressources électroniques actuelles doivent être utilisées et exploiti es au maximum (eHealth, Vidis, Sumehr, Vitalink, Dossier Pharmaceutique Partagé, ...). (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury est d'avis que des moyens doivent être investis pour le développement et l'implantation d'outils permettant de détecter les problèmes qui peuvent mettre en péril l'efficacité des traitements (par ex. programme de détection des interactions standardisé, programme d'analyse des données de délivrance pour le calcul de scores d'observance tels que le PDC ou le MPR) et permettant de favoriser l'observance. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



2. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quel est le choix préférentiel validé entre un AVK et un AOD (efficacité / sécurité / surveillance / observance / efficience) ? (question pour le jury 2)

2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

2.1.1.1. Choix du traitement initial : commencer par un AVK ou un AOD ?

Remarque de la part du groupe de recherche bibliographique : certains guides de pratique comparent des AVK ou AOD à l'aspirine / aux antiagrégants plaquettaires et à leurs associations, ce qui sort du cadre de cette revue.

Le tableau suivant résume les recommandations une fois que la nécessité d'une anticoagulation est établie. La méthode d'évaluation de ce besoin dépend des guides de pratique, des échelles de score (comme CHA₂DS₂-VASc par exemple) et des seuils que le guide de pratique utilise. Le processus de décision conduisant à l'instauration d'une anticoagulation sort du cadre de cette revue de la littérature.

Les trois premiers guides de pratique de ce tableau s'accordent à dire qu'un AOD est préférable comme premier traitement en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.

AHA/ACC/HRS 2014 accorde un niveau de preuve supérieur à sa recommandation d'utiliser de la warfarine après un AVC ou un AIT antérieur dans la FA non valvulaire (FANV), comparée à un niveau de preuve inférieur en faveur des AOD. La warfarine est également recommandée pour des patients présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale. Le dabigatran et le rivaroxaban ne sont pas recommandés et on recommande même d'éviter le dabigatran chez des patients atteints d'IRC.

NICE 2014 mentionne que le choix d'un traitement par ACO doit être discuté avec le patient. Par contre, un AOD est recommandé en cas de FANV et en présence de certains facteurs de risque.

**Tableau 8.** Choix d'un traitement par ACO

	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
AHA/ACC/HRS 2014 (LoE)	<p>Pour des patients atteints de FA avec des valves cardiaques mécaniques (I, B)</p> <p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou CHA₂DS₂VASc ≥ 2 (I, A)</p> <p>FANV et CHA₂DS₂VASc ≥ 2 et IRC terminale (IIb, B)</p>	<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou CHA₂DS₂VASc ≥ 2 (I, B)</p>	<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou CHA₂DS₂VASc ≥ 2 (I, B)</p> <p>Ne PAS utiliser chez un patient avec une valve cardiaque mécanique (III harm, B)</p> <p>Pas recommandé pour des patients avec une IRC terminale (III no benefit, C)</p>		<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou CHA₂DS₂VASc ≥ 2 (I, B)</p> <p>Pas recommandé pour des patients avec une IRC terminale (III no benefit, C)</p>
CCS 2016/2014/2012	<p>FA et valves cardiaques mécaniques, sténose mitrale d'origine rhumatismale, ou sténose mitrale modérée à sévère d'origine non rhumatismale (strong, mod quality)</p>	<p>Un AOD est préféré pour la FANV (strong, high QoE)</p> <p>Un AOD est également préféré en cas de coronaropathie + facteurs de risque (AVC, AIT, diabète, hypertension, insuffisance cardiaque) (conditional recommendation, low QoE)</p>			
ESC 2016	<p>FA chez des patients avec une sténose mitrale modérée à sévère (QoE: C) ou des valves cardiaques mécaniques (QoE: B)</p>	<p>Un AOD est préféré à un AVK chez des patients éligibles pour un AOD (IA)</p>			
NICE 2014		<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC ou d'AIT - ≥ 75 ans - hypertension - diabète - insuffisance cardiaque symptomatique 	<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique - fraction d'éjection du ventricule gauche < 40% - insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA ≥ 2) - ≥ 75 ans - ≥ 65 ans et coronaropathie, diabète ou hypertension 		<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC ou d'AIT - insuffisance cardiaque congestive - hypertension - ≥ 75 ans - diabète



2.1.1.2. Observance dans la fibrillation auriculaire

[Voir chapitre 1.1.1.1.](#)

2.1.2. Que disent les études ?

2.1.2.1. AOD versus AVK. Informations issues des RCT

2.1.2.1.1 Comparaison des populations des études sur les AOD

Tableau 9.

Étude	ARISTOTLE Granger 2011	RE-LY Connolly 2009	ENGAGE AF Giugliano 2013	ROCKET AF Patel 2011
Âge moyen	70	71	72	73
Score CHADS ₂	Score 1: 34%	Score 1: 32%	Score 1: 0	Score 1: 0
	Score 2: 35,8%	Score 2: 35,5%	Score 2-3: 77,5%	Score 2: 13%
	Score ≥3: 30,2%	Score ≥3: 32,5%	Score 4-6: 22,5%	Score 3: 44% Score 4: 29% Score 5: 13%
Usage préalable d'AVK	57%	50%	59%	62%
ClCr ≤50 mL/minute	16,6%	NR	19%	NR
AIT antérieur	19,5%	20%	28%	55%
Insuffisance cardiaque congestive	35,5%	32%	57%	62%
Hypertension	87,5%	79%	94%	91%
Diabète type 2	25%	23%	36%	40%

2.1.2.1.2. Apixaban 5 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Apixaban 2x 5 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

Bibliography: Granger 2011 ARISTOTLE CC 2012

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, l'apixaban 2 x 5 mg/jour a été comparé à la warfarine chez 18.207 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 70 ans, le CHADS₂ moyen de 2,1. Les patients avec un eDFG <25 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 1,8 année.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par la population étudiée : 34% des patients inclus avaient un score CHADS₂ = 1, un score inférieur à celui que la plupart des guides de pratique recommandent pour instaurer un traitement anticoagulant oral.

L'apixaban était non inférieur et supérieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 152 sujets par l'apixaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir un AVC supplémentaire (IC à 95% de 92 à 625).



(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

L'apixaban était associé à un taux plus faible de mortalité toutes causes confondues par rapport à la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 119 sujets par l'apixaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir un décès supplémentaire (IC à 95% de 64 à 6.345).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'apixaban entraînait moins d'hémorragies majeures que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 52 sujets par l'apixaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir 1 hémorragie majeure (IC à 95% de 41 à 81).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'apixaban a entraîné moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 107 sujets par l'apixaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne (IC à 95% de 83 à 149).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du taux d'hémorragies gastro-intestinales entre l'apixaban et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour les effets indésirables non hémorragiques.

2.1.2.1.3. Dabigatran 110 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Dabigatran 110 mg 2x/jour versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

Bibliography: Connolly 2009 RE-LY + revisions Connolly 2010, Hohnloser 2012, Connolly 2014
--

Cette RCT en ouvert, de non-infériorité, a comparé le dabigatran 110 mg 2x/jour au dabigatran 150 mg 2x/jour et à la warfarine (INR 2-3) chez 18.113 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 71 ans, le CHADS₂ moyen de 2,1. Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 2 ans.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par la population de l'étude : 32% des patients inclus avaient un score CHADS₂ = 1, un score inférieur à celui que la plupart des guides de pratique recommandent pour instaurer un traitement anticoagulant oral.

Le dessin non en aveugle de cette étude et certaines non concordances dans les résultats rapportés affectent également notre confiance en ces résultats.

Nous présentons ici les résultats de la comparaison du dabigatran 110 mg contre la warfarine.



Le dabigatran 110 mg était non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique. Le dabigatran n'était pas supérieur à la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en taux de mortalité entre le dabigatran 110 mg et la warfarine.

(GRADE B à C. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le dabigatran 110 mg a entraîné moins d'hémorragies majeures que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 73 sujets par le dabigatran 110 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie majeure supplémentaire (IC à 95% de 47 à 198).

(GRADE B à C. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le dabigatran 110 mg a entraîné moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 98 sujets par le dabigatran 110 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne supplémentaire (IC à 95% de 85 à 128).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en hémorragies gastro-intestinales entre le dabigatran 110 mg et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en infarctus du myocarde entre le dabigatran 110 mg et la warfarine. (Voir également le chapitre: 'Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde')

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il y avait plus de patients avec une dyspepsie avec le dabigatran 110 mg qu'avec la warfarine (11,8% contre 5,8% ; $p < 0,001$).

2.1.2.1.4. Dabigatran 150 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Dabigatran 150 mg 2x/jour versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

Bibliography: Connolly 2009 RE-LY + revisions Connolly 2010, Hohnloser 2012, Connolly 2014
--

Cette RCT en ouvert, de non-infériorité, a comparé le dabigatran 110 mg 2x/jour au dabigatran 150 mg 2x/jour et à la warfarine (INR 2-3) chez 18.113 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 71 ans, le CHADS₂ moyen de 2,1. Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 2 ans.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par la population de l'étude : 32% des patients inclus avaient un score CHADS₂ = 1, un score inférieur à celui que la plupart des guides de pratique recommandent pour instaurer un traitement anticoagulant oral.



Le dessin non en aveugle de cette étude et certaines inconsistances dans les résultats rapportés affectent également la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le groupe bibliographique présente ici les résultats de la comparaison du dabigatran 150 mg contre la warfarine.

Le dabigatran 150 mg était non inférieur et supérieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 84 sujets par le dabigatran 150 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir un AVC (IC à 95% de 61 à 153).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en taux de mortalité entre le dabigatran 150 mg et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en taux d'hémorragies majeures entre le dabigatran 150 mg et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le dabigatran 150 mg a entraîné moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 114 sujets par le dabigatran 150 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne supplémentaire (IC à 95% de 93 à 169).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le dabigatran 150 mg a entraîné un taux plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 102 sujets par le dabigatran 150 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour provoquer une hémorragie gastro-intestinale supplémentaire (IC à 95% de 258 à 55).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en infarctus du myocarde entre le dabigatran 150 mg et la warfarine. (Voir également le chapitre: 'Dabigatran et infarctus du myocarde')

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il y avait plus de patients avec une dyspepsie avec le dabigatran 150 mg qu'avec la warfarine (11,3% contre 5,8% ; $p < 0,001$).

2.1.2.1.5. Edoxaban 60 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Edoxaban 60 mg versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire
--

Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48
--



Cette RCT de non-infériorité en double aveugle a comparé l'édoxaban 60 mg à l'édoxaban 30 mg et à la warfarine (INR 2-3) chez 21.105 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 72 ans. 77,5% des participants présentaient un score CHADS₂ de 2 ou 3 (les autres participants avaient un score CHADS₂ <3). Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 2,8 années.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par le taux élevé d'abandons tout au long de l'étude (1/3 des participants) et les nombreuses analyses de différentes populations et durées de traitement. Une analyse en ITT a également été faite sur ces données.

Le groupe bibliographique présente ici les résultats de l'édoxaban 60 mg versus la warfarine.

L'édoxaban 60 mg était non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en taux de mortalité entre l'édoxaban 60 mg et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'édoxaban 60 mg entraînait moins d'hémorragies majeures que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 74 sujets par l'édoxaban 60 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie majeure supplémentaire (IC à 95% de 51 à 161).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'édoxaban 60 mg entraînait moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 109 sujets par l'édoxaban 60 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne supplémentaire (IC à 95% de 90 à 159).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

L'édoxaban 60 mg était associé à un taux plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales par rapport à la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 179 sujets par l'édoxaban 60 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour provoquer une hémorragie gastro-intestinale supplémentaire (IC à 95% de 2.033 à 82).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour les effets indésirables non hémorragiques.

2.1.2.1.6. Edoxaban 30 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Edoxaban 30 mg versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire
--

Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48
--



Cette RCT de non-infériorité en double aveugle a comparé l'édoxaban 60 mg à l'édoxaban 30 mg et à la warfarine (INR 2-3) chez 21.105 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 72 ans. 77,5% des participants présentaient un score CHADS₂ de 2 ou 3 (les autres participants avaient un score CHADS₂ <3). Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 2,8 années.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par le taux élevé d'abandons tout au long de l'étude (1/3 des participants) et les nombreuses analyses de différentes populations et durées de traitement.

Le groupe bibliographique présente ici les résultats de l'édoxaban 30 mg versus la warfarine.

L'édoxaban 30 mg était non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique. Cependant, la limite supérieure de la marge de non-infériorité est assez large.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

L'édoxaban 30 mg était associé à un taux de mortalité plus faible par rapport à la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 91 sujets par l'édoxaban 30 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir un décès supplémentaire (IC à 95% de 55 à 288).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'édoxaban 30 mg entraînait moins d'hémorragies majeures que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 28 sujets par l'édoxaban 30 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie majeure supplémentaire (IC à 95% de 25 à 33).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par l'édoxaban 30 mg entraînait moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 85 sujets par l'édoxaban 30 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne supplémentaire (IC à 95% de 90 à 159).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

L'édoxaban 30 mg était associé à un taux plus faible d'hémorragies gastro-intestinales par rapport à la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 122 sujets par l'édoxaban 30 mg plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie gastro-intestinale (IC à 95% de 87 à 239).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour les effets indésirables non hémorragiques.

2.1.2.1.7. Rivaroxaban 20 mg/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Rivaroxaban 20 mg/jour versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire
--

Bibliography: Patel 2011 (ROCKET AF trial)
--



Cette RCT de non-infériorité en double aveugle a comparé le rivaroxaban 20 mg à la warfarine (INR 2-3) chez 14.264 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. L'âge moyen était de 73 ans, le score CHADS₂ moyen de 3,5 (100% des patients avaient un score CHADS₂ ≥2). Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. Le suivi médian était de 707 jours.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par le faible taux de TTR dans le groupe sous warfarine et par des notifications qu'un dispositif point of care (POC, sur les lieux de soins) défectueux a été utilisé dans le groupe warfarine de l'étude (Cohen 2016).

Le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en taux de mortalité entre le rivaroxaban et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes entre le rivaroxaban et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en hémorragies majeures entre le rivaroxaban et la warfarine.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le rivaroxaban entraînait moins d'hémorragies intracrâniennes que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 250 sujets par le rivaroxaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour prévenir une hémorragie intracrânienne (IC à 95% de 135 à 1.021).

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par le rivaroxaban entraînait plus d'hémorragies gastro-intestinales que le traitement par la warfarine.

Dans une population similaire, il faudrait traiter environ 51 sujets par le rivaroxaban plutôt que par la warfarine pendant 2 ans pour provoquer une hémorragie gastro-intestinale supplémentaire.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les effets indésirables non hémorragiques.

Une étude plus petite, comparant le rivaroxaban 15 mg/jour chez 1.280 patients japonais (Hori 2012) a trouvé que le rivaroxaban 15 mg était non inférieur à la warfarine pour les critères de jugement de sécurité d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes (HR = 1,11 ; IC à 95% de 0,87 à 1,42). La marge de non-infériorité choisie était cependant large.



2.1.2.2. AOD versus AVK. Informations issues des méta-analyses

Plusieurs méta-analyses comparant l'efficacité et la sécurité des AOD et de la warfarine ont été effectuées par sommation de l'étude avec les AOD individuels. Les résultats varient légèrement selon les critères d'inclusion (avec ou sans ximélagatran, avec ou sans l'étude 'J-rocket AF', distinction entre les doses élevées ou faibles...) (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

Dans de nombreuses comparaisons atteignant la signification statistique, l'intervalle de confiance à 95% des résultats (risque relatif) est très proche de 1 (indiquant l'absence de différence). Ce qui signifie que la pertinence clinique des différences observées pourrait être faible.

Pour certaines comparaisons (hémorragies majeures par exemple), une hétérogénéité statistique importante est observée. Ce qui peut refléter une différence en effet du traitement par les médicaments, ou une différence dans les populations incluses dans les études.

2.1.2.2.1. AVC/embolie systémique (ES)

Pour l'AVC/embolie systémique, les AOD considérés comme groupe ont entraîné un risque réduit d'AVC/embolie systémique par rapport à la warfarine. (Jia 2014, Providencia 2014).

La différence restait statistiquement significative en considérant uniquement les bras de traitement 'dose élevée' (excluant les groupes de traitement dabigatran 110 mg et édoxaban 30 mg) (Ruff 2014a, Jia 2014).

La sommation de tous les inhibiteurs du Facteur Xa a également révélé une réduction statistiquement significative du risque d'AVC par comparaison à la warfarine.

Le risque réduit du total des AVC/ES avec les AOD était essentiellement lié au risque plus faible d'AVC hémorragique avec les AOD. Aucune différence statistiquement significative du risque d'AVC ischémique n'a été observée (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

La sommation des doses plus faibles de dabigatran et d'édoxaban et leur comparaison avec la warfarine n'a pas révélé de différence statistiquement significative en risque d'AVC/ES. Cette constatation était également liée au risque réduit d'AVC hémorragique avec les AOD à faible dose ; le risque d'AVC ischémique était accru avec les AOD à faible dose (dabigatran/édoxaban) par rapport à la warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014).

2.1.2.2.2. Mortalité

Dans toutes les méta-analyses, le traitement avec les AOD résultait en un taux de mortalité plus faible par rapport à la warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).

2.1.2.2.3. Hémorragies majeures

Pour les hémorragies majeures, les AOD considérés comme groupe provoquaient moins d'hémorragies majeures que la warfarine (Providencia 2014).

En sommant uniquement les posologies à 'dose élevée', le taux réduit d'hémorragies majeures avec les AOD n'atteignait qu'une signification statistique limite (Ruff 2014a, Jia 2014).

La sommation des groupes de traitement 'faible dose' (dabigatran/édoxaban) n'entraînait pas de différence statistiquement significative en hémorragies majeures par comparaison à la warfarine (Ruff 2014a, Jia 2014).

La sommation de tous les inhibiteurs du Facteur Xa n'a pas révélé de différence statistiquement significative en hémorragies majeures par comparaison à la warfarine (Providencia 2014).

Le risque réduit d'hémorragies majeures avec les AOD était influencé par un risque plus faible d'hémorragie intracrânienne avec les AOD (Ruff 2014a, Jia 2014, Providencia 2014).



2.1.2.2.4. Hémorragies gastro-intestinales

Aucune différence statistiquement significative des hémorragies gastro-intestinales n'a été observée lors de la comparaison de tous les AOD à la warfarine.

En ne considérant que les posologies à 'dose élevée', le risque d'hémorragies gastro-intestinales était plus élevé avec les AOD.

Lors de la sommation des groupes de traitement recevant une dose faible d'AOD (dabigatran/édoxaban), les différences en taux d'hémorragies gastro-intestinales n'atteignaient pas la signification statistique.

2.1.2.2.5. Infarctus du myocarde

Aucune différence statistiquement significative des taux d'infarctus du myocarde n'a été observée lors de la comparaison de tous les AOD à la warfarine. Les résultats étaient similaires si l'on considérait uniquement les groupes sous traitement à dose élevée ou uniquement les inhibiteurs du Facteur Xa. Lors de la sommation des groupes sous faible dose (dabigatran/édoxaban), un taux plus élevé d'infarctus du myocarde a été observé avec les AOD.

2.1.2.3. Les AOD chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire est une affection chronique. Les anticoagulants en prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique seront souvent pris 'à vie' ou jusqu'à un âge très avancé. Il importe dès lors d'étudier l'efficacité et la sécurité des anticoagulants dans les groupes plus âgés. Les modifications physiologiques propres au vieillissement, les comorbidités, le déclin de la fonction rénale, la fragilité... chacun de ces facteurs peut influencer l'efficacité et la sécurité des anticoagulants et modifier l'équilibre risque/bénéfice.

Dans ce chapitre, le groupe bibliographique examinera de plus près l'information disponible sur l'utilisation des AOD chez des patients âgés (spécifiquement chez les patients ≥ 75 ans) avec une fibrillation auriculaire non valvulaire. Le chapitre suivant se focalisera sur l'emploi des AOD chez des patients à fonction rénale altérée.

Le groupe bibliographique recommande de comparer l'information dans ce chapitre au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque AOD.

2.1.2.3.1. Informations issues des RCTs

Dans toutes les RCTs, les taux d'AVC, d'hémorragies majeures et de mortalité étaient plus élevés dans les groupes plus âgés.

2.1.2.3.1.1. Apixaban

L'étude ARISTOTLE (Granger 2011) a comparé l'apixaban 5 mg 2x/jour à la warfarine (INR 2-3). Dans cette étude, les participants avec 2 ou plus facteurs de risque d'hémorragie majeure (>80 ans, créatinine sérique $>1,5$ mg/dL ou <60 kg) ont reçu une dose réduite d'apixaban : 2,5 mg 2x/jour.

5.678 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée pour trois groupes d'âge (<65 ans, 65 à 75 ans, ≥ 75 ans) a été effectuée (Granger 2011 et Halvorsen 2014).



Les résultats de la comparaison de l'apixaban et de la warfarine dans les différents groupes d'âge concordent avec les résultats globaux. Dans les deux groupes les plus âgés, l'apixaban était associé à des taux réduits d'AVC et d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine ; il n'y avait pas de différence statistiquement significative chez les participants de moins de 65 ans (peut-être en raison du manque de puissance). Aucune différence statistiquement significative entre les groupes d'âge n'a été retrouvée.

2.1.2.3.1.2. Dabigatran

L'étude RE-LY (Connolly 2009) a comparé le dabigatran 110 mg 2x/jour au dabigatran 150 mg 2x/jour et à la warfarine (INR 2-3).

Des analyses en sous-groupes post hoc pour des groupes d'âge différents ont été effectuées (<75 ans contre ≥75 ans ; >65 ans contre 65 à 75 ans contre ≥75 ans ; >75 ans contre 75 à 79 ans contre 80 à 85 ans contre ≥85 ans). (Eikelboom 2011 et Lauw 2017). 7.258 participants avaient 75 ans ou plus.

Pour le dabigatran 110 mg 2x/jour comparé à la warfarine, les résultats étaient les suivants :

- Pour l'AVC/embolie systémique chez les participants de moins de 75 ans, et de 75 ans ou plus, les résultats concordent avec les résultats globaux de l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'effet du traitement entre les deux groupes d'âge pour l'AVC/embolie systémique (Eikelboom 2011)
- Pour les hémorragies majeures, les groupes plus jeunes (<75 ans) présentaient des taux réduits avec le dabigatran 110 mg comparé à la warfarine, alors que des taux similaires étaient observés chez les participants de 75 ans ou plus. La différence entre les deux groupes d'âge était statistiquement significative (Eikelboom 2011).

Les résultats suivants ont été observés pour le dabigatran 150 mg 2x/jour comparé à la warfarine :

- Pour l'AVC/embolie systémique chez les participants de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus, les résultats concordent avec les résultats globaux de l'étude. Dans les deux groupes d'âge, le dabigatran 150 mg était associé à des taux réduits d'AVC/embolie systémique comparé à la warfarine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes.
- Pour les hémorragies majeures, avec le dabigatran 150 mg, des taux réduits d'hémorragies majeures ont été observés dans les groupes d'âge plus jeunes (<75 ans), alors que des taux similaires étaient observés chez les patients de 75 ans ou plus (Eikelboom 2011). Lorsque l'on distingue plusieurs segments d'âge parmi les patients de 75 ans ou plus, des taux similaires (75 à 79 ans) ou même plus élevés (80 à 85 ans) d'hémorragies majeures ont été observés avec le dabigatran 150 mg comparé à la warfarine. La différence entre les différents groupes d'âge était statistiquement significative (Lauw 2017).

2.1.2.3.1.3. Édoxaban

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013), l'édoxaban 60 mg/jour a été comparé à l'édoxaban 30 mg/jour et à la warfarine (INR 2-3).

Dans cette étude, 25,3% des participants ont reçu une dose réduite (édoxaban 30 mg/jour au lieu de 60 mg/jour ou 15 mg/jour au lieu de 30 mg/jour) si le débit de filtration glomérulaire estimé était de 30 à 50 mL/minute, s'ils pesaient ≤60 kg ou en cas d'utilisation simultanée de vérapamil, de quinidine ou de dronédarone.

8.474 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes préséparée pour trois groupes d'âge (<65 ans, 65 à 75 ans, 75 ans ou plus) a été effectuée (Giugliano 2013 et Kato 2016).

Les résultats de la comparaison de l'édoxaban et de la warfarine dans les différents groupes d'âge concordent avec les résultats globaux de l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement



significative entre les groupes d'âge pour l'AVC/embolie systémique ni pour le risque d'hémorragies majeures.

Il n'est pas apparu d'effet dépendant de l'âge sur l'AVC/embolie systémique ou le risque d'hémorragies majeures comparé à la warfarine, si l'édoxaban 60 mg et l'édoxaban 30 mg étaient analysés séparément ou ensemble.

2.1.2.3.1.4. Rivaroxaban

L'étude ROCKET AF (Patel 2011) a comparé le rivaroxaban 20 mg/jour à la warfarine (INR 2-3). La réduction de la dose de rivaroxaban à 15 mg/jour était imposée pour des patients avec une clairance de la créatinine entre 30 et 49 mL/minute.

6.229 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes préséparée a été effectuée pour 2 groupes d'âge (<75 ans, 75 ans ou plus) (Halperin 2014).

Les résultats de la comparaison du rivaroxaban à la warfarine dans les différents groupes d'âge concordent avec les résultats globaux de l'étude. Dans les deux groupes d'âge, aucune différence statistiquement significative pour l'AVC/embolie systémique ou pour une hémorragie majeure n'a été observée entre le rivaroxaban et la warfarine. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge n'a été observée.

2.1.2.3.2. Informations issues des méta-analyses

2.1.2.3.2.1. AVC/embolie systémique

Une méta-analyse de patients de 75 ans ou plus, qui somme 4 essais pivot comparant les AOD aux AVK dans la fibrillation auriculaire, a révélé un risque réduit d'AVC/embolie systémique avec les AOD comparés aux AVK.

En considérant uniquement le dabigatran et l'édoxaban à faible dose, la différence n'était pas statistiquement significative (Sadlon 2016).

Une analyse en sous-groupes comparant les AOD aux AVK dans les groupes d'âge de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus, n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour l'efficacité du traitement entre les deux groupes d'âge (Ruff 2014a).

2.1.2.3.2.2. Hémorragies

Dans une méta-analyse de patients de 75 ans ou plus, aucune différence statistiquement significative du risque d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes n'a été retrouvée lors de la comparaison des 4 AOD aux AVK, en considérant uniquement les bras de traitement à dose élevée pour le dabigatran et l'édoxaban (Sadlon 2016).

Lors de la sommation des bras de traitement à faible dose de dabigatran et d'édoxaban avec l'apixaban et le rivaroxaban, un taux réduit d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes est observé avec les AOD comparés aux AVK (Sadlon 2016).

Une hétérogénéité considérable a été retrouvée dans les deux analyses, qui n'a pas pu être expliquée par plusieurs analyses de sensibilité. Une différence de population dans les études incluses (différents niveaux de risques hémorragiques) ou une différence d'efficacité du traitement entre les AOD pourrait être la cause de cette hétérogénéité (Sadlon 2016, Sharma 2015b).

Une analyse en sous-groupes comparant les AOD aux AVK dans le groupe d'âge de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes d'âge dans l'effet du traitement pour les hémorragies majeures (Ruff 2014a).



2.1.2.4. Les AOD chez les patients avec une fonction rénale altérée et une fibrillation auriculaire

Dans ce chapitre, le groupe bibliographique examinera les données disponibles sur les AOD chez des patients présentant une fonction rénale altérée. En effet, certains patients avec une FA peuvent présenter une fonction rénale altérée dès l'instauration du traitement par les ACO, d'autres peuvent la développer avec l'âge. Dans les deux cas, il importe d'évaluer le rapport bénéfice/risque des AOD comparés à la warfarine.

2.1.2.4.1. Informations issues des RCTs : analyses selon la fonction rénale initiale

Dans l'ensemble, les patients avec un eDFG plus réduit avaient des taux plus élevés d'AVC et d'hémorragies majeures.

2.1.2.4.1.1. Apixaban

L'étude ARISTOTLE (Granger 2011) a comparé l'apixaban 5 mg 2x/jour à la warfarine (INR 2-3). Dans cette étude, les participants avec au moins 2 facteurs de risque d'hémorragie majeure (>80 ans, créatinine sérique >1,5 mg/dL ou <60 kg) ont reçu une dose réduite d'apixaban de 2,5 mg 2x/jour. 3.017 participants avaient un eDFG ≤ 50 mL/minute. Les patients avec un eDFG <25 mL/minute étaient exclus de l'étude.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale (Cockcroft-Gault) a été effectuée (>80 mL/minute contre 50 à 80 mL/minute contre ≤ 50 mL/minute) (Granger 2011 et Hohnloser 2012b).

Les résultats étaient les suivants.

- Pour l'AVC/embolie systémique, l'effet de l'apixaban concordait avec les résultats globaux de l'étude et il n'y avait pas de différence entre les groupes présentant divers degrés d'insuffisance rénale.
- Pour les hémorragies majeures, les résultats n'étaient pas uniformes dans tous les sous-groupes : l'apixaban était associé à des taux réduits d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine, mais la différence était plus marquée dans les eDFG plus réduits (eDFG ≤ 50 mL/minute) et n'était pas significative avec un eDFG >80 mL/minute. La différence entre les sous-groupes était statistiquement significative.

Des résultats similaires ont été trouvés lorsque l'eDFG était calculé conformément à la 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' (CKD-EPI).

2.1.2.4.1.2. Dabigatran

L'étude RE-LY (Connolly 2009) a comparé le dabigatran 110 mg 2x/jour au dabigatran 150 mg 2x/jour et à la warfarine (INR 2-3). 3.554 participants avaient un eDFG ≤ 50 mL/minute. Les patients avec un eDFG <30 mL/minute étaient exclus de l'étude.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale (Cockcroft-Gault) a été effectuée (≥ 80 mL/minute contre 50 à 79 mL/minute contre ≤ 50 mL/minute) (Hijazi 2014).

Les résultats étaient les suivants pour le dabigatran 110 mg 2x/jour comparés à la warfarine :

- Pour l'AVC/embolie systémique, les résultats entre les différents sous-groupes concordait avec les résultats globaux de l'essai et il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre les groupes présentant divers degrés d'insuffisance rénale.



- Pour les hémorragies majeures, les résultats n'étaient pas uniformes dans tous les sous-groupes : le dabigatran 110 mg était associé à un taux réduit d'hémorragies par comparaison à la warfarine chez des patients avec un eDFG de 50 à 79 et un eDFG ≥ 80 mL/minute, alors qu'aucune différence n'était observée chez des patients avec un eDFG < 50 mL.

La différence en effet du traitement entre les sous-groupes n'était pas statistiquement significative lorsque l'eDFG était calculé selon Cockcroft-Gault, mais statistiquement significatif lorsqu'il était calculé avec CKD-EPI et MDRD.

Les résultats étaient les suivants pour le dabigatran 150 mg 2x/jour comparés à la warfarine.

- Pour l'AVC/embolie systémique, les résultats entre les différents sous-groupes concordaient avec les résultats globaux de l'essai.

- Pour les hémorragies majeures, les résultats n'étaient pas concordants. Calculée à l'aide de Cockcroft-Gault, la fonction rénale ne semblait pas avoir d'impact sur l'effet du traitement par le dabigatran 150 mg comparé à la warfarine. Par contre, lorsque l'eDFG était calculé à l'aide de CKD-EPI ou de MDRD, une différence statistiquement significative entre les deux groupes était observée : le dabigatran 150 mg était associé à un taux réduit d'hémorragies comparé à la warfarine chez des patients avec un eDFG ≥ 80 mL/minute, ce qui n'était pas le cas avec les deux autres groupes.

2.1.2.4.1.3. Édoxaban

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013) a comparé l'édoxaban 60 mg/jour (groupe de traitement à dose élevée) à l'édoxaban 30 mg/jour (groupe de traitement à faible dose) et à la warfarine (INR 2-3). 25,3% des participants ont reçu une dose réduite (édoxaban 30 mg/jour au lieu de 60 mg/jour dans le groupe de traitement à dose élevée ou 15 mg/jour au lieu de 30 mg/jour dans le groupe de traitement à faible dose) si l'eDFG était de 30 à 50 mL/minute, s'ils pesaient ≤ 60 kg ou en cas d'utilisation simultanée de vérapamil, de quinidine ou de dronédarone.

2.740 participants avaient un eDFG ≤ 50 mL/minute. Les patients avec un eDFG < 30 mL/minute étaient exclus de l'étude.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale (Cockcroft-Gault) a été effectuée dans le groupe de traitement à dose élevée d'édoxaban (60 mg ou réduit à 30 mg en cas d'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessus). Les sous-groupes étaient > 50 mL/minute contre ≤ 50 mL/minute (Bohula 2016).

Les résultats étaient les suivants :

- Pour l'AVC/embolie systémique, les résultats de la comparaison de l'édoxaban à la warfarine selon la fonction rénale initiale concordaient avec les résultats globaux de l'étude : dans les deux sous-groupes, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'édoxaban à dose élevée et la warfarine et il n'y avait pas de différence entre les groupes présentant divers degrés d'insuffisance rénale.

- Les taux d'hémorragies majeures étaient plus faibles avec l'édoxaban à dose élevée comparé à la warfarine dans les deux sous-groupes. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les sous-groupes.

2.1.2.4.1.4. Rivaroxaban

L'étude ROCKET AF (Patel 2011) a comparé le rivaroxaban 20 mg/jour à la warfarine (INR 2-3). Une réduction de la dose de rivaroxaban à 15 mg/jour a été effectuée chez 2.950 patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/minute.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale a été effectuée (eDFG 30 à 49 mL/minute contre eDFG ≥ 50 mL/minute) (Fox 2011).

Les résultats de la comparaison du rivaroxaban à la warfarine dans les groupes présentant divers degrés d'insuffisance rénale concernant l'AVC/embolie systémique et les hémorragies majeures concordaient avec les résultats globaux de l'étude et il n'y avait pas de différence entre les groupes.



2.1.2.4.2. Informations issues des RCTs : modification de la fonction rénale en cours d'étude

Pour deux des études majeures sur les AOD (apixaban, rivaroxaban), le groupe bibliographique a retrouvé une analyse en sous-groupes post hoc examinant la détérioration de la fonction rénale (par rapport à stable) dans le temps. Elle a comparé l'effet thérapeutique des AOD versus la warfarine chez des patients ayant présenté une détérioration de la fonction rénale de >20% de la CICr au cours de l'étude par rapport aux patients dont la fonction rénale était restée stable.

Les résultats chez les patients avec une dégradation de la fonction rénale au cours du temps concordaient avec les résultats globaux de l'étude et il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes (Bohm 2014, Fordyce 2016).

L'évolution dans le temps de la fonction rénale (ainsi que l'influence éventuelle des ACO sur le déclin de la fonction rénale) a été comparée entre les patients sous AOD et les patients sous warfarine dans 3 essais (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) (Hijazi 2016, Bohm 2014, Fordyce 2016).

Dans toutes les études avec le dabigatran et le rivaroxaban, les patients prenant de la warfarine présentaient une détérioration faible mais plus prononcée de façon statistiquement significative de la fonction rénale par rapport aux patients prenant des AOD (différence absolue d'1 mL/minute) (Bohm 2014, Fordyce 2016). L'étude avec l'apixaban ne mentionne pas de chiffres mais des différences en déclin de la fonction rénale ont été qualifiées de petites et éventuellement affectées par des facteurs confondants (Hijazi 2016).

Comme il s'agit chaque fois d'analyses post hoc, reposant sur des données observationnelles provenant des études, avec une perte totale de randomisation et de causalité, des recherches plus poussées s'imposent pour avancer une quelconque affirmation ferme.

2.1.2.4.3. Informations issues des méta-analyses

2.1.2.4.3.1. AVC/embolie systémique

Une méta-analyse comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA, en fonction de différents niveaux de clairance de la créatinine, n'a pas trouvé de preuves de différence d'efficacité du traitement pour l'AVC/embolie systémique entre les différents sous-groupes (Ruff 2014a).

2.1.2.4.3.2. Hémorragies

Une méta-analyse comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA et une clairance de la créatinine estimée (eDFG) de 50 à 80 mL/minute ou <50 mL/minute a rapporté un risque réduit d'AVC hémorragique avec les AOD dans les deux sous-groupes (Racchah 2016). Ceci concorde avec les résultats globaux de l'étude.

Pour les hémorragies majeures, un risque réduit a été observé avec les AOD chez les patients avec un eDFG de 50 à 80 mL/minute, par rapport aux AVK. Pour les patients avec un eDFG <50 mL/minute, la différence entre les AOD et les AVK n'était pas statistiquement significative et une hétérogénéité considérable a été observée (Racchah 2016). Une autre méta-analyse, comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA, selon différents niveaux de clairance de la créatinine, n'a pas trouvé de preuves de différence en effet du traitement pour l'AVC/embolie systémique ou les hémorragies majeures entre les différents sous-groupes (Ruff 2014a).



2.1.2.5. Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde

L'attention a été attirée sur une augmentation possible du risque d'infarctus du myocarde suite à l'usage du dabigatran (comparé à la warfarine). Dans ce chapitre nous examinons la littérature sur certains des aspects de cette question.

Note : pour l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban cette augmentation du risque n'a pas été observée.

2.1.2.5.1. RCTs

Tableau 10.

RE-LY dabigatran 150 versus warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p><u>Original article</u> Dabigatran 150 mg: 89/6076; 0,74%/year Warfarin: 63/6022; 0,53%/year RR 1,38 (95%CI 1,00-1,91) SS more MI in dabigatran group p = 0,048 NNH (2 years): 238 (95%CI ∞ to 104)</p> <p><u>After revision (Hohnloser 2012)- total MI</u> Dabigatran 150 mg: 97/6067 0,81%/year Warfarin: 75/6022 ; 0,64%/year RR 1,27 (95%CI 0,94–1,71) NS p = 0,12</p>

Dans la publication initiale de l'essai RE-LY (qui comparait le dabigatran à la warfarine pour la FA non-valvulaire) un taux d'infarctus du myocarde plus élevé avait été détecté avec le dabigatran 150 mg (RR 1,38 ; IC95% 1,00 – 1,75) comparé à la warfarine. Par après, une révision de ces données a été publiée : suite à l'ajout de certains infarctus du myocarde qui n'avaient pas été répertoriés en première analyse (infarctus du myocarde asymptomatique (« silencieux ») et infarctus du myocarde avéré), la différence entre le dabigatran 150 mg et la warfarine n'était plus statistiquement significative (RR 1,27 IC95% : 0,94 – 1,71).

Si nous observons le risque absolu dans les données initiales, le dabigatran 150 mg était associé à une augmentation du risque de 0,21% par patient par année comparé à la warfarine. Dans ce cas 238 patients similaires devraient être traités pendant 2 ans pour causer 1 infarctus du myocarde supplémentaire comparé à la warfarine (IC 95% ∞ à 104).

Tableau 11.

RE-LY dabigatran 110 versus warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p><u>Original article</u> Dabigatran 110 mg: 86/6015; 0,82%/year Warfarin: 63/6022 0,53%/year RR 1,35 (95%CI 0,98–1,87) p=0,07</p> <p><u>After revision (Hohnloser 2012)- total MI</u> Dabigatran 110 mg: n=98/6015 0,82%/year Warfarin: 75/6022 ; 0,64%/year RR 1,29 (95%CI 0,96–1,75) p=0,09</p>



En ce qui concerne le dabigatran 110 mg, la différence entre le taux d'infarctus du myocarde sous dabigatran et sous warfarine n'était pas statistiquement significative, aussi bien dans les données initiales que dans les données révisées.

Tableau 12.

RE-MEDY dabigatran 150 versus warfarin after at least 3 months of continuous anticoagulation	
Acute coronary syndrome:	Dabigatran: 13/1430 (0,9%) Warfarin: 3/1426 (0,2%) p= 0,02 in favour of warfarin NNH (1 year)= 143

Dans l'étude RE-MEDY, qui comparait le dabigatran à la warfarine dans le traitement prolongé des TEV (après au moins 3 mois de dabigatran), une augmentation du taux de syndromes coronariens a été observée avec le dabigatran (0,9% versus 0,2%; p=0,02).

Tableau 13.

RE-COVER I and II dabigatran 150 versus warfarin in VTE	
Acute coronary syndrome	Dabigatran:9/2553; 0,4% Warfarin:5/2554; 0,2% NS

Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre le dabigatran et la warfarine dans les études RE-COVER I et RE-COVER II, qui comparaient le dabigatran à la warfarine dans le traitement des TEV.

2.1.2.5.2. Méta-analyses

La firme produisant le dabigatran a effectué une méta-analyse sur base des données individuelles des participants de toutes les études en phase II et phase III comparant le dabigatran à un autre traitement (Clemens 2013).

Dans l'analyse sommée des données individuelles des patients dans les études comparant le dabigatran à la warfarine (pour les indications de FA et de TEV, voir études ci-dessus), un taux plus élevé d'infarctus du myocarde a été observé pour le dabigatran 150 g, avec un rapport de cotes de 1,42 (IC 95% : 1,07 – 1,88). Pour le dabigatran 110 mg, la différence n'était pas statistiquement significative (rapport de cotes 1,30 (IC95% 0,96 – 1,76).

Les auteurs n'ont pas trouvé de différence du taux d'IM dans les études qui comparaient le dabigatran à l'énoxaparine (dans le cadre de la prévention de TEV pendant une opération) ni dans les études qui comparaient le dabigatran à un placebo (soit dans le cadre de la prévention au long terme de TEV ou pour les syndromes coronariens aigus).

La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est limitée par les larges intervalles de confiance, le temps de suivi assez court et les différentes indications qui ont été sommées. (*GRADE pour dabigatran versus énoxaparine et pour dabigatran versus placebo : TRES FAIBLE qualité de preuve*).

Sur base de toutes les analyses ci-dessus les auteurs de cette méta-analyse avec données des patients individuels concluent que la warfarine bien contrôlée peut avoir un effet protecteur contre l'IM, tandis que le dabigatran n'augmente pas nécessairement le risque d'IM (Clemens 2013).

Une autre méta-analyse (Uchino 2012) a de son côté sommé les (sept) essais comparant le dabigatran à n'importe quel autre traitement (warfarine, énoxaparine, placebo) et en a conclu que le dabigatran (à toute dose) est associé à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde comparé à n'importe quel autre traitement ((1,19%) versus (0,79%); rapport de cotes 1,33; IC95% 1,03 – 1,71). Une analyse de



sensibilité employant les données révisées de l'étude RE-LY ou en excluant les études trop courtes livra des résultats similaires. Il n'y avait pas d'analyse séparée par comparateur, ou par indications.

Une troisième méta-analyse de 12 RCTs, cette fois réalisée par Douxfils (Douxfils 2014) et sélectionnant sur base de critères d'inclusions plus vastes, a stratifié les analyses par comparateur et par dose de dabigatran. Cette analyse arrive à des conclusions plus ou moins similaires :

- Le dabigatran (à n'importe quelle dose) est associé avec un risque d'infarctus du myocarde plus élevé comparé à n'importe quel autre traitement (warfarine, énoxaparine, placebo) (rapport de cotes 1,34 ; IC95% 1,08 – 1,65).

- Le dabigatran était associé à un risque d'infarctus du myocarde plus élevé comparé à la warfarine (Dabigatran toutes doses : rapport de cotes 1,41 ; IC95% 1,11 – 1,80 ; dabigatran 150 mg : rapport de cotes 1,43 ; IC95% 1,08 – 2,47)

Le groupe bibliographique veut par contre souligner que les analyses ci-dessus sont influencées par l'importance d'un certain nombre de larges études (par exemple poids important donné à l'étude RE-LY pour la comparaison versus warfarine).

2.1.2.5.3. Études observationnelles

Ce risque accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran comparé à des AVK n'a pas été trouvé dans une méta-analyse de données observationnelles (Darwiche 2016).

Note : D'après les critères d'inclusion, cette référence n'aurait pas dû être incluse dans cette revue de la littérature, car il s'agit d'une comparaison observationnelle entre les AOD et les AVK (ce qui peut être sujet à des biais considérables). Cependant le comité d'organisation a demandé au groupe bibliographique de se pencher sur la question de l'IM avec le dabigatran. C'est pour cette raison que le groupe bibliographique mentionne brièvement cette publication.

Lorsque toutes les études observationnelles comparant le dabigatran à un AVK sont sommées, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour l'IM (RR 0,98 ; IC95% 0,86 – 1,13). Chez les nouveaux utilisateurs d'AOD, le risque d'IM était plus bas sous dabigatran 150 mg que sous AVK (RR 0,82 ; IC95% 0,71 – 0,96). Chez ceux qui étaient passés d'un AVK au dabigatran 110 mg, un risque d'IM plus élevé a été observé (RR 1,40 IC95% 1,04 – 1,88).

On doit évidemment prendre en compte les limitations inhérentes au dessin observationnel de ces études : aucun lien de cause à effet ne peut être inféré entre le médicament et les critères de jugement observés – il se peut que certaines des caractéristiques des patients soient la raison de cet effet. Dans cette méta-analyse, il n'est pas clair comment l'IM a été diagnostiqué ou défini dans chacune des études observationnelles. Une autre limite importante est un possible biais de sélection : le choix de prescrire du dabigatran ou un AVK est influencé par nombre de facteurs, qui ne peuvent pas tous être mesurés ou prédits.

Les données suggèrent, selon les auteurs de la méta-analyse, que la façon dont le dabigatran est employé dans la pratique actuelle n'est pas associée à un risque plus élevé d'IM, comparé à l'usage et le choix de la warfarine (Darwiche 2016).

2.1.2.5.4. GRADE et remarques supplémentaires

La qualité de preuves sur l'augmentation possible du risque d'infarctus du myocarde avec le dabigatran comparé à la warfarine est influencée par la qualité des études incluses, par certaines non concordances dans les résultats et par le suivi parfois relativement court de certaines des études incluses. Il est important de remarquer les limites des intervalles de confiance ci-dessus : elles vont d'une absence de différence (cliniquement pertinente) entre le dabigatran et la warfarine, jusqu'à un bénéfice cliniquement pertinent de la warfarine.

Il faut plus de données avant de pouvoir formuler une conclusion définitive.

(GRADE C)



Le débat sur le risque accru d'infarctus du myocarde avec le dabigatran doit bien entendu être mené en tenant compte des autres risques et bénéfices du dabigatran comme de la warfarine, dans le cadre de l'indication qui justifie leur usage. Un profil bénéfices-risques plus large de tous les critères de jugements cliniques majeurs nous donnera une perspective plus nuancée.

2.1.2.6. Observance dans la fibrillation auriculaire

2.1.2.6.1. Observance dans la fibrillation auriculaire : RCT

[Voir chapitre 1.1.2.1.2.](#)

2.1.2.6.2. Observance et persistance dans la fibrillation auriculaire : études observationnelles

[Voir chapitre 1.1.2.1.3.](#)

2.1.2.6.3. Impact de l'observance et de la persistance sur les résultats cliniques dans la FA : études observationnelles

Deux études de cohorte rétrospectives, réalisées aux États-Unis, apportent des données au sujet du risque d'AVC/embolie systémique chez des patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et non observant au traitement anticoagulant (Yao 2016a, Shore 2014) :

- Dans une cohorte rétrospective, le risque d'AVC lors de la non-prise d'anticoagulants augmentait avec la durée de l'interruption du traitement. Chez les patients avec des scores CHA₂DS₂-VASc élevés, le risque devient manifeste après une interruption plus brève comparé à des patients avec un score CHA₂DS₂-VASc plus bas. Chez des patients avec un score CHA₂DS₂-VASc de 0 ou 1, l'interruption du traitement n'était pas associée à un risque accru d'AVC ou d'embolie systémique (Yao 2016a).
- Dans une autre cohorte rétrospective, les patients avec une mauvaise observance (PDC <80%) au dabigatran présentaient un taux combiné accru de mortalité toutes causes confondues et d'AVC, par rapport aux patients observants (PDC ≥80%). (Shore 2014)

2.1.2.6.4. Impact du temps dans la zone thérapeutique (TTR) sur les résultats cliniques dans la fibrillation auriculaire

2.1.2.6.4.1. Informations issues des RCTs

Des analyses en sous-groupes ont été effectuées dans les RCTs pivots comparant les AOD à la warfarine dans la fibrillation auriculaire, afin d'étudier les différences éventuelles en effet du traitement selon les différents degrés de contrôle de l'INR. En tant que marqueur de substitution du contrôle de l'INR, le temps moyen dans la zone thérapeutique a été estimé pour chaque centre (cTTR). Parfois, des analyses supplémentaires selon les TTR individuels prédits (iTTR) ont été effectuées.

Il se pourrait qu'un TTR moyen d'un centre ne représente pas les patients individuels ni l'effet complet du contrôle de l'INR sur les résultats. Cette approche est en outre probablement un marqueur des différences entre les centres en matière de soins globaux.



2.1.2.6.4.1.1. AVC/embolie systémique

Les analyses en sous-groupes n'ont pas trouvé d'indication d'une différence d'efficacité du traitement pour l'AVC/embolie systémique selon les différents niveaux de cTTR dans les études individuelles (Wallentin 2013, Wallentin 2010, Giugliano 2013, Piccini 2014). Les résultats pour l'AVC/embolie systémique dans les différents sous-groupes concordaient avec les résultats globaux des études.

Par contre, une méta-analyse (Carmo 2017), qui somme ces essais, a trouvé une interaction statistiquement significative entre le cTTR et l'incidence d'AVC/embolie systémique lors de la comparaison des AOD à la warfarine avec application d'un cTTR-seuil de 70% : on a observé un avantage des AOD sur la warfarine à un cTTR <70%, qui n'était plus manifeste avec un cTTR ≥70%.

2.1.2.6.4.1.2. Hémorragies majeures

Pour les hémorragies majeures, les résultats divergent :

Pour l'apixaban comparé à la warfarine, les analyses en sous-groupes n'ont pas trouvé d'indication d'une différence en termes d'hémorragies majeures selon les différents niveaux de cTTR. Les résultats pour les hémorragies majeures dans les différents niveaux de cTTR concordaient avec les résultats globaux des études. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'analyse des résultats selon les TTR individuels prédits (iTTR). (Wallentin 2013)

En comparant le dabigatran 110 mg à la warfarine, des analyses en sous-groupes n'ont pas trouvé d'indication d'une différence en termes d'hémorragies majeures selon les différents niveaux de cTTR.

En comparant le dabigatran 150 mg à la warfarine, les analyses en sous-groupes ont trouvé un taux réduit d'hémorragies majeures avec le dabigatran dans des centres avec un mauvais contrôle de l'INR (cTTR <57,1%), alors que la différence entre le dabigatran et la warfarine n'était pas statistiquement significative avec un cTTR plus élevé (Wallentin 2010).

Pour les deux doses d'édoxaban par rapport à la warfarine, les analyses en sous-groupes n'ont pas trouvé d'indication d'une différence en termes d'hémorragies majeures selon les différents niveaux de cTTR (Giugliano 2013).

En comparant le rivaroxaban à la warfarine, des analyses en sous-groupes ont observé un taux réduit d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes avec le rivaroxaban dans les centres avec un mauvais contrôle de l'INR. Dans les centres avec un bon contrôle de l'INR, le taux d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes était plus élevé avec le rivaroxaban qu'avec la warfarine (Piccini 2014).

Une méta-analyse qui somme ces études n'a pas trouvé d'indication d'une différence en termes d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes en comparant les AOD à la warfarine selon le cTTR, mais a rapporté une hétérogénéité considérable pour ces analyses (Carmo 2017).

2.1.2.6.4.1.3. Hémorragies intracrâniennes

Le taux réduit d'hémorragies intracrâniennes avec les AOD s'est maintenu pour tous les AOD dans tous les sous-groupes.

2.1.2.6.4.2. Informations issues d'études observationnelles

Une étude rétrospective de cohorte suédoise a inclus 40.449 patients nouvellement traités par la warfarine. Les patients ont été suivis pendant 5 ans au maximum. Le taux de complications a été analysé en fonction du contrôle de l'INR des patients (iTTR <70% contre ≥70%) et la variabilité de l'INR (élevée ou faible, comparée à la variabilité moyenne) (Bjorck 2016).



Les patients avec un bon contrôle de l'INR (iTTR $\geq 70\%$) avaient un taux de mortalité plus de 3x plus faible à celui des patients avec un mauvais contrôle (ou pire) de l'INR (taux annuel 1,29% patient/année (IC à 95% de 1,18 à 1,39) contre 4,35% patient/année (IC à 95% de 4,03 à 4,66)).

Les taux d'hémorragies majeures et de thromboembolie étaient également plus faibles chez des patients avec un bon contrôle de l'INR (respectivement 1,61 (IC à 95% de 1,49 à 1,73) contre 3,81 (IC à 95% de 3,51 à 4,11) pour les hémorragies majeures et 2,37 (IC à 95% de 2,23 à 2,51) contre 4,41 (IC à 95% de 4,09 à 4,73) pour toute thromboembolie).

Le même modèle est observé en fonction de la variabilité de l'INR : chez les patients avec une variabilité faible, les taux de mortalité, d'hémorragies majeures et de thromboembolie étaient plus faibles que chez les patients avec une variabilité élevée de l'INR.

Les patients avec un bon contrôle de l'INR avaient une probabilité accrue d'avoir un antécédent d'AVC, mais moindre d'autres comorbidités telles que l'hypertension, le diabète ou l'insuffisance cardiaque... Soulignons qu'aucun lien de causalité ne peut être déduit d'une étude observationnelle.

2.1.2.6.5. Dose d'entretien faible des AOD

Le rapport du KCE (Van Brabandt 2017) aborde l'observance du médecin à la prescription d'une dose adéquate.

En Belgique comme dans d'autres pays, une dose réduite d'un AOD était utilisée plus souvent dans la vie réelle que dans les RCTs pivots (voir tableau ci-dessous).

Tableau 14.

	Dabigatran 110	Rivaroxaban 15	Apixaban 2,5
% de dose réduite dans les RCTs	49,7	20,7	4,7
% de dose réduite en Belgique	58,1	44,1	23,7

Source : Rapport du KCE (Van Brabandt 2017)

Une dose réduite est nécessaire en cas de fonction rénale altérée, et également en fonction de l'âge et du poids corporel pour l'apixaban et l'édoxaban. Sur base des données disponibles, il n'est pas clair si les patients se voient prescrire une dose adéquate.

En tout cas, suite à la différence entre les doses dans les RCTs et les habitudes de prescription actuelles, il se pourrait que les résultats des RCT en matière d'efficacité et de sécurité ne soient pas applicables dans le contexte de la vie réelle.

Pour des informations sur la pertinence des réductions de dosage, le groupe bibliographique vous conseille de vous référer au RCP.

2.1.2.7. Effets indésirables

2.1.2.7.1. Héparines à bas poids moléculaire

- Hémorragie ⁷
- Thrombocytopénie, mais risque moindre par rapport aux héparines non fractionnées. ⁷
- Hyperkaliémie ⁷
- Rares :
 - Réactions allergiques ⁷
 - Ostéoporose ⁷
 - Alopecie en cas d'emploi prolongé ⁷

⁷ Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 31/08/2017)



Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.⁷
- Thrombocytopénie et antécédents de thrombocytopénie due aux héparines.⁷
- Endocardite bactérienne aiguë.⁷
- Nadroparine : insuffisance rénale sévère.⁷

2.1.2.7.2. Antagonistes de la vitamine K

- Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.⁷
- Hémorragies.⁷ L'incidence annuelle d'hémorragies sévères dans l'étude AFFIRM (4.060 patients sur 3,5 années) était de 2% par an. La relation entre l'intensité du traitement anticoagulant et le risque hémorragique est très élevée. Des études randomisées montrent que le rapport coût/bénéfice est le meilleur avec un INR entre 2 et 3.⁸
- Rares :
 - Nécrose cutanée (chez 0,01 à 0,1% des patients. La morbidité de cette complication est très élevée. Malgré un traitement adéquat, la moitié de ces patients doit subir une opération nécessitant parfois une greffe de peau. La prévention de la nécrose cutanée induite par la coumarine est possible en augmentant prudemment la dose, en particulier chez la personne âgée.)⁸
 - Réactions allergiques⁷
- Chez la femme enceinte, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués. Il existe un effet tératogène au cours du premier trimestre et un risque hémorragique élevé chez le nouveau-né, en cas d'administration à la fin de la grossesse; les héparines à bas poids moléculaire ont la préférence.⁷
- Les antagonistes de la vitamine K ont un effet dilatateur sur les artères coronaires, les veines périphériques et les capillaires, entraînant un phénomène de Raynaud. La vasodilatation périphérique peut également être responsable de la sensation de froid ressentie par certains patients.⁸
- Seuls quelques cas de dommages hépatiques ont été signalés. Ils se présentent généralement comme un tableau clinique cholestatique, quelque dix jours après le début du traitement par antagonistes de la vitamine K.⁸

Contre-indications :

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.⁷
- Endocardite bactérienne aiguë.⁷
- Grossesse.⁷
- Insuffisance hépatique.⁷

2.1.2.7.3. Anticoagulants oraux directs (AOD)

De possibles effets sur le long terme ne sont pas encore connus.

- Hémorragies : le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.⁷
- Troubles gastro-intestinaux⁷.

⁸ Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006.



- Rare : thrombopénie ⁷.
- Hémorragies gastro-intestinales : augmentation statistiquement significative d'AOD à dose élevée (dabigatran étexilate 300 mg par jour, rivaroxaban 20 mg par jour, apixaban 10 mg par jour et édoxaban 60 mg par jour) versus warfarine (RR = 1,25 ; IC à 95% de 1,01 à 1,55)⁹
- Dabigatran : suspicion de risque légèrement accru d'infarctus du myocarde. ⁷ (Voir chapitre : « Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde »)

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie. ⁷
- Maladie hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignements cliniquement pertinent. ⁷
- Prothèses valvulaires prothétiques (contre-indication formelle pour le dabigatran, non recommandé pour les autres AOD). ⁷
- Dabigatran : insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min). ⁷

⁹ Folia Pharmacotheapeutica, mai 2014

2.1.2.7.3.1. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : apixaban ¹⁰

Tableau 15. Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles) pour respectivement pTEV, FANV et tTEV.

Classe de systèmes d'organes	Prévention des ETEV chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée de prothèse totale de hanche ou de genou (pTEV)	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV présentant un ou plusieurs facteurs de risque (FANV)	Traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP (tTEV)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
Anémie	Fréquent	-	-
Thrombocytopénie	Peu fréquent	-	-
<i>Affections du système immunitaire</i>			
Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie	Rare	Peu fréquent	
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>			
Hémorragie cérébrale	-	Peu fréquent	Rare
<i>Affections oculaires</i>			
Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale)	Rare	Fréquent	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>			
Hémorragie, hématome	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypotension (y compris hypotension procédurale)	Peu fréquent	-	-
Hémorragie intra-abdominale	-	Peu fréquent	-
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			
Epistaxis	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémoptysie	Rare	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie du tractus respiratoire	-	Rare	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
Nausées	Fréquent	-	-
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale	-	Peu fréquent	-
Hématochézie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Hémorragie rectale,	Rare	Fréquent	Fréquent

¹⁰ ema.europa.eu. (2017). Eliquis – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



saignement gingival			
Hémorragie rétro-péritonéale	-	Rare	-
<i>Affections hépatobiliaires</i>			
Élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gammaglutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine	Peu fréquent	-	-
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Eruption cutanée	-	Peu fréquent	-
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			
Hémorragie musculaire	Rare	-	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			
Hématurie	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			
Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale	-	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			
Hémorragie au site d'administration	-	Peu fréquent	-
<i>Investigations</i>			
Sang occulte positif	-	Peu fréquent	Peu fréquent
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>			
Contusion	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hémorragie postprocédurale (y compris hématome postprocédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire	Peu fréquent	-	-
Hémorragie traumatique, hémorragie postprocédurale, hémorragie au site d'incision	-	Peu fréquent	Peu fréquent

2.1.2.7.3.2. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : dabigatran ¹¹

Tableau 16. Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Diminution de l'hémoglobémie	Fréquent
Anémie	Peu fréquent
Diminution de l'hématocrite	Peu fréquent
Thrombopénie	Rare
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité médicamenteuse	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Angio-œdème	Rare
Urticaire	Rare
Rash	Rare
Prurit	Rare
Bronchospasme	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système nerveux</i>	
Hémorragie intracrânienne	Rare
<i>Affections vasculaires</i>	
Hématome	Peu fréquent
Hémorragie de la plaie	Peu fréquent
Hémorragie	Rare
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Epistaxis	Peu fréquent
Hémoptysie	Rare
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Hémorragie gastro-intestinale	Peu fréquent
Hémorragie rectale	Peu fréquent
Hémorragie hémorroïdaire	Peu fréquent
Diarrhée	Peu fréquent
Nausée	Peu fréquent
Vomissements	Peu fréquent
Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'œsophage	Rare
Gastro-œsophagite	Rare
Reflux gastro-œsophagien	Rare
Douleurs abdominales	Rare
Dyspepsie	Rare
Dysphagie	Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique	Fréquent

¹¹ ema.europa.eu. (2017). Pradaxa – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Hémorragie cutanée	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Hémarthrose	Peu fréquent
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Hémorragie du tractus uro-génital, incluant l'hématurie	Peu fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Hémorragie au site d'injection	Rare
Hémorragie au site d'un cathéter	Rare
Sécrétion sanglante	Rare
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Hémorragie traumatique	Peu fréquent
Hématome postinterventionnel	Peu fréquent
Hémorragie postinterventionnelle	Peu fréquent
Sécrétion postinterventionnelle	Peu fréquent
Sécrétion de la plaie	Peu fréquent
Hémorragie au site d'incision	Rare
Anémie postopératoire	Rare
<i>Actes médicaux et chirurgicaux</i>	
Drainage de la plaie	Rare
Drainage postinterventionnel	Rare

2.1.2.7.3.3. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : édoxaban ¹²

Tableau 17. Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Anémie	Fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Réaction anaphylactique	Rare
Œdème allergique	Rare
<i>Affections du système nerveux</i>	
Vertiges	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Hémorragie intracrânienne (HIC)	Peu fréquent
Hémorragie sous-arachnoïdienne	Rare
<i>Affections oculaires</i>	
Hémorragie conjonctivale/sclérale	Peu fréquent
Hémorragie intraoculaire	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	
Hémorragie péricardique	Rare
<i>Affections vasculaires</i>	
Autres hémorragies	Peu fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Peu fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Douleur abdominale	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale basse	Fréquent
Hémorragie gastro-intestinale haute	Fréquent
Hémorragie buccale/pharyngée	Fréquent
Nausées	Fréquent
Hémorragie rétropéritonéale	Rare
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Élévation de la bilirubinémie	Fréquent
Élévation des gamma-glutamyl-transférases	Fréquent
Élévation de la phosphatase alcaline sanguine	Peu fréquent
Élévation des transaminases	Peu fréquent
Élévation de l'aspartate aminotransférase	Peu fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Hémorragie des tissus mous sous-cutanés	Fréquent
Rash	Fréquent
Prurit	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

¹² ema.europa.eu. (2017). Pradaxa – Summary of product characteristics (SmPC) [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges)	Rare
Hémarthrose	Rare
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Hématurie macroscopique/hémorragie urétrale	Fréquent
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Hémorragie vaginale	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Hémorragie au site de ponction	Fréquent
<i>Investigations</i>	
Anomalies du bilan hépatique	Fréquent
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Hémorragie du site opératoire	Peu fréquent
Hémorragie sous-durale	Rare
Hémorragie peropératoire	Rare

2.1.2.7.3.4. Effets indésirables selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : rivaroxaban¹³

Tableau 18. Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Anémie	Fréquent
Thrombocytémie	Peu fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Réaction allergique	Peu fréquent
Dermatite allergique	Peu fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Hémorragie cérébrale et intracrânienne	Peu fréquent
Syncope	Peu fréquent
<i>Affections oculaires</i>	
Hémorragie oculaire	Fréquent
<i>Affections cardiaques</i>	
Tachycardie	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires</i>	
Hypotension	Fréquent
Hématome	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Épistaxis	Fréquent
Hémoptysie	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Gingivorragie	Fréquent
Hémorragie du tractus gastro-intestinal	Fréquent
Douleurs gastro-intestinales et abdominales	Fréquent
Dyspepsie	Fréquent
Nausées	Fréquent
Constipation	Fréquent
Diarrhée	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Sécheresse buccale	Peu fréquent
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Anomalie de la fonction hépatique	Peu fréquent
Ictère	Rare
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Prurit	Fréquent
Eruption cutanée	Fréquent
Ecchymose	Fréquent
Hémorragie cutanée et sous-cutanée	Fréquent

¹³ ema.europa.eu. (2017). *Xarelto – Summary of product characteristics (SmPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [accessed 31 Aug. 2017]



Urticaire	Peu fréquent
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Douleur des extrémités	Fréquent
Hémarthrose	Peu fréquent
Hémorragie musculaire	Rare
Syndrome de compression des loges secondaire à un saignement	Fréquence indéterminée
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Hémorragie du tractus urogénital	Fréquent
Insuffisance rénale	Fréquent
Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion	Fréquence indéterminée
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fièvre	Fréquent
Œdème périphérique	Fréquent
Réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie)	Fréquent
Sensation d'inconfort (dont malaise)	Peu fréquent
Œdème localisé	Rare
<i>Investigations</i>	
Élévation des transaminases	Fréquent
Élévation de la bilirubine	Peu fréquent
Élévation des phosphatases alcalines sanguines	Peu fréquent
Élévation de la LDH	Peu fréquent
Élévation de la lipase	Peu fréquent
Élévation de l'amylase	Peu fréquent
Élévation des γ -GT	Peu fréquent
Élévation de la bilirubine conjuguée	Rare
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Hémorragie postopératoire	Fréquent
Pseudoanévrisme vasculaire	Rare

2.2. Que disent les experts?

(Heidbuchel 2017b,

Verhamme/Vanassche 2017, Rydant 2017, Van Brabandt 2017)

2.2.1. Heidbuchel (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Faut-il préférer les AOD ou les AVK chez les patients atteints de FA ?

Le GPC ESC est très catégorique à ce sujet : chez les patients FA éligibles aux anticoagulants, les AOD obtiennent une large préférence par rapport aux AVK (recommandation de classe 1, LOE A, la plus forte possible) (Kirchhof 2016). Cette préférence se fonde sur un bénéfice clinique net supérieur, significatif et constant, observé avec les AOD par rapport aux AVK (bien que la définition de « bénéfice clinique net » diffère et doit, idéalement, être évaluée en tant qu'impact sur la qualité de vie des différents résultats). En outre, on constate un bénéfice indéniable en matière de mortalité pour les AOD par rapport aux AVK, à la fois pour les AOD en tant que classe (dans les méta-analyses), mais aussi pour certains AOD dans leurs essais respectifs en phase 3 (par ex. apixaban dans ARISTOTLE ; par ex. dabigatran lorsque les deux bras de l'essai sont combinés ; dans d'autres études, la puissance statistique peut se révéler insuffisante pour arriver à la même conclusion à propos d'un bénéfice en



matière de mortalité). À nos yeux de scientifique clinique, l'argument « un événement ischémique est survenu et un événement hémorragique a été provoqué » n'a aucune valeur : nous devons examiner les données d'un œil objectif et rationnel, mais aussi les présenter comme telles aux collègues et aux patients. Les ensembles de données sur les AOD versus AVK chez les patients en FA figurent parmi les plus abondants et les plus cohérents en médecine clinique, et ils couvrent un vaste éventail de patients.

On pourrait avancer que, chez les patients dont le contrôle de l'INR est optimal, le bénéfice clinique net est moindre ou inexistant, puisqu'il n'y a pas eu d'interaction avec les quartiles du contrôle de l'INR par centre pour les critères ischémiques, bien que dans la plupart des essais (sauf ROCKET-AF), le bénéfice en termes d'hémorragies ait été préservé (Carmo 2017). Néanmoins, les GPC n'ont pas retenu cet élément comme une raison suffisante d'affaiblir ou de modifier leur recommandation de « préférence pour les AOD » parmi les arguments suivants :

- 1) Nous savons que le contrôle INR dans la vie réelle est plus faible que dans les essais cliniques (Claes 2005) ;
- 2) Le taux d'hémorragie intracrânienne (HIC) est considérablement plus faible chez les patients AOD, mais aussi dans les centres pratiquant un bon contrôle INR ;
- 3) Nous savons que la plupart des HIC chez les patients AVK surviennent chez ceux dont les INR se situent entre 2 et 3 ;
- 4) Les patients avec FA sont traités sur le long terme et la stabilité de l'INR deviendra plus complexe lorsque les patients avancent en âge et accumulent les comorbidités, alors que les essais AOD ont démontré que, même chez les populations de patients les plus fragiles, le bénéfice clinique net des AOD par rapport aux AVK était préservé (Kato 2016, Steffel 2016) ;
- 5) La préférence des patients, malgré la tendance actuelle, n'est que rarement prise en compte comme facteur déterminant dans le choix du traitement. Pour les patients FA devant prendre des anticoagulants, les AOD obtiennent largement la préférence par rapport aux AVK (Zolfaghari 2015).

Les patients présentant un historique de saignements intracrâniens constituent une nouveauté préoccupante. Bien que ces patients aient été exclus de tous les essais cliniques portant sur les AOD chez des patients atteints de FA, les données du monde réel indiquent que les patients qui recommencent à prendre un anticoagulant se portent mieux que ceux qui ne reprennent pas d'ACO. Cette observation a donné lieu à des directives détaillées sur les situations cliniques pour lesquelles la reprise des ACO peut être envisagée après une hémorragie intracrânienne, et à une nette préférence pour la reprise des AOD par rapport aux AVK, étant donné le taux significativement inférieur, très mesurable et très constant de saignements intracrâniens chez les patients traités par AOD par rapport aux patients traités par AVK (à la fois dans les essais de phase 3 et dans des ensembles de données ultérieurs issus de la vie réelle).

Étant donné que le suivi dans les essais cliniques pivots dure entre 1,8 et 2,8 ans, nous manquons de données à long terme pour les AOD par rapport aux AVK, ce qui pourrait susciter des inquiétudes. Pourtant, rien n'indique que le bénéfice clinique net serait inférieur par rapport aux AVK, ou inférieur à celui observé dans les essais, c'est même plutôt le contraire. Les ensembles de données multiples issus du monde réel n'ont révélé aucun problème de sécurité et ont largement confirmé les résultats des essais. Certaines données préliminaires indiquent que la diminution de la fonction rénale, que l'on sait découler du traitement par AVK, n'a pas été observée chez les patients sous AOD (Bohm 2015). De surcroît, le bénéfice clinique net a été conservé chez les patients dont la fonction rénale décroît au fil du temps (situation qui peut être anticipée chez tous les patients avec FA suivi à long terme) (Fordyce 2016, Hijazi 2016).

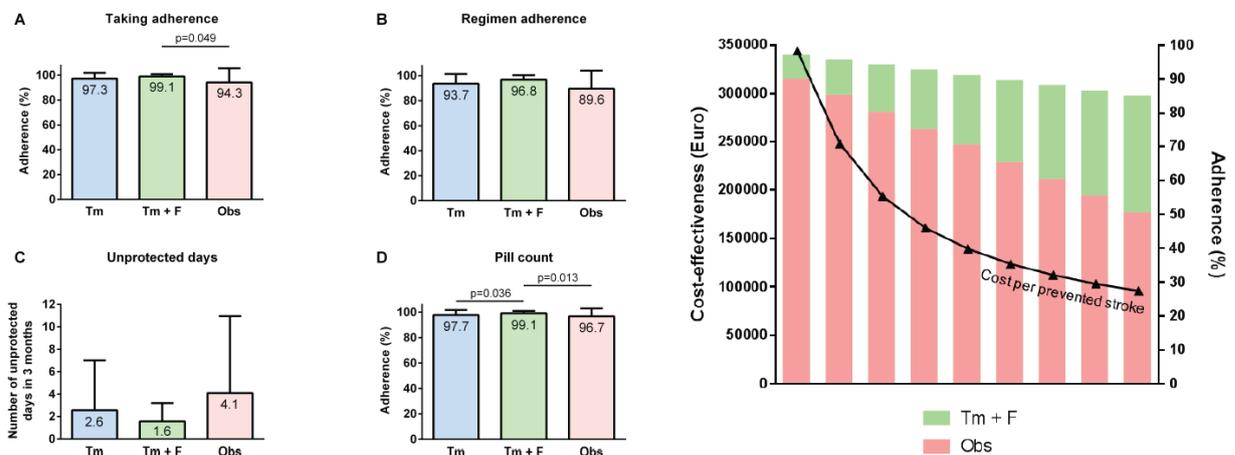
La persistance de la thérapie aux anticoagulants suscite des inquiétudes et à raison, même si c'est également le cas pour les AVK et les AOD. Alors que les études de phase 3 n'ont pas révélé de différence de persistance dans la thérapie par AOD par rapport aux AVK, c'est le cas de nombreux ensembles de données du monde réel (Beyer-Westendorf 2016, Lamberts 2017). Les raisons de l'arrêt sont difficilement compréhensibles (y compris les données belges) et sont vraisemblablement



multifactorielles, souvent associées à des événements intercurrents. Les données observationnelles peuvent également avoir été affectées par le fait que les patients plus jeunes, qui ne sont pas éligibles à un traitement par ACO à long terme, mais nécessitent des ACO à court terme (ex. cardioversion ou ablation), suivent désormais de préférence une thérapie AOD, à laquelle on met fin par la suite (à raison).

L'observance thérapeutique est cruciale pour les effets thérapeutiques escomptés et malgré tout, bien que l'INR soit un outil de 'contrôle' pour l'observance thérapeutique dans la thérapie par AVK, les GPC de l'ESC ou de l'EHRA Practical Guide ne considèrent pas le suivi INR comme une méthode primaire pour optimiser l'observance thérapeutique aux AVK. Cette dernière dépend principalement de la motivation du patient, qui se sent responsable de ses résultats médicaux. La prise des AVK par les patients pourrait même s'avérer irrégulière à cause des mesures de l'INR en elles-mêmes, qui ne sont faites qu'à certains moments donnés. La motivation nécessite une éducation minutieuse des patients et du personnel soignant. Notre groupe de recherche a évalué l'impact d'une éducation individualisée combinée aux mesures électroniques quotidiennes de la prise de l'AOD (Desteghe et al, Eur Heart J, in press) (Desteghe 2017). Nos données montrent que cette approche permet d'obtenir des valeurs d'observance thérapeutique dépassant 93 % et d'autres améliorations après la mise en place d'un feedback personnel basé sur un suivi à distance (97 %). D'un point de vue économique, c'est une approche qui n'est pas viable pour tous les patients traités par AOD, mais un usage ciblé de ces mesures d'observance thérapeutique peut se révéler rentable chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie ou d'accident vasculaire cérébral et/ou chez qui une faible observance thérapeutique est prévisible (comme nous l'avons observé dans notre manuscrit). Manifestement, des recherches complémentaires sont nécessaires dans des études à plus grande échelle, mais nous avons prouvé que le postulat qui veut que l'observance thérapeutique s'améliore en offrant une formation de meilleure qualité fonctionne (Desteghe 2017).

Figure 8.



2.2.2. Verhamme/Vanassche (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.2.2.1. Introduction

Les bénéfices de l'anticoagulation pour le traitement et la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) et pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux liés à la fibrillation auriculaire (FA) ont été clairement démontrés dans les essais cliniques au cours des 50 dernières années. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ont longtemps constitué la seule option en matière d'anticoagulation orale. Par conséquent, les données cliniques provenant des études avec AVK ont



servi de base pour prescrire des anticoagulants à tous les patients, même si nous ne possédions que peu de preuves pour les sous-groupes spécifiques, puisqu'il n'existait aucune alternative.

Avec le développement clinique d'une nouvelle classe d'anticoagulants oraux, les anticoagulants oraux directs (AOD), les cliniciens ont désormais la possibilité d'évaluer quel est le meilleur traitement pour les différents sous-groupes de patients. Nos connaissances sur l'anticoagulation ont grandement progressé au cours des 10 dernières années grâce à l'apparition d'essais contrôlés randomisés de haute qualité et à grande échelle, suivis par des ensembles de données de phase IV à grande échelle.

Grâce à ces nouvelles données sur les AVK et les AOD, les anticoagulants oraux directs (AOD : apixaban, dabigatran, edoxaban et rivaroxaban) sont devenus le traitement de préférence recommandé dans les GPC internationaux pour la majorité des patients atteints de FA (Kirchhof 2016) et de TEV (Kearon 2016). De plus, cette quantité accrue de données offre la possibilité de fournir des recommandations spécifiques fondées sur des preuves pour de nombreux cas cliniques importants, quand autrefois le traitement se fondait uniquement sur l'opinion d'expert.

Les praticiens préfèrent généralement les AOD pour les patients car ce sont des médicaments efficaces dans le traitement et la prévention des événements thrombotiques, qui provoquent moins d'hémorragies graves et qui sont plus faciles à utiliser. Les AOD sont largement utilisés actuellement pour divers problèmes thromboemboliques, y compris le traitement et la prévention secondaire de la TEV et la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de FA, alors que les AVK demeurent la référence pour les patients porteurs de prothèses cardiaques mécaniques.

Les AOD sont administrés quotidiennement (OD) ou bi-quotidiennement (BID) selon un schéma à dose fixe. Le dosage est déterminé par l'indication, l'âge, la clairance de la créatinine, le poids corporel, le risque d'hémorragie et l'usage concomitant de médicaments agissant comme des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine-P. Les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD sont davantage prévisibles que celles des antagonistes de la vitamine K (AVK). Par conséquent, il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement la coagulation, même s'il est possible de mesurer les concentrations du médicament et l'activité anticoagulante.

L'amélioration des résultats cliniques des AOD par rapport aux AVK a été largement démontrée dans les essais cliniques de phase III à grande échelle et dans les analyses multiples des « données du monde réel », qui incluent les études de phase IV, les registres et les analyses rétrospectives des demandes d'assurance et des dossiers de santé numériques. Cependant, pour des populations de patients et des scénarios cliniques spécifiques, les données pourraient encore être insuffisantes pour aider les cliniciens à poser un choix optimal en matière d'anticoagulant (AVK ou AOD), par rapport à la préférence d'un AOD plutôt qu'un autre ou au sujet du dosage optimal d'un AOD en particulier.

Ces situations cliniques incluent la gestion des patients aux caractéristiques extrêmes : les personnes très âgées, très fragiles, souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, présentant un historique d'hémorragies, les patients au poids corporel extrême, polymédiqués ou présentant des interactions médicamenteuses connues, des patients aux comorbidités comme le cancer, les troubles hématologiques (par ex. thrombocytopénie) ou nécessitant un (double) traitement antiplaquettaire en raison d'une maladie coronarienne ou d'une endoprothèse.

Ces situations cliniques, pour lesquelles nous possédons peu de preuves, ont fait l'objet de nombreux débats au cours des dernières années. Les organismes scientifiques nationaux et internationaux ont fourni des recommandations aux cliniciens dans des guides pratiques, comme l'EHRA Practical Guide de Heidbuchel et al (Heidbuchel 2013). Ces derniers font office de compléments aux recommandations factuelles et visent les situations cliniques pour lesquelles les praticiens doivent prendre des décisions concrètes en concertation avec les patients.



Et pourtant, on constate toujours des lacunes dans nos connaissances dans ce domaine qui évolue rapidement, ce qui peut générer des dilemmes pour les patients, les praticiens et les systèmes de soins de santé. Soulignons que ces analyses ont mis à jour de multiples inconnues dans nos connaissances des AVK et des héparines (de bas poids moléculaire), car ces groupes de patients n'ont jamais donné lieu à des études approfondies à l'ère des AVK, en particulier pour les patients âgés très fragiles et les patients souffrant d'insuffisance rénale grave.

Nous nous concentrons ici sur certaines de ces situations cliniques qui demeurent un défi pour les médecins dans leur évaluation de la stratégie antithrombotique offrant un équilibre optimal entre l'efficacité et la sécurité : 1) les patients cancéreux, 2) les patients avec indication de traitement antiplaquettaire (double), 3) les personnes très âgées, et 4) les patients souffrant d'insuffisance rénale.

2.2.2.2. Patients cancéreux : fibrillation auriculaire

De nombreux patients cancéreux âgés souffrent aussi de fibrillation auriculaire. Le cancer entraîne souvent une hypercoagulabilité, c'est pourquoi ces patients présentent un risque accru de thromboembolie artérielle et veineuse. Cependant, la stratégie anticoagulante optimale n'est pas bien définie pour cette population de patients très hétérogène. Le traitement par AVK étant souvent compliqué, bon nombre de ces patients atteints de FA ne reçoivent pas d'anticoagulothérapie ou reçoivent des HBPM, tout comme ce qui est recommandé pour le traitement de la TEV. Notons que la dose optimale de HBPM chez les patients atteints de fibrillation auriculaire n'a jamais été étudiée dans le cadre de la prévention des accidents vasculaires cérébraux et de la thromboembolie artérielle.

Les analyses de sous-groupes et les données du monde réel suggèrent que l'innocuité et l'efficacité relatives des AOD par rapport aux AVK sont préservées, même chez ces patients au profil plus difficile atteints de cancer et de FA (Heidbuchel 2013). Par conséquent, depuis l'avènement des AOD, les patients atteints de FA et de cancer sont également traités avec des AOD pour la prévention des AVC, pour autant que les avantages d'un traitement de ce type l'emportent sur les risques. En effet, en raison du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus prévisible des AOD et de la plus grande souplesse d'arrêt/de reprise du traitement en cas d'interventions invasives, les AOD sont considérés comme le traitement le plus pratique par rapport aux AVK, même si les preuves sont rares pour cette population très hétérogène de patients.

2.2.2.3. Patients avec indication de traitement antiplaquettaire (double)

Le traitement antiplaquettaire constitue la pierre angulaire de la prévention secondaire des maladies athérotrombotiques. Le double traitement antiplaquettaire est bénéfique pour les patients après un syndrome coronarien aigu (SCA) et après l'endoprothèse. La prise en charge optimale des patients présentant à la fois une indication d'anticoagulation (en raison de la FA, de la TEV ou d'une valve cardiaque mécanique) et d'antiplaquettaire est toutefois complexe. De nombreuses études, certaines très récentes, d'autres quasi historiques, fournissent des indices pour améliorer la prise en charge de ces patients.



2.2.2.3.1. Le traitement antiplaquettaire et l'anticoagulothérapie pour les maladies athérosclérotiques stables : faut-il les combiner ou non ?

Des études historiques ont montré que les AVK sont au moins aussi efficaces, voire plus, que l'aspirine à faible dose pour la prévention secondaire des événements athérotrombotiques, mais que les saignements supplémentaires engendrés par les AVK sont plus importants que leurs avantages. Par conséquent, les AVK n'obtiennent donc pas la préférence pour la prévention secondaire de la thrombose artérielle, qui demeure le terrain de jeu des agents antiplaquettaires.

Par contraste, les agents antiplaquettaires sont moins efficaces que les AVK ou les AOD dans le traitement et la prévention secondaire des TEV, mais aussi pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux. Ces patients nécessitent donc des agents anticoagulants. Les études ont montré que, chez les patients présentant une indication d'anticoagulation à long terme, l'ajout d'agents antiplaquettaires à une anticoagulothérapie augmente le risque de saignements sans apporter de protection antithrombotique supplémentaire probante. C'est le cas pour les AVK comme pour les AOD.

Les patients atteints d'une maladie athérosclérotique stable et faisant l'objet d'une indication pour une anticoagulation à long terme ne doivent donc pas se voir administrer un agent antiplaquettaire en plus de leur anticoagulant. Bien que l'association des agents antiplaquettaires et de l'anticoagulothérapie augmente le risque de saignements, nous n'avons constaté aucune interaction avec le type d'anticoagulation. Par conséquent, la relative innocuité des AOD sur les AVK est préservée, même chez les patients prenant des agents antiplaquettaires.

Ainsi, les patients atteints d'une coronaropathie stable ou d'une artériopathie périphérique stable qui prennent des AOD à dose thérapeutique pour la FA ou la TEV, ne présentent aucune indication de combiner systématiquement l'anticoagulation avec un agent antiplaquettaire. Ces recommandations sont également appuyées par des GPC internationaux (Kirchhof 2016).

Malgré tout, il est possible d'envisager une association entre un anticoagulant et des agents antiplaquettaires pour des patients bien définis présentant des antécédents d'endoprothèses coronariennes multiples/complexes/compliquées et un risque accru de thrombose de l'endoprothèse ou chez les patients atteints d'une maladie polyvasculaire, après un examen attentif de l'augmentation du risque hémorragique. Il est à souligner que la récente étude COMPASS a montré qu'associé à de l'aspirine 100 mg, le rivaroxaban à faible dose (2,5 mg BID) réduit significativement les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité chez les patients atteints d'une maladie coronarienne stable, ce qui permet d'élargir les options thérapeutiques de ces patients à l'avenir (Eikelboom 2017).

2.2.2.3.2. Traitements antiplaquettaire et anticoagulant pour les maladies athérosclérotiques instables : comment les combiner ?

Contrairement à la coronaropathie stable, des études antérieures comme l'étude STARS ont démontré que l'anticoagulation orale (AVK) est inférieure à la double anti-agrégation plaquettaire (DAPT) dans le contexte d'un syndrome coronarien aigu avec mise en place d'une endoprothèse coronaire. D'un autre côté, la DAPT est moins efficace que les anticoagulants (AVK ou AOD) pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux.



Pour offrir une protection maximale contre les AVC et la thrombose sur endoprothèse, la trithérapie composée d'AVK et de deux agents antiplaquettaires a été considérée comme la « référence absolue » chez les patients atteints de FA ou porteurs de valvules cardiaques mécaniques subissant une intervention coronarienne percutanée (ICP) ou souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA). Cette recommandation se fondait sur une protection antithrombotique maximale, mais elle n'a pas été validée dans les essais cliniques jusqu'à ce qu'une étude conjointe belgo-néerlandaise, dirigée par le Dr Dewilde, mette en évidence l'excès de saignements survenant avec cette stratégie par rapport à la double thérapie (AVK plus clopidogrel) (Dewilde 2013). Fait important : l'excès de saignement a également compromis l'efficacité de la trithérapie par comparaison avec le double traitement.

De plus en plus de patients sont traités par AOD, et pourtant, les études récentes ont comparé les différentes associations à base d'AVK et d'AOD avec plusieurs combinaisons antiplaquettaires. Il y a peu, deux études d'innocuité ont abordé une prise en charge plus optimale des patients atteints de FA après une ICP avec du rivaroxaban (PIONEER-PCI) (Gibson 2016) et du dabigatran (RE-DUAL PCI) (Cannon 2017). À l'instar de l'étude WOEST, ces études révèlent l'innocuité accrue des AOD combiné à un agent antiplaquettaire unique (la thiényopyridine clopidogrel était l'agent antiplaquettaire le plus étudié) par rapport à la bi- ou trithérapie avec la warfarine, sans tendance cliniquement significative de modification de l'efficacité, bien que ces études n'avaient pas le pouvoir de démontrer une non-infériorité en termes d'efficacité. Les études avec l'apixaban et l'édoxaban sont toujours en cours et incluent un plus grand nombre de patients traités avec des agents antiplaquettaires plus récents, comme le ticagrelor et le prasugrel.

Ces études facilitent la prise en charge de ces patients à haut risque, qui nécessitent à la fois une protection adaptée contre la thromboembolie et les événements athérothrombotiques, mais améliorent aussi l'innocuité de la thérapie antithrombotique pour cette population à très haut risque. Elles permettent de raccourcir la durée de la thérapie antiplaquettaire au minimum ou, lorsque l'administration continue d'une thérapie antiplaquettaire double est jugée nécessaire, offrent une alternative pour la plupart des patients sous la forme d'AOD à faible dose.

Le clinicien dispose de multiples documents, émanant de divers organismes scientifiques, pour l'aider : ils sont fréquemment mis à jour lorsque de nouvelles études apportent un éclairage nouveau. Dans les plus récents GPC ESC, on trouve une aide détaillée pour la gestion de l'infarctus du myocarde avec élévation ST et sans élévation ST, fondée sur les preuves récemment mises à jour. En outre, l'ESC a publié il y a peu un GPC mis à jour sur la gestion des DAPT, y compris chez les patients nécessitant une anticoagulation à long terme (Valgimigli 2017).

2.2.2.4. Personnes très âgées

Un débat a récemment eu lieu sur la pertinence des anticoagulants (AVK) chez les octogénaires, puisque le risque de saignements et de chutes atténue les bénéfices liés à la prévention d'accidents vasculaires cérébraux. Chez ces patients, les AVK n'ont jamais été initiés ou la tentative d'initiation a rapidement pris fin, et la thérapie antithrombotique a été remplacée par une aspirine faiblement dosée. Pourtant, les études prospectives dans cette situation ont clairement démontré les bénéfices de l'anticoagulation par rapport à la non-anticoagulation dans cette cohorte de personnes âgées (Mant 2007). Aujourd'hui, on parle même de la thérapie antithrombotique chez les nonagénaires et les centenaires.

Une étape importante a été récemment franchie en découvrant que l'aspirine faiblement dosée n'est pas très efficace pour la prévention primaire et secondaire de la TEV et des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec FA par rapport aux AOD ou à la warfarine. L'aspirine a trop été utilisée chez les personnes très âgées au détriment des AVK à cause des craintes de saignements et la difficulté de gestion de ceux-ci. Soulignons que de récentes études ont également mis en avant le risque largement accru de saignements dus à l'aspirine chez les personnes âgées.



Parmi d'autres traitements plus adaptés aux personnes âgées, citons que des observations concordantes indiquent que la pire complication des anticoagulants, à savoir l'hémorragie intracérébrale et l'accident vasculaire cérébral hémorragique, est réduite de moitié avec les AOD par rapport aux AVK. Ce résultat s'explique en partie par une modalité de saignement différente pour les AOD en comparaison avec les AVK, mais il nous rappelle aussi que les patients à la muqueuse gastro-intestinale fragile sont plus sujets aux saignements gastro-intestinaux liés aux AOD.

En raison des vastes essais de phase III avec les AOD versus AVK, nous possédons des données sur un très grand sous-groupe de personnes âgées, ce qui contraste avec les essais avec les AVK réalisés à petite échelle au cours des décennies précédentes. Plus de 20.000 patients de plus de 75 ans ont été étudiés dans ces essais de phase III. Après un examen attentif de la littérature (telle que résumée dans la bibliographie pour la réunion de consensus de l'INAMI), il est clair que les bénéfices absolus des AOD par rapport aux AVK sont considérablement plus importants pour cette population à très haut risque par rapport aux patients plus jeunes, qui présentent un risque moindre d'événements hémorragiques et thrombotiques.

Une lecture attentive (voir bibliographie) révélera également le risque accru de saignement majeur et cliniquement pertinent. Même s'il y a moins de saignements graves ou à risque vital chez les personnes âgées en comparaison avec les AVK, de tels saignements demeurent une préoccupation importante. Les saignements, même bénins, sont généralement à l'origine d'une interruption de l'anticoagulation, ce qui explique pourquoi les saignements apparaissent comme un facteur de risque pour les événements thrombotiques.

Même si la crainte de saignements est parfaitement justifiée chez les personnes âgées lors de l'initiation des AOD, la peur d'un accident vasculaire cérébral en cas de non-anticoagulation devrait agir comme facteur principal pour la plupart des patients et des praticiens, justifiant une prise en charge personnalisée chez les patients présentant des comorbidités ou un déclin cognitif. Il est à noter que le risque de déclin cognitif peut être réduit chez les patients atteints de FA qui prennent des anticoagulants, ce qui a été souligné dans une étude récente (Friberg 2017).

Malgré le grand nombre de patients âgés de plus de 75 ans dans les essais de phase III, ces études ne comptent que relativement peu de patients très âgés, et les patients inclus dans les essais cliniques représentent probablement un échantillon de patients en meilleure forme et en meilleure santé. Par conséquent, le nombre croissant de rapports de phase IV constitue une source de données supplémentaires très précieuse pour déterminer si l'utilisation des AOD dans un groupe de patients moins sélectionnés conserve les avantages observés dans les essais cliniques. Il est rassurant de constater que ces études de phase IV se situent dans la ligne des résultats prospectifs des essais cliniques randomisés (Nielsen 2017).

Les médecins craignent que la dose optimale de maintien à long terme du traitement n'ait pas encore été clairement définie pour les personnes très âgées et/ou fragiles. En effet, ces patients n'ont pas été inclus dans les essais de phase III. Cette situation explique en partie pourquoi les doses ajustées sont plus utilisées que prévu sur base des critères de réduction de dose définis dans le RCP. Ce problème devrait trouver réponse dans les études futures. Il est utile de rappeler qu'au sein de ces populations, le comparateur historique pour les AOD (dose ajustée) n'est pas les AVK, mais l'absence d'un traitement antithrombotique ou d'aspirine à faible dose. Les études chez les octogénaires et les nonagénaires sont complexes, mais c'est un défi que la société doit relever.



2.2.2.5. Patients souffrant d'insuffisance rénale

2.2.2.5.1. Hémodialyse ou maladie rénale terminale

Les patients atteints d'insuffisance rénale présentent un risque accru d'événements thrombotiques et de saignements. Les AVK ont un taux de saignements notoirement élevé, en partie en raison de la fragilité de ces patients (et de leurs vaisseaux sanguins). Certaines données indiquent que les AVK favorisent la calcification vasculaire, surtout au sein de cette population sujette à la calcification vasculaire, car les AVK inhibent également la protéine matricielle gla dépendante de la vitamine K (MGP), un inhibiteur de la calcification vasculaire. Ainsi, malgré le risque extrêmement élevé d'événements thrombotiques, la question de savoir si les AVK entraînent des bénéfices cliniquement significatifs chez les patients nécessitant une hémodialyse ou atteints d'insuffisance rénale terminale demeure controversée.

Pour ces patients, nous ne possédons pas non plus de données sur l'efficacité et l'innocuité des AOD, même si l'apixaban a une indication enregistrée par la FDA pour l'administration à des patients hémodialysés. Tous les AOD sont partiellement éliminés par les reins, ce qui explique pourquoi il faut effectuer une évaluation de la fonction rénale pendant le suivi.

Il n'existe donc pas de traitements anticoagulants bien étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ou nécessitant une dialyse, traitements qui les protègent contre la thromboembolie avec un profil de sécurité acceptable. Mettre en place un traitement antithrombotique plus sûr est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr <15 mL/minute ou dialyse) et ces essais sont en cours, y compris des études belges avec l'apixaban (Prof. Meijers, UZ Leuven, communication personnelle) et le rivaroxaban (Dr De Vriese, St Jan Brugge). Le Dr De Vriese a mené une étude pilote sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique montrant que le rivaroxaban à 10 mg chez les patients dialysés présentait une exposition au médicament similaire à celle du rivaroxaban à 20 mg chez les patients dont la fonction rénale était préservée (De Vriese 2015).

2.2.2.5.2. Insuffisance rénale grave (ClCr 15-30 mL/minute)

Les études cliniques portant sur des AOD n'ont pas recruté de patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/minute (formule Cockcroft-Gault) et la plupart des recommandations préconisent une prudence extrême dans l'utilisation des AOD chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute. Le RCP de l'apixaban, de l'edoxaban et du rivaroxaban (clairance rénale respective d'environ 27, 50 et 35%) autorise son utilisation jusqu'à une clairance de la créatinine de 15 mL/minute, à condition que ces patients prennent une dose réduite, mais ces valeurs se basent sur une modélisation PC/PD et non sur des études avec des résultats cliniques. L'utilisation du dabigatran, qui dépend à 80 % de la clairance rénale, n'est pas recommandée chez les patients présentant un taux de ClCr inférieur à 30 mL/minute, bien que la FDA ait approuvé une dose de 75 mg BID pour ces patients.

En conclusion, nous ne disposons actuellement pas de données de RCT pour les patients dont la ClCr se situe entre 15 et 30 mL/minute, bien que de nombreux praticiens préfèrent surveiller attentivement les AOD plutôt que de passer aux AVK ou arrêter l'anticoagulation. Le rôle des tests en laboratoire pour cette population doit être validé. Soulignons d'ailleurs que le risque accru de saignements s'explique principalement par la fragilité de ces patients (et de leurs vaisseaux sanguins), et non par l'accumulation du médicament lorsqu'ils se voient administrer des doses correctement réduites.



2.2.2.5.3. Insuffisance rénale modérée à grave (CICr 30-50 mL/minute)

Les analyses de sous-groupes des études cliniques des AOD, à la fois pour les TEV et la FA, démontrent que l'efficacité relative et les bénéfices en matière de sécurité des AOD chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/minute étaient au moins comparables à ceux des patients chez lesquels elle dépasse les 50 mL/minute. Suite à une étude attentive de la littérature (voir bibliographie), il est clair que les bénéfices absolus des AOD par rapport aux AVK pour cette population à haut risque sont considérablement supérieurs à ceux observés chez les patients dont la CICr est supérieure à 50 mL/minute (Turpie 2017).

2.2.3. Rydant (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

2.2.3.1. Quel traitement anticoagulant oral est à privilégier par rapport à l'observance ?

Le patient devra avant toute chose accepter de commencer un traitement par anticoagulant (initiation). Par ailleurs, le médecin devra bien expliquer au patient les avantages et les inconvénients d'un traitement et impliquer le patient dans la décision (décision partagée), ce qui profitera à l'observance (Heidbuchel 2015a, Joosten 2008). De même, il est important de comprendre les préférences et la perception du patient (« patient preference »), car celles-ci peuvent différer de celles du prescripteur et avoir un impact sur l'observance (Witticke 2012).

Les principaux facteurs qui contribuent à la décision d'initier ou non un traitement par anticoagulants oraux sont le risque d'accident vasculaire cérébral et le risque hémorragique, mais les patients atteints de fibrillation auriculaire sont prêts à accepter un risque hémorragique plus élevé avec une protection suffisante permettant d'éviter l'accident vasculaire cérébral (Wilke 2017).

Dès que le patient est convaincu de l'importance de commencer une médication, le prescripteur doit, dans un premier temps, procéder à un choix scientifiquement établi parmi les groupes existants d'anticoagulants (AVK versus AOD), en tenant compte de la balance bénéfico-risque, du profil d'innocuité du médicament, des contre-indications et de tous les paramètres cliniques qui peuvent influencer les résultats du traitement. Il devra expliquer ce choix (AVK ou AOD) au patient, avec toutes les implications pratiques que cela induit et les alternatives :

- AVK : suivi du TTR par monitoring des valeurs d'INR, visite médicale régulière avec prélèvements sanguins, facteurs pouvant influencer le TTR comme l'alimentation, le changement régulier de posologie, la division des comprimés (1/4 ; 1/2 ; 3/4)
- AOD : pharmacologie prévisible (demi-vie courte, pas de monitoring requis), moins de visites chez le médecin, pas d'interaction avec les aliments, facilité d'utilisation (une ou deux fois par jour avec dosage fixe), taille des comprimés/gélules.

2.2.3.1.1. Préférence du patient - points d'attention

Les patients atteints de fibrillation auriculaire optent pour un schéma posologique plus simple, moins de prélèvements sanguins, pas de relais et moins d'interactions médicamenteuses/alimentaires. Cela implique que les patients atteints de fibrillation auriculaire optent pour des AOD plutôt que pour des AVK, bien qu'il ne soit pas certain que cela influence la persistance (Wilke 2017). Par ailleurs, il a été constaté dans le cas de plusieurs maladies chroniques que des schémas posologiques plus simples induisent une meilleure observance (Claxton 2001). Tout cela laisse entendre que, même pour les anticoagulants oraux, en cas de maladies chroniques, on peut obtenir une meilleure implémentation pour les AOD.



Si l'on opte pour un AOD parmi ceux dont les caractéristiques cliniques sont identiques, la facilité d'utilisation joue un rôle pour les patients et les divers aspects pratiques des différents AOD sont à prendre en considération :

- Une ou deux fois par jour
- Pendant ou en dehors des repas
- Comprimé/gélule pouvant être écrasé(e)

2.2.3.1.2. AOD : une ou deux fois par jour

Les patients ont une préférence pour une prise une fois par jour, ce qui est également associé à une meilleure observance (Wilke 2017, Laliberte 2013, Srivastava 2013), mais d'un point de vue clinique, on peut souligner qu'une prise deux fois par jour est préférable pour la continuité de l'action du médicament (meilleure « drug forgiveness »). En cas d'oubli d'une dose dans un schéma posologique BID (deux fois par jour), le délai entre deux prises ne sera que de 24 heures, alors que ce délai sera de 48 heures dans un schéma d'une fois par jour. Cela signifie donc qu'un schéma d'une fois par jour nécessite davantage de vigilance (Vrijens 2015).

2.2.3.1.3. AOD : pendant ou en dehors des repas

Les médicaments à prendre pendant les repas sont sujets à la biodisponibilité avec d'éventuelles conséquences cliniques. Par conséquent, le moment de prise doit toujours être adapté aux habitudes du patient (si le patient ne prend pas de petit-déjeuner, il devra soit manger quelque chose, soit la prise devra être reportée à un autre moment de la journée).

2.2.3.1.4. AOD : comprimé/gélule pouvant être écrasé(e)

Les formes magistrales qui peuvent être écrasées ou ouvertes sont privilégiées chez les patients incapables de déglutir ou ayant une déglutition difficile (temporairement ou non). Toutefois, certains dispositifs médicaux permettent de remédier à ce problème (par ex. MediSpend®). Il convient également de prêter une attention particulière à la déblisterisation de la médication si cela peut avoir un impact sur la biodisponibilité.

Remarque du jury: le RCP de Pradaxa mentionne :

Mode d'administration

Pradaxa doit être administré par voie orale.

Les gélules peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac.

Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement (voir rubriques 5.2 et 6.6).

2.2.4. Van Brabant – KCE Report (Connolly 2009, Patel 2011, Granger 2011, Giugliano 2013)

Remarque du jury: Le KCE utilise l'abréviation **NOAC**. Dans ce rapport de consensus l'abréviation **AOD** a été choisie. La signification est la même.



2.2.4.1. Messages clés

2.2.4.1.1. Efficacité

Sur base des résultats des principaux essais cliniques comparant les NOAC (Novel Oral AntiCoagulants) aux AVK (antivitamine K), on peut considérer que les deux classes médicamenteuses sont d'une efficacité similaire en termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients avec FA.

2.2.4.1.2. Sécurité

Sur le plan des risques, l'avantage en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : le risque d'hémorragies cérébrale est légèrement (mais significativement) inférieur (-0,20 à -0,31% par an). Par contre il existe une tendance légèrement plus importante aux saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an). Il est à noter que les essais cliniques comportent des biais potentiels en faveur des NOAC.

Les NOAC permettent une réduction appréciable du nombre de tests de laboratoire.

On ne connaît pas encore les effets à long terme des NOAC, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits chez certains patients pour 10 à 20 ans, voire davantage.

2.2.4.1.1. Efficience

Sur le plan coût-efficacité, les modèles économiques belges inclus dans notre revue de la littérature concluent que le gain moyen avec les NOAC serait de 1 à 4 mois de vie pondérés par la qualité (QALY) par rapport aux AVK, si l'on extrapole leurs effets jusqu'à la fin de la vie. Les estimations de coût sur cette période ne sont que légèrement plus élevés pour les NOAC que pour les AVK. Les modèles concluent donc que les NOAC sont coût-efficaces par rapport aux AVK (les ratios incrémentiels coût-efficacité (ICER) varient de 2800 à 13 600 € par QALY). Mais cela présuppose que les anticoagulants soient utilisés en pratique courante dans les mêmes conditions que dans les essais cliniques et que leurs effets soient valables sur le long terme.

2.2.4.1.1. Observance

À cause de la courte durée d'action des NOAC, l'observance stricte des prescriptions est plus critique avec cette classe médicamenteuse qu'avec les AVK. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK. Contrairement à ce qui était attendu avec les NOAC, l'observance thérapeutique n'est pas meilleure que pour les AVK et ce malgré la disparition des contrôles réguliers de l'hémostase. Selon les données belges de l'IMA, la fréquence des arrêts de traitement est similaire (20 à 30%) dans les deux classes de médicaments.

Une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les essais cliniques. Même dans un cadre strict d'essai clinique, 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales (étude RE-LY) avec les doses qui leur étaient prescrites. Ceci pose problème car, en l'absence de monitoring de routine, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que le patient prend/reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.



2.2.4.1.1. Sécurité / Surveillance / (Efficience ?)

Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou biquotidiennes.

On estime que, dans les années à venir, le budget consacré par l'INAMI au remboursement des NOAC atteindra la somme de 100 millions d'euros, soit une multiplication par plus de soixante par rapport à l'année 2004. Cette hausse est due à la fois au prix élevé des NOAC et à l'attention croissante portée par les guidelines internationaux à l'anticoagulation des patients avec FA. Ces chiffres sont basés sur les prix officiels des NOAC et ne tiennent pas compte des éventuelles ristournes, qui sont gardées secrètes pour des raisons commerciales. Ils ne tiennent pas non plus compte des économies (notamment sur les tests de laboratoire) générées par l'emploi des NOAC à la place des AVK. L'implication de l'industrie pharmaceutique dans la rédaction des guidelines et les conflits d'intérêt au sein des Guidelines Development Groups sont préoccupants.

2.2.4.2. Aspects économiques

2.2.4.2.1. Remboursement des NOAC en Belgique

Les NOAC sont remboursés en Belgique depuis 2009, d'abord dans la seule indication de prévention des thromboses veineuses après chirurgie de la hanche ou du genou et ensuite pour la prévention des thromboses veineuses en général. À partir de 2012, les NOAC ont obtenu l'indication de prévention de l'AVC ischémique chez les patients avec FA.

Lors de la préparation de ce rapport (fin 2015), trois NOAC étaient remboursés pour ces différentes indications en Belgique : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Un quatrième a été admis entretemps, l'edoxaban (Lixiana®), remboursé depuis le 1er octobre 2016.

Les conditions de remboursement des NOAC sont assez restrictives et ne sont pas toujours compatibles avec les guidelines internationaux (voir Tableau 19). Par exemple, pour un patient de 60 ans diabétique, hypertendu et porteur d'une FA, le médecin n'a pas d'autre choix que de prescrire un AVK, les NOAC n'étant pas remboursés.

Tableau 19. Conditions de remboursement des NOAC dans la fibrillation auriculaire en Belgique (1er mai 2016)

	<65 ans	65-74 ans	≥75 ans
	Prévention secondaire	Prévention secondaire	
OU	FE <40%	FE <40%	
OU	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	Pas d'exigences supplémentaires
OU		Diabète	
OU		Atteinte coronaire	
OU		Hypertension	

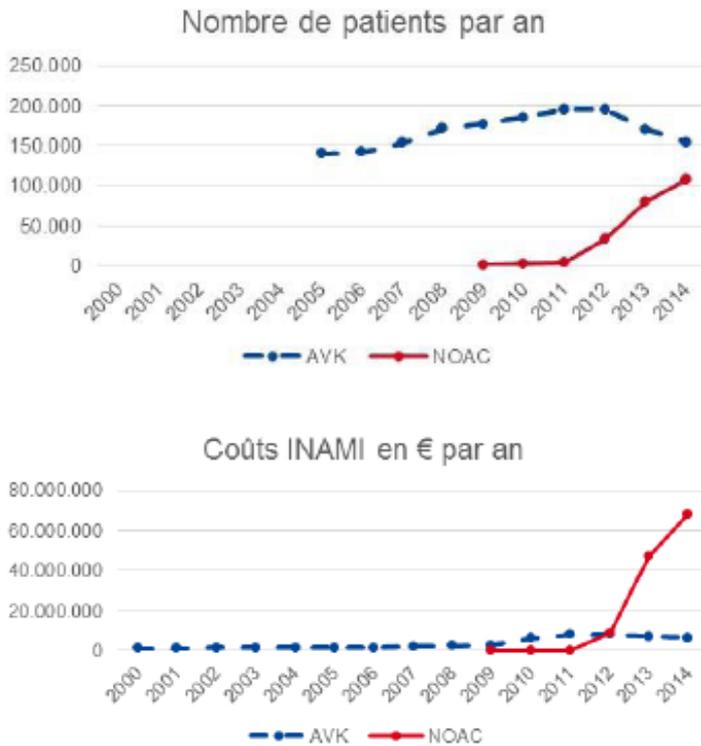
Source : INAMI (<https://www.riziv.fgov.be/webprd/app/psp/ssp/cns/2/pages/DemandFormStandard.asp>). FE: fraction d'éjection ventriculaire gauche. Prévention secondaire = prévention après AVC ischémique ou embolie systémique. NYHA: Classification fonctionnelle de la New York Heart Association qui classe les patients en insuffisance cardiaque en 4 catégories sur la base de leurs limitations dans l'activité physique.

La Figure 9 montre que l'usage des anticoagulants a nettement augmenté en Belgique à partir de 2012, c'est-à-dire au moment du début du remboursement des NOAC pour l'indication de FA. Les données de l'INAMI montrent que, entre 2004 et 2015, le nombre de patients sous anticoagulants a presque doublé avec, à partir de 2012, une proportion croissante de NOAC au détriment des AVK. Pendant cette même période, les dépenses de l'INAMI pour les anticoagulants ont été multipliées par 60, passant de 1,6 à 95,3 millions €. On estime que, dans les années à venir, les dépenses annuelles de



l'INAMI pour les NOAC atteindront 100 millions €. Ces montants sont basés sur les prix officiels et ne prennent pas en considération les ristournes, qui restent confidentielles pour des raisons de secret commercial. (D'après le Rapport INAMI MORSE 2015, les compensations budgétaires pour la classe de médicaments ATC B dans le cadre de la convention art.81 et art. 81bis sont globalement de 29,1%.) Ces dépenses ne tiennent pas non plus compte des éventuelles économies réalisées suite à l'utilisation des NOAC au lieu des AVK.

Figure 9. Dépenses annuelles de l'INAMI pour les anticoagulants



Source: Pharmanet, INAMI. Les données de 2015 ne sont pas encore complètement disponibles. Une extrapolation à partir des données de 11 mois permet d'estimer les dépenses pour les AVK à 6,1 millions €, et pour les NOAC à 89,2 millions €.

2.2.4.2.2. Evaluations économiques

La revue de littérature du KCE des évaluations économiques s'est basée sur 41 études provenant de 17 pays différents. Les plus anciennes datent de 2011, et 24 d'entre elles avaient été publiées en 2014 ou 2015 (pour les détails des études, voir rapport scientifique section 8.3).

Bien qu'une dose journalière de NOAC coûte 10 fois le prix d'une dose journalière d'AVK (2,85 € pour les NOAC contre 0,28 € par jour pour les AVK – prix 2016), le calcul du coût pour le restant de la vie du patient n'est, selon les modèles publiés, pas beaucoup plus élevé pour les NOAC que pour les AVK quand on tient compte des coûts liés au monitoring et aux effets secondaires. Par conséquent, étant donné que les RCTs arrivent à la conclusion que les NOAC sont légèrement plus efficaces que les AVK, les évaluations économiques internationales concluent que les NOAC sont coût-efficaces.

Au niveau belge, nous avons retenu 3 modèles économiques dans lesquelles les données des RCT ont été extrapolées à la durée de vie d'un patient belge. Les auteurs concluent que les NOAC permettent de gagner entre 1 et 4 mois de vie en bonne santé par rapport aux AVK. Ils estiment que les ICER (rapport coût-efficacité incrémentiel) se situent entre 2.807 € et 13.564 € par année gagnée de vie en bonne santé.



On ne peut toutefois pas exclure que ces modèles économiques soient trop optimistes. En effet, les RCTs sur les NOAC comprennent un certain nombre de biais en leur faveur. De plus, ces modèles se basent sur une utilisation des NOAC dans les conditions très strictes d'un RCT, qui ne correspondent pas à la qualité du suivi et à l'observance aux traitements que l'on peut obtenir dans la vie réelle, ni au fait que les médecins les prescrivent plus souvent aux doses réduites. Il faut également souligner les incertitudes concernant l'efficacité et la sécurité à long terme de cette classe médicamenteuse. À ce stade, il n'est donc pas prouvé qu'à un horizon de temps correspondant à l'espérance de vie des patients avec FA (de l'ordre de 10 ans ou plus), les NOAC soient cliniquement meilleurs que les AVK.

2.2.4.3. Conclusions

2.2.4.3.1. 1^e question : anticoaguler ou pas en cas de FA ?

- Pour les patients avec un score CHADS2-VASc = 0 (y compris les femmes sans autre facteur de risque), les guidelines internationaux recommandent formellement de ne pas prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un score CHADS2-VASc >2 (hommes) et >3 (femmes), les guidelines internationaux recommandent formellement de prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un score CHADS2-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes), le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Selon notre analyse, le traitement anticoagulant n'est pas recommandé pour ces patients. Il n'y a pas de consensus entre experts sur ce point.

2.2.4.3.2. 2^e question: AVK ou NOAC?

2.2.4.3.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK

- En termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients avec FA, on peut considérer que les NOAC et les AVK sont d'une efficacité similaire.
- Sur le plan des risques, l'avantage dans les résultats des RCT en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : les NOAC présentent un risque hémorragique significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, mais en termes absolus cette différence est très faible (-0,20 à -0,31% par an), et un risque légèrement accru de saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an).
- Le monitoring de l'hémostase n'est plus nécessaire pour les NOAC mais il reste impératif de surveiller la fonction rénale et l'observance au traitement.
- Sur le plan coût-efficacité, une extrapolation des données des RCT à la population belge montre que le gain avec les NOAC serait de 1 à 4 mois de vie en bonne santé par rapport aux AVK. C'est sur cet avantage fort ténu, et sur le fait que les estimations de coût sur la vie entière ne seraient que légèrement plus élevés pour les NOAC, que la littérature conclut que ces derniers sont coût-efficaces par rapport aux AVK. Mais cet avantage présuppose que les NOAC soient utilisés dans les mêmes conditions que dans les RCTs, alors qu'en réalité, leur usage dans la pratique courante semble différent, et que les résultats des RCT pour les NOAC soient également valables sur le long terme. De plus, la question des biais potentiels en faveur des NOAC présents dans les RCTs n'est pas tout à fait tirée au clair.

2.2.4.3.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK

- Un inconvénient majeur des NOAC est que l'on ne connaît pas encore leurs effets à long terme, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits pour 10 ans, voire davantage.
- Il était prévu que le fait de ne pas imposer de monitoring de l'hémostase aux patients placés sous NOAC aurait pour conséquence d'améliorer leur adhésion thérapeutique. Pourtant, les taux



d'arrêt de traitement sont similaires entre les deux classes de médicaments. Selon les données belges de l'IMA, on observe 20 à 30% de discontinuation des traitements pour les deux classes médicamenteuses.

- À cause de la courte durée d'action des NOAC, l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- L'absence de monitoring peut tourner au désavantage des NOAC étant donné que le médecin n'est plus nécessairement au courant de l'adéquation de la dose prescrite, ce qui peut mener au sous-traitement d'une proportion importante de patients.
- Une proportion substantielle de patients (43% en Belgique) reçoivent une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les RCTs. De plus, même dans un cadre de RCT (RE-LY), on a montré que 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.

2.2.4.3.2.3. Conclusion

L'analyse du KCE montre que, dans les conditions optimales d'un essai clinique, les NOAC ne sont que légèrement supérieurs aux AVK. Le fait que les NOAC ne requièrent pas de monitoring de l'hémostase est un avantage important, qui les rend plus acceptables aux yeux des patients et des médecins. On pouvait donc s'attendre à ce que l'observance thérapeutique en soit améliorée. Force est de constater que cette promesse n'a pas été tenue. L'absence de monitoring a mené à un effet indésirable inattendu : les médecins, méfiants face au risque hémorragique, prescrivent des doses plus faibles de NOAC que celles testées dans les RCTs et sont dans l'impossibilité de vérifier que leurs patients sont suffisamment protégés contre le risque d'AVC.

Sur la base de ce constat, il se peut que le léger avantage que les essais cliniques semblent accorder aux NOAC disparaisse dans les conditions réelles de terrain. Auquel cas, leur coût supplémentaire pour notre assurance maladie deviendrait bien difficile à justifier. Une re-négociation du prix des NOAC dans le cadre de l'art. 81/81 bis s'impose donc.

Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.

2.2.4.4. Recommandations¹⁴

2.2.4.4.1. Aux médecins prescripteurs

- La prescription d'anticoagulants aux patients avec une FA non-valvulaire et un score CHA₂DS₂-VASc =1 (♂) ou 2 (♀) doit se faire de façon très prudente parce que ce traitement n'apporte vraisemblablement pas de bénéfice clinique net pour tous ces patients.
- Les patients sous Nouveaux Anticoagulants Oraux (NOAC) doivent, tout autant que ceux sous anti-vitamines K (AVK), faire l'objet d'un suivi attentif, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique.

¹⁴ Le KCE reste seul responsable des recommandations.



2.2.4.4.2. Aux producteurs de guidelines

- Dans les guidelines, le risque absolu d'accident vasculaire cérébral en lien avec le score CHA₂DS₂-VASc doit être clairement mentionné, de même que les incertitudes à ce sujet et la probable surestimation du risque chez les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc bas.
- Il faut impliquer des experts en méthodologie dans les Guideline Development Groups et y limiter les contributions de l'industrie.

2.2.4.4.3. Aux autorités

- Il n'existe pas d'arguments documentés qui justifient le prix auquel les NOAC sont commercialisés. Le budget consacré par l'INAMI à cette classe médicamenteuse n'est pas connu, mais il est considérablement plus élevé que celui des AVK. Lors des nouvelles négociations entre l'INAMI et l'industrie sur les prix, il faut tenir compte du fait qu'il n'est pas certain que, dans la pratique courante, les patients soient mieux protégés avec les NOAC qu'avec les AVK.

2.2.4.4.4. Aux chercheurs

- Il serait intéressant de réaliser des études sur l'influence que pourraient avoir les pharmaciens et les outils électroniques de type pop-ups dans les Dossiers Médicaux Informatisés pour améliorer l'observance thérapeutique des patients sous traitement anticoagulant.



2.3. Conclusion du jury

Le **Tableau 20** ci-dessous résume le choix d'un traitement par AVK ou AOD selon différents guidelines.

	Warfarine	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
AHA/ACC/HRS 2014 (LoE)	<p>Pour des patients atteints de FA avec des valves cardiaques mécaniques (I, B)</p> <p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (I, A)</p> <p>FANV et $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ et IRC terminale (IIb, B)</p>	<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (I, B)</p>	<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (I, B)</p> <p>Ne PAS utiliser chez un patient avec une valve cardiaque mécanique (III harm, B)</p> <p>Pas recommandé pour des patients avec une IRC terminale (III no benefit, C)</p>		<p>FANV avec antécédent d'AVC, d'AIT ou $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ (I, B)</p> <p>Pas recommandé pour des patients avec une IRC terminale (III no benefit, C)</p>
CCS 2016/2014/2012	<p>FA et valves cardiaques mécaniques, sténose mitrale d'origine rhumatismale, ou sténose mitrale modérée à sévère d'origine non rhumatismale (strong, mod quality)</p>	<p>Un AOD est préféré pour la FANV (strong, high QoE)</p> <p>Un AOD est également préféré en cas de coronaropathie + facteurs de risque (AVC, AIT, diabète, hypertension, insuffisance cardiaque) (conditional recommendation, low QoE)</p>			
ESC 2016	<p>FA chez des patients avec une sténose mitrale modérée à sévère (QoE: C) ou des valves cardiaques mécaniques (QoE: B)</p>	<p>Un AOD est préféré à un AVK chez des patients éligibles pour un AOD (IA)</p>			
NICE 2014		<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC ou d'AIT - ≥ 75 ans - hypertension - diabète - insuffisance cardiaque symptomatique 	<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique - fraction d'éjection du ventricule gauche $< 40\%$ - insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA ≥ 2) - ≥ 75 ans - ≥ 65 ans et coronaropathie, diabète ou hypertension 		<p>Recommandé en cas de FANV et de facteur(s) de risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC ou d'AIT - insuffisance cardiaque congestive - hypertension - ≥ 75 ans - diabète



Le jury insiste sur certaines recommandations des guides de pratique :

- Les AVK sont recommandés et les AOD contre-indiqués chez les patients présentant une fibrillation auriculaire et porteurs d'une valve cardiaque mécanique. (*GRADE A, forte recommandation*)
- Les AVK sont recommandés chez les patients avec une fibrillation non valvulaire et un CHA₂DS₂-VASc ≥2 présentant une insuffisance rénale terminale. Néanmoins, ceux-ci nécessitent une prise en charge et un suivi rapprochés pour évaluer les bénéfices et risques de l'anticoagulation au long cours. (*GRADE B, forte recommandation*)
- Concernant les AOD dans le cadre de l'insuffisance rénale terminale, il n'y a pas encore suffisamment d'études pour valider les AOD (actuellement apixaban et rivaroxaban à dose réduite) chez le patient dialysé. Le dabigatran est contre-indiqué. (*GRADE C*)

Commentaires généraux

Le jury souhaite préciser que les conclusions sont émises sur base d'essais cliniques contrôlés randomisés (RCT) qui portent sur le court terme (moins de 2 ans), et qui présentent des limites méthodologiques ne permettant pas de transposer les résultats sur la population réelle. Seules des données à plus long terme nous permettront de valider ces résultats, néanmoins ces données proviendront d'études observationnelles qui sont scientifiquement moins probantes et potentiellement affectées par des biais de sélection ou d'autres facteurs confondants. De plus, les résultats des méta-analyses pourraient montrer des différences dont la pertinence clinique serait faible.

Selon les essais cliniques contrôlés randomisés (RCT), jusqu'à 40% des patients recevaient un anticoagulant oral associé à de l'aspirine (ASA). Cette association peut doubler le risque hémorragique (augmentation de 2% en termes absolus).

Efficacité

Sur base des essais cliniques contrôlés randomisés (RCT) comparant les anticoagulants oraux directs (AOD) et les antagonistes de la vitamine K (AVK), l'efficacité semble équivalente en termes de prévention des AVC ischémiques. (*GRADE B*)

Sécurité

Les méta-analyses rapportent une diminution de mortalité chez les patients sous AOD par comparaison aux patients sous AVK. Dans les RCTs, cette différence n'était pas statistiquement significative pour tous les AOD. (*GRADE B*)

Il y a une diminution du risque d'hémorragie majeure sous AOD qui semble être principalement due à une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne des AOD comparés aux AVK. Cette différence de risque d'hémorragie intracrânienne, bien que statistiquement significative, reste faible en termes absolus : entre 0,20 et 0,31% par année. (*GRADE B*)

Cependant, un plus grand nombre de saignements digestifs sont rapportés sous AOD avec les doses standards (différence avec les AVK entre -0,10 et + 0,51 % par année). (*GRADE B*)

Concernant les analyses de sous-groupes chez le patient âgé ou chez le patient souffrant d'insuffisance rénale, les résultats doivent être interprétés avec réserve, le design des RCTs n'étant pas conçu pour analyser ces sous-groupes avec robustesse.



- Chez le patient âgé (≥ 75 ans), l'effet des AOD est similaire à celui retrouvé dans les conclusions générales des différentes RCTs, sauf chez le patient ≥ 80 ans sous dabigatran à dose élevée, où le risque d'hémorragie majeure est plus élevé que chez les patients sous AVK. (GRADE C) Des études au long cours incluant des patients très âgés et fragiles (exclus des RCTs) sont nécessaires pour voir si la dose recommandée apporte le bénéfice escompté à partir des RCTs. (Avis d'expert)
- Chez le patient présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (ClCr) >30 mL/minute), les résultats sont similaires aux conclusions générales des RCTs. L'apixaban semble même apporter un bénéfice supplémentaire par rapport aux AVK lorsque la ClCr est entre 30 et 50 mL/minute, en diminuant le risque d'hémorragie majeure. (GRADE C)
- Chez les patients nécessitant un traitement concomitant avec des antiagrégants, des études semblent montrer une meilleure sécurité dans l'utilisation des AOD combinés aux antiagrégants comparé aux AVK combinés aux antiagrégants. (Avis d'expert)
- Chez les patients en FANV et présentant un cancer, l'utilisation des AOD semble être une potentielle alternative, mais il manque actuellement des études pour prouver leur non-infériorité. (Avis d'expert)
- Il n'y a pas d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde entre les patients traités par un AVK et les patients traités par un AOD, sauf peut-être avec le dabigatran 150 mg (voir point 2.1.2.5.). (GRADE C)

Surveillance

Les AOD ont, à ce jour, l'avantage de ne pas nécessiter de monitoring thérapeutique en routine, contrairement aux AVK où les patients subissent pour le restant de leurs jours des prises de sang répétées et de nombreux réajustements de dose.

Néanmoins, le jury recommande un suivi régulier chez le prescripteur (tous les 3 mois), ceci afin de suivre certaines caractéristiques cliniques susceptibles de prolonger la demi-vie des AOD (fonction rénale, fonction hépatique,...) mais également afin de surveiller les potentielles interactions médicamenteuses pouvant augmenter le risque hémorragique ou thrombotique du patient. (Avis d'expert, forte recommandation)

Le suivi rapproché des patients sous anticoagulants oraux (AVK ou AOD) doit permettre aux prescripteurs et/ ou médecins traitants d'agir sur tous les paramètres cliniques modifiables qui peuvent accélérer l'apparition des effets indésirables des anticoagulants oraux (stratégies préventives). (Forte recommandation)

« En 2014, une analyse réalisée par le BMJ avait révélé que le monitoring du dabigatran était possible en pratique et permettait de réduire le risque hémorragique par rapport aux AVK, mais que la firme productrice) avait évité de rendre cette information publique parce qu'elle aurait pu affaiblir son principal argument de marketing. » (Avis d'expert – étude KCE)

Le jury constate que les experts ne recommandent pas un contrôle de concentrations plasmatiques des AOD en routine. Néanmoins, lors de la discussion générale, des intervenants ont notifié que la littérature le suggérait ou recommandait ce monitoring de la concentration plasmatique dans certaines circonstances telles que :

- Age très avancé
- Poids extrêmes (cachexie, obésité morbide)
 - Il existe des recommandations émises par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis pour les patients avec obésité morbide (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936273/>)
- Interactions médicamenteuses importantes
- Insuffisance rénale sévère



- Événement hémorragique ou thrombo-embolique sous AOD
- Urgence avec nécessité de geste invasif à haut risque hémorragique ou de traitement fibrinolytique
- Utilisation de l'antidote idarucizumab
 - Il existe des recommandations émises par l'International Society on Thrombosis and Haemostasis pour l'utilisation des agents de réversion des AOD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26911798>)

Le jury émet l'avis que ces suggestions ou recommandations doivent encore être appuyées par d'autres études cliniques.

Le jury suggère que pour la bonne interprétation des résultats des concentrations plasmatiques en AOD, une équipe spécialisée dans les anti-coagulants puisse être consultée à tout moment. (*Forte recommandation*)

Par ailleurs, le jury recommande l'utilisation de tests de laboratoires spécifiques validés et standardisés pour mesurer les concentrations plasmatiques des AOD. (*Forte recommandation*)

Le jury recommande de vérifier la reproductibilité et la fiabilité des INR mesurés par les appareils délocalisés. (*Forte recommandation*)

Observance

Remarque préliminaire : La question 1 aborde l'observance en détail.

L'absence de monitoring et la facilité d'usage des AOD (moins d'interactions médicamenteuses et alimentaires et posologie constante) sont des facteurs susceptibles d'améliorer l'observance thérapeutique à ces anticoagulants. Toutefois, dans les RCTs, aucune différence en taux d'arrêt n'a été retrouvée entre les AOD et la warfarine, alors que les patients se trouvent dans des conditions strictes de suivi. Les données belges de l'IMA vont dans le même sens, avec 20 à 30% d'arrêt des traitements pour les deux classes de médicaments.

Or, en raison de la courte durée d'action des AOD, l'observance stricte des prescriptions est plus critique avec cette classe médicamenteuse qu'avec les AVK. Les patients sous AOD doivent, malgré l'absence de monitoring, faire l'objet d'un suivi attentif régulier, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour les patients sous AVK, il est également essentiel d'optimiser l'observance. En effet, des études ont montré qu'une bonne observance (évaluée par un TTR $\geq 70\%$) était associée à une mortalité 3x moindre, ainsi qu'une diminution significative des risques d'hémorragie majeure et d'événements thrombo-emboliques. (*GRADE B, forte recommandation*)

Il est essentiel de tenir compte du profil du patient, de son mode de vie (habitudes alimentaires, déplacements professionnels/privés), de ses capacités et de ses préférences pour choisir l'anticoagulant qui lui convient le mieux et ainsi augmenter l'observance du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury rappelle avec insistance de prescrire la dose recommandée des AOD sur base des caractéristiques cliniques du patient afin qu'il soit anticoagulé de façon optimale pour son risque thrombo-embolique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En effet, trop de patients reçoivent une dose réduite de l'AOD, et ce dans l'espoir de diminuer le risque d'hémorragie majeure du traitement anticoagulant (d'après les données de l'IMA cela



concerne 43% des patients en Belgique). Cependant, excepté pour le dabigatran et l'édoxaban, les doses réduites n'ont pas été étudiées en termes d'efficacité et de sécurité par rapport aux AVK dans des RCT.

Efficience

Malgré le coût d'une dose journalière d'un AOD 10 fois supérieure à celui d'un d'AVK, le calcul du coût pour le restant de la vie du patient ne semble pas beaucoup plus élevé pour les AOD que pour les AVK, en tenant compte des coûts liés au monitoring et aux effets indésirables.

Au niveau belge, 3 modèles économiques dans lesquels les données des RCTs ont été extrapolées à la durée de vie d'un patient belge montrent que les AOD permettent de gagner entre 1 et 4 mois de vie en bonne santé par rapport aux AVK. Les rapports coût-efficacité incrémentiels (ICER) se situeraient entre 2.807 € et 13.564 € par année gagnée de vie en bonne santé.

Néanmoins, les RCTs sur les AOD comprennent un certain nombre de biais en leur faveur. De plus, ces modèles se basent sur une utilisation des AOD dans les conditions de suivi strictes d'un RCT, bien plus optimale que dans la vie réelle et ne tiennent pas compte du taux élevé d'AOD prescrit en off-label (doses réduites). Il n'est pas non plus encore prouvé que ces résultats soient retrouvés lors de leur utilisation à long terme (> 10 ans).

CONCLUSIONS

Avant de se prononcer sur un quelconque bénéfice d'un traitement par rapport à un autre, le jury veut à nouveau souligner que le choix du médicament n'apporte qu'un bénéfice limité pour la santé.

Il est bien plus important de faire un choix mûrement réfléchi quant à l'initiation ou non d'un traitement et s'il convient de l'arrêter ou non à un autre moment. En effet, il s'agit en l'occurrence de prévention. Pour certains patients, le traitement n'induit donc que des inconvénients (notamment des hémorragies cérébrales), tandis que d'autres profiteront de ce traitement (notamment la prévention des infarctus cérébraux thrombotiques). Par conséquent, au niveau de la population, les bénéfices doivent laisser présager une forte valeur ajoutée (bénéfice net) afin de pouvoir justifier les inconvénients sur une base individuelle. (*Forte recommandation*)

Ensuite, le jury est d'avis que l'augmentation de l'observance aura un effet plus important sur le bénéfice pour la santé que les avantages absolus de l'un ou l'autre produit. (*Forte recommandation*)

Le jury émet une légère préférence à l'utilisation des AOD dans le traitement de la FANV (*faible recommandation*). Leur efficacité en termes de prévention des AVC est non inférieure aux AVK, mais présente tout de même un avantage en termes de diminution d'hémorragie majeure, surtout les hémorragies intracrâniennes. Une augmentation du risque d'hémorragie gastrique doit être prise en compte dans le choix d'un ACO. Un suivi rapproché est nécessaire pour tous les anticoagulants oraux, même ceux ne nécessitant pas de monitoring thérapeutique de routine. Leur efficacité doit être réévaluée sur le long cours, surtout pour les populations exclues des RCTs.



3. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 3)

3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Trois guides de pratique parlent du passage des AVK aux AOD : AHA/ACC/HRS 2014, ESC 2016 et NICE 2014. Les deux premiers mentionnent que le passage à un AOD est recommandé lorsque le TTR n'est pas bien contrôlé. Le guide de pratique ESC 2016 mentionne également l'observance (en ce sens que le passage ne devrait être envisagé que si le TTR non satisfaisant n'est pas dû à une mauvaise observance).

AHA/ACC/HRS 2014 explique que le choix doit être réévalué 'à des intervalles réguliers' en fonction du risque d'AVC ou d'hémorragie.

Le niveau de recommandation est faible pour les deux guides de pratique. Le niveau de preuve est faible selon AHA/ACC/HRS 2014 mais élevé pour ESC 2016.

NICE 2014 est plus précis quant à définir un mauvais contrôle de l'anticoagulation : deux valeurs de l'INR supérieures à 5 ou une valeur de plus de 8 au cours des 6 mois écoulés, 2 INR inférieurs à 1,5 au cours des 6 derniers mois, ou un TTR <65%. Dans ces cas, il est recommandé de discuter avec le patient d'autres stratégies de prévention d'AVC, ainsi que des risques et bénéfices potentiels de l'apixaban, du dabigatran ou du rivaroxaban.

Aucun guide de pratique ne mentionne une situation où le passage d'un AOD à la warfarine serait indiqué.

3.1.2. Que disent les études ?

3.1.2.1. Prudence lors du passage d'un anticoagulant à un autre

Plusieurs auteurs ont émis des commentaires sur les risques (de saignements ou de thromboembolie) qui semblent accompagner le passage d'un anticoagulant à un autre. (Caldeira 2014, Mahaffey 2013, Ruff 2014b). Cet aspect du passage sort du cadre de la revue de la littérature. Par contre, il importe de se rendre compte que la transition est une période à haut risque pour le patient et qu'une prudence particulière est de mise quant à la méthode, aux directives pour le patient et au suivi, en vue de minimiser les risques découlant d'une anticoagulation inadéquate.



3.1.2.2. Motifs du passage

Voir les guides de pratique.

3.1.2.3. Comment faire ?

Deux RCT ont comparé différentes méthodes de transition. En fait, le groupe bibliographique ne dispose pas de preuves solides quant à la méthode optimale.

Après des notifications d'un risque accru d'AVC et d'hémorragie chez des patients en transition entre les AOD et les AVK à la fin de 2 études comparant un AOD à la warfarine dans la FA (Mahaffey 2013, Granger 2012), les auteurs de ENGAGE AF TIMI ont développé une méthode de transition en fin d'étude, visant à réduire ces risques au minimum (Ruff 2014b).

Pour davantage d'informations sur le passage d'un médicament à l'autre, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit.

3.2. Avis de l'expert (Heidbuchel 2017b) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

Quand passer des AOD aux AVK ou vice versa chez les patients atteints de FA ?

Le terme 'fibrillation auriculaire non valvulaire' a complètement disparu des guides de pratique européens et autres guides de pratique, malgré le fait que les RCP de tous les AOD utilisent encore cette dénomination très floue. L'explication simple est que les quatre essais randomisés avec des AOD permettent d'inclure des patients atteints d'une maladie valvulaire, et excluent explicitement les patients avec 1) des valve cardiaques prothétiques mécaniques et 2) une sténose mitrale modérée à grave (qui survient habituellement dans le contexte d'une maladie cardiaque rhumatismale, une pathologie très rare dans notre monde occidental moderne, mais associée à un risque thromboembolique élevé). Les essais randomisés incluent 15 à 26% de patients atteints d'une maladie valvulaire légère à modérée, principalement une régurgitation mitrale et tricuspide, mais aussi une sténose mitrale légère et une sténose aortique légère à modérée. Les analyses post-hoc de ces groupes de patients « valvulaires » ont révélé que l'efficacité et l'innocuité relatives des AOD par rapport aux AVK étaient similaires à celles des autres groupes (Avezum 2015, De Caterina 2017), à l'exception d'un risque légèrement plus élevé (mais significatif) d'hémorragie sévère et d'hémorragie non majeure cliniquement pertinente dans l'étude ROCKET-AF (Breithardt 2014). Il est important de noter que les patients « valvulaires » ont des taux absolus d'événements thromboemboliques et d'événements hémorragiques plus élevés, ce qui signifie que les avantages absolus sont plus élevés dans ces groupes lorsqu'ils sont traités avec des AOD par rapport au groupe AVK. Même quelques centaines de patients avec des valves prothétiques biologiques ou une réparation valvulaire préalable (souvent incluant un anneau prothétique) ont été inclus dans les essais pivots de phase 3, sans aucun signe indiquant de moins bons résultats (Avezum 2015, De Caterina 2017). Cette constatation contraste avec un taux significativement plus élevé de saignements et de thromboembolies dans l'essai prospectif unique évaluant le traitement par AOD (avec le dabigatran) débutant tôt après une implantation mécanique de la valve cardiaque chez les patients, ce qui explique la contre-indication claire des AOD chez ces patients en FA (Eikelboom 2013). En outre, le fait qu'il n'existe pas de raison biologique plausible pour laquelle les AOD seraient moins performants chez les patients porteurs de valves prothétiques biologiques, TAVI ou ayant subi une réparation valvulaire préalable (conditions qui, à elles seules, ne nécessitent pas de traitement anticoagulant), explique qu'il est recommandé de préférer les AOD chez les patients atteints de FA en se fondant sur



le bénéfice clinique net global escompté, et d'exclure uniquement les patients atteints de FA pour le traitement par AOD (et donc de préférer le traitement par AVK) dans les cas de 1) valves cardiaques mécaniques, 2) sténose mitrale modérée à grave (une pathologie dont on sait qu'elle présente un risque très élevé de thromboembolie et qui n'a fait l'objet d'aucune étude), 3) dysfonctionnement rénal (cut-off, dépendant du RCP des différents AOD) ; et 4) prise de médicaments concomitants prohibés (comme le montre le Tableau 5 du EHRA Practical Guide mis à jour) (Kirchhof 2016, Heidbuchel 2015b).

Les recommandations ESC n'ont pas adopté le concept « d'essai avec AVK » comme critère de qualification pour sélectionner les AOD étant donné leur analyse du bénéfice clinique net supérieur avec les AOD par rapport à la plupart des patients atteints de FA, y compris ceux des centres à cTTR très élevé. D'un autre côté, si les patients sous AVK présentent un contrôle INR suboptimal malgré une bonne observance thérapeutique (pas de valeur spécifique mentionnée par les GPC de la FA, le EHRA Practical Guide indique un TTR ≤ 65 % comme cut-off, de même que le GPC NICE) (Kirchhof 2016, Heidbuchel 2015b), il convient d'envisager de passer aux AOD (recommandation de classe IIa).

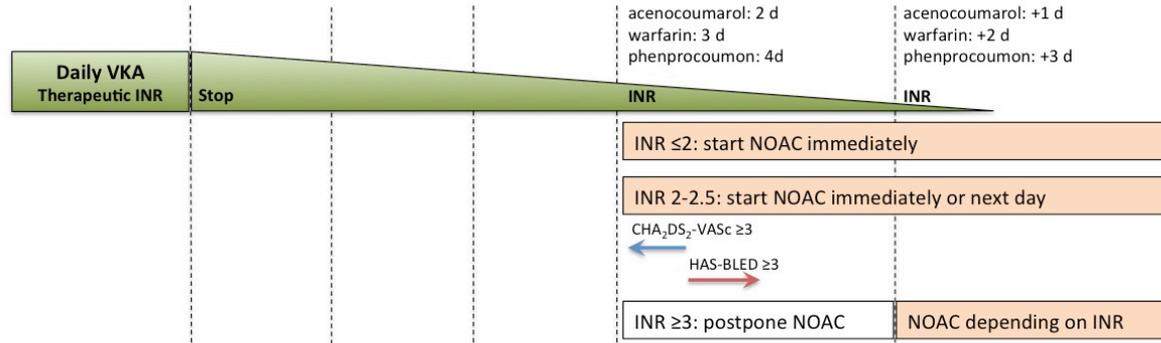
Hormis les critères d'exclusion mentionnés ci-dessus, les patients éligibles peuvent se trouver dans certaines situations pour lesquelles une combinaison de différents facteurs entraîne une incertitude majeure par rapport au taux plasmatique des AOD. Ces facteurs incluent la comédication et des paramètres physiologiques (poids corporel extrême, fonction rénale limite, âge, fragilité...) tels que décrits dans le Tableau 5 du EHRA Practical Guide mis à jour et tels qu'abordés ci-dessous. On pourrait défendre la détermination des taux plasmatiques des AOD chez les patients de ce type, mais l'interprétation des niveaux mesurés est fort incertaine : les écarts pour ces mesures dans les essais de phase 3 sont relativement larges, le dosage doit être réalisé à des moments très précis, et il n'existe aucune donnée définitive sur ce qui devrait être le « taux plasmatique cible ». Chez les patients de ce type, il est peut-être souhaitable d'opter pour une thérapie AVK titrée par les mesures INR.

La question du passage a été abordée en détail dans l'EHRA Practical Guide (Heidbuchel 2015b). Le passage des AOD aux AVK constitue une transition particulièrement critique, puisque les données issues de l'arrêt des essais de phase III ont montré que, durant cette phase, on constatait des événements ischémiques accrus, que ce soit dans ROCKET-AF (Mahaffey 2013) ou dans ARISTOTLE. Il s'agit d'une augmentation transitoire du risque thromboembolique pendant l'initiation de la thérapie par AVK, associée à une surestimation potentielle de l'INR en raison de l'effet des inhibiteurs aFX. Par conséquent, il est nécessaire de réaliser une lecture confirmatoire de l'INR >2 un ou deux jours après cette valeur avant de mettre un terme à l'administration concomitante des AOD. En outre, il convient aussi d'observer un suivi INR intensif dans les 2 semaines qui suivent la transition afin d'assurer une anticoagulation stable avec les AVK.

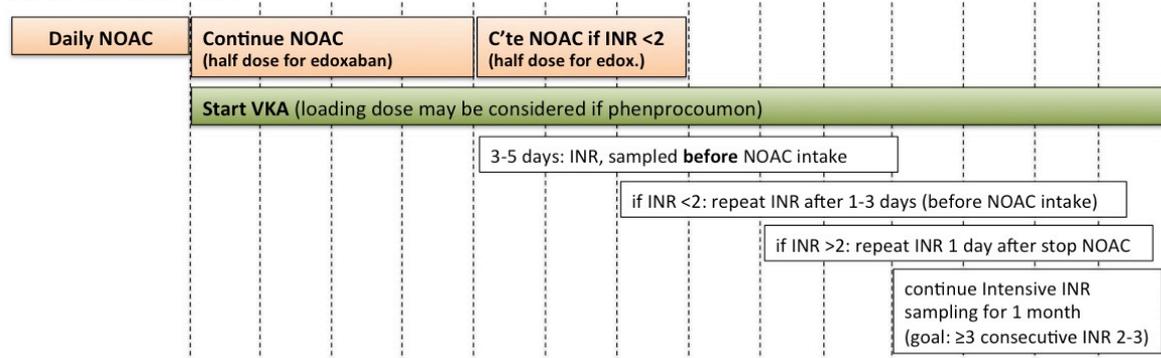
En ce qui concerne le passage des AVK aux AOD, chaque RCP spécifie des valeurs INR différentes, en dessous desquelles les AOD devraient être initiés après avoir mis un terme aux AVK. Étant donné que cette confusion entraîne des erreurs dans la pratique quotidienne et qu'il n'existe aucune justification biologique pour les différentes valeurs INR, le groupe de rédaction du EHRA Practical Guide a volontairement proposé un schéma unifié pour ce scénario.



From VKA to NOAC



From NOAC to VKA



3.3. Conclusion du jury

Le jury constate que les preuves sont limitées. Il n'y a pas de raison systématique de faire passer un patient traité par AVK à des AOD. (*forte recommandation*) Toute modification du schéma de médication comporte des risques et doit être apportée avec la vigilance requise et en concertation entre un médecin généraliste et un spécialiste. Pour l'approche spécifique, à chaque changement, le groupe bibliographique fait référence au RCP de l'AOD concerné.

D'AVK à AOD :

Un TTR réduit peut motiver le passage d'un AVK à un AOD. En cas de mauvais TTR inexplicable, une évaluation du patient doit tout d'abord être effectuée pour vérifier les facteurs éventuels qui pourraient avoir causé une perturbation temporaire (*avis d'expert, forte recommandation*). Un TTR réduit peut être défini comme dans le GPC de NICE 2014 : 2 x INR >5 ou 1 x INR >8 au cours des 6 derniers mois OU 2 x INR <1,5 OU TTR <65%.

Indépendamment du traitement spécifique par anticoagulants, il est et reste important que le patient soit bien suivi (*avis d'expert, forte recommandation*).

Le jury déclare qu'un relais ne peut être envisagé que si un TTR insuffisant n'est pas attribué à une piètre observance (*avis d'expert, forte recommandation*).

La préférence ou les conditions pratiques du patient peuvent jouer un rôle dans la décision de changement (*avis d'expert, faible recommandation*).



Il convient de consulter la notice scientifique de l'AOD concerné pour passer correctement d'un AVK à un AOD (*avis d'expert, forte recommandation*).

Pour des raisons pragmatiques, le jury propose d'appliquer les recommandations du guide de pratique clinique de l'EHRA (*avis d'expert, faible recommandation*).

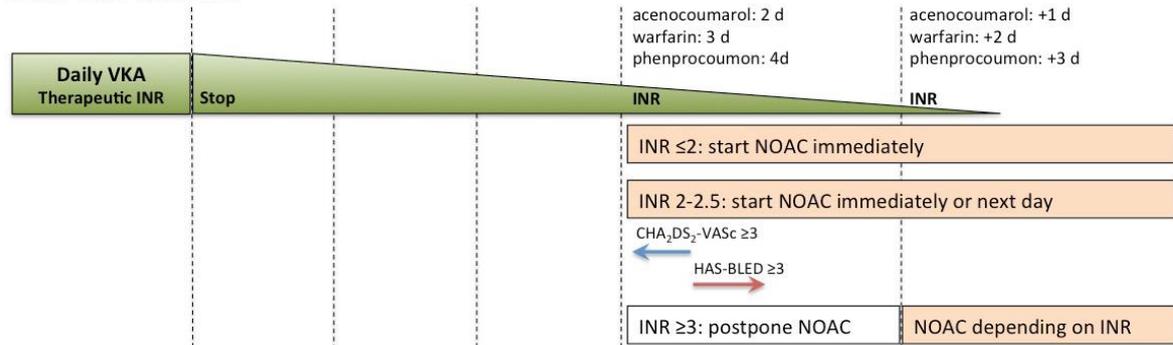
From VKA to NOAC:

Goal to unify divergent SmPC: rivaroxaban: INR ≤ 3

edoxaban: INR ≤ 2,5

apixaban & dabigatran: INR ≤ 2

From VKA to NOAC



Le jury constate que les critères de remboursement actuels pour les AOD en prévention des AVC en cas de fibrillation auriculaire (décembre 2017) sont restrictifs par rapport aux GPC actuels, basés sur les RCTs. Dans les RCTs, l'initiation d'une anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire a été associée à un certain risque d'AVC (évalué par le score CHA₂DS₂-VASc). De plus, un expert indique que les patients ayant une TEV sous traitement par AVK (pendant >12 mois) ne peuvent passer à un AOD, également en raison des restrictions imposées par les critères de remboursement.

D'un AOD à un AVK :

Contrairement à la situation survenant lorsque l'on passe d'un AVK à un AOD, la période de transition d'un AOD à un AVK induit un risque significativement **plus élevé**. Dans plusieurs RCTs avec AOD pour fibrillation auriculaire, des patients ont été mis sous warfarine en fin d'étude. Au cours de cette période, une incidence accrue d'événements thrombotiques a été constatée dans certaines études. Le patient doit être suivi de façon appropriée au cours de cette période de transition (*GRADE C, forte recommandation*).

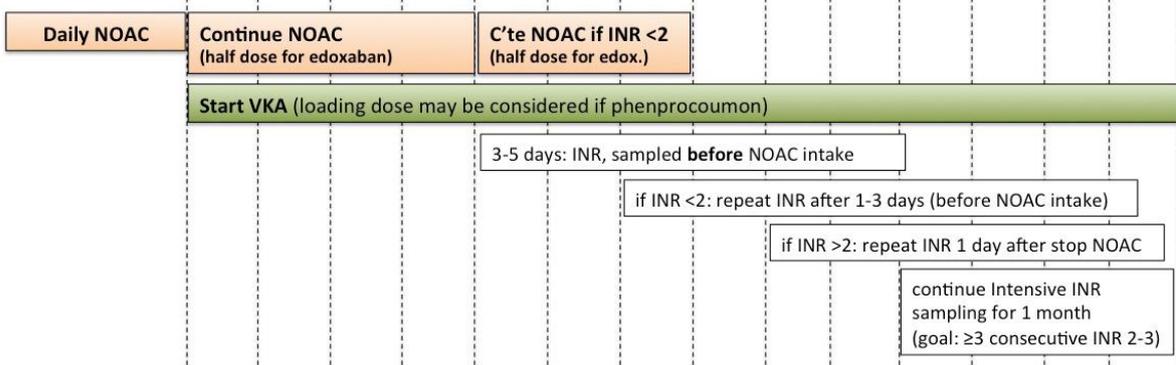
En cas de valvulopathie d'origine rhumatismale et/ou de sténose mitrale modérée à sévère (rare en Belgique) ou de nouvelles valves artificielles mécaniques, les AOD sont absolument contre-indiqués et un AVK doit être administré (*GRADE B, forte recommandation*).

En cas d'insuffisance rénale (déterminée par ClCr, selon la formule de Cockcroft-Gault) sous la limite inférieure mentionnée par le RCP respectif de l'AOD, l'AOD doit être arrêté et un AVK peut être administré (*avis d'expert, forte recommandation*). Le jury constate que les preuves sont également fortement limitées pour l'AVK chez ces patients. La dialyse ne relève pas de ce consensus.

En raison d'interactions possibles, l'utilisation de médicaments spécifiques peut induire un passage d'un AOD à un AVK. Le jury fait en l'occurrence référence aux notices respectives des AOD (*forte recommandation*). Pour davantage de contexte et de détails sur la façon d'aborder des interactions médicamenteuses, le jury fait référence au guide pratique, tel que rédigé par Heidbuchel et al., avec le soutien de l'EHRA, (Heidbuchel 2015b) (*avis d'expert, faible recommandation*).



From NOAC to VKA





4. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, en cas de choix d'un AOD, quels sont les arguments pour en préférer l'un plutôt que l'autre ? (question pour le jury 4)

4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le guide de pratique ESC 2016 ne mentionne aucune différence entre les AOD.

Le guide de pratique AHA/ACC/HRS 2014 ne fait pas de différence entre les AOD, sauf pour l'IRC terminale. La warfarine est le traitement de choix (voir Choix du traitement initial : commencer par un AVK ou un AOD ?), mais le dabigatran est déconseillé en raison de ses dangers éventuels, alors que le rivaroxaban n'est pas recommandé.

Le CCS 2016/2014/2012 n'exprime pas de recommandation différente entre les AOD, mais propose un ajustement de la dose de dabigatran chez des patients de 75 ans ou plus.

NICE 2014 dresse la liste des facteurs de risque énoncés dans l'autorisation de mise sur le marché, résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 21. Différents facteurs de risque dans l'autorisation de mise sur le marché des AOD

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Antécédent d'AVC ou d'AIT	X	X	X
Antécédent d'embolie systémique		X	
≥75 ans	X	X	X
Hypertension	X	≥65 ans	X
Diabète	X	≥65 ans	X
Insuffisance cardiaque symptomatique/ congestive	X	Classe NYHA 2 ou plus	X
Fraction d'éjection du ventricule gauche <40%		X	
≥65 ans et 1 facteur de risque tel que : diabète, hypertension, coronaropathie		X	



Le KCE 2017 ne donne aucune recommandation, mais déclare :
Au sein du groupe des AOD, aucun des GPC ne recommande un AOD plutôt qu'un autre.

4.1.2. Que disent les études ?

4.1.2.1. AOD versus AOD dans la fibrillation auriculaire. Informations issues d'études observationnelles

Des études de cohorte observationnelles comparant différents AOD peuvent nous donner des indications sur les performances des AOD dans les situations réelles. Par contre, une étude observationnelle ne permet pas d'établir un rapport causal entre les médicaments utilisés et les résultats cliniques observés. D'autres facteurs associés à l'utilisation de ces médicaments peuvent provoquer l'effet observé ou y contribuer.

Des études observationnelles comparant différents AOD dans la FA ont commencé à paraître au cours des dernières années. La qualité (inférieure) des données est influencée par les facteurs suivants :

- La durée de suivi de ces études est encore assez courte (généralement <1 an).
- La plupart des données proviennent de banques de données de prescriptions électroniques. La précision et le caractère complet des banques de données (par exemple au sujet des caractéristiques des patients) peuvent influencer les résultats.
- Comme pour toute information sur les prescriptions, la prescription d'un médicament ne signifie nullement que le médicament est effectivement pris (correctement) par le patient.

Dans la classification GRADE, les études observationnelles commencent par une FAIBLE qualité de preuves. Ce score peut être diminué à TRES FAIBLE en cas de problèmes de qualité, de caractère direct, de précision... de l'étude.

Le groupe bibliographique évalue la qualité des preuves issues de ces études observationnelles comme TRES FAIBLE, essentiellement en raison de la brièveté du temps de suivi.

4.1.2.1.1. Apixaban versus dabigatran

4.1.2.1.1.1. AVC

Une étude de cohorte rétrospective effectuée aux États-Unis, incluant 13.048 patients avec une FA, n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en taux d'AVC entre l'apixaban et le dabigatran (Noseworthy 2016).

4.1.2.1.1.2 Hémorragies majeures

Les résultats pour les hémorragies majeures ne sont pas univoques.

Une étude de cohorte rétrospective danoise portant sur 54.321 nouveaux utilisateurs d'ACO, a observé un taux réduit d'hémorragies majeures, à la limite de la signification statistique, avec l'apixaban comparé au dabigatran (Lamberts 2017).

Une étude de cohorte étatsunienne portant sur 12.099 nouveaux utilisateurs d'ACO n'a pas observé de différence statistiquement significative (Lip 2016).

Dans une autre étude de cohorte étatsunienne incluant 13.084 nouveaux utilisateurs d'AOD, un taux réduit d'hémorragies majeures a été observé avec l'apixaban comparé au dabigatran (Noseworthy 2016).



Une synthèse méthodique a trouvé 5 études de cohorte supplémentaires (résumés de conférences) ne rapportant aucune différence statistiquement significative en taux d'hémorragies majeures entre l'apixaban et le dabigatran, bien que dans 4 de ces cohortes l'apixaban avait un taux numériquement plus faible d'hémorragies majeures que le dabigatran (Deitelzweig 2017).

4.1.2.1.2. Apixaban versus rivaroxaban

4.1.2.1.2.1. AVC

Une étude de cohorte rétrospective effectuée aux États-Unis portant sur 13.130 nouveaux utilisateurs d'AOD, n'a pas montré de différence statistiquement significative en taux d'AVC entre l'apixaban et le rivaroxaban (Noseworthy 2016).

4.1.2.1.2.2. Hémorragies majeures

Une étude de cohorte rétrospective danoise et deux études de cohorte rétrospectives américaines portant sur de nouveaux utilisateurs d'ACO/AOD, ont observé un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban (Lamberts 2017, Lip 2016, Noseworthy 2016).

Une synthèse méthodique a trouvé 5 études de cohorte supplémentaires (résumés de conférences) rapportant également un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban (Deitelzweig 2017).

4.1.2.1.3. Dabigatran versus rivaroxaban

4.1.2.1.3.1. AVC/ES

Une méta-analyse de 6 études de cohorte observationnelles a trouvé un risque similaire d'AVC/ES chez des utilisateurs du rivaroxaban et du dabigatran (Bai 2017).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.1.2.1.3.2 Mortalité

La méta-analyse de 4 études de cohorte observationnelles a observé un taux plus élevé de mortalité chez des utilisateurs du rivaroxaban par comparaison aux utilisateurs du dabigatran (Bai 2017).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.1.2.1.3.3. Infarctus du myocarde

Aucune différence statistiquement significative du taux d'infarctus du myocarde n'a été observée entre les utilisateurs du rivaroxaban et du dabigatran, dans une méta-analyse de 2 études de cohorte observationnelles (Bai 2017).



Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.1.2.1.3.4 Hémorragies

Une méta-analyse de 5 études de cohorte observationnelles avec des patients atteints de fibrillation auriculaire a observé un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé au dabigatran.

Une synthèse méthodique a trouvé 1 étude de cohorte supplémentaire (résumé de conférences) rapportant également un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé au dabigatran (Deitelzweig 2017).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

Des hémorragies gastro-intestinales ont également été observées plus fréquemment avec le rivaroxaban qu'avec le dabigatran. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les hémorragies intracrâniennes (Bai 2017).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

Une étude de cohorte danoise portant sur 22.358 patients avec une FANV a rapporté des taux plus élevés de toute hémorragie avec le rivaroxaban 20 mg comparé au dabigatran 150 mg. La différence entre le rivaroxaban 15 mg et le dabigatran 110 mg n'était pas statistiquement significative (Gorst-Rasmussen 2016).

4.1.2.2. Les AOD chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire

Voir [chapitre 2.1.2.3.](#)

4.1.2.3. Les AOD chez les patients avec une fonction rénale altérée et une fibrillation auriculaire

Voir [chapitre 2.1.2.4.](#)

4.1.2.4. Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde

Voir [chapitre 2.1.2.5.](#)



4.2. Avis de l'expert (Heidbuchel 2017b, Verhamme/Vanassche 2017)

4.2.1. Heidbuchel (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

L'effet et le bénéfice clinique net des AOD sont particulièrement constants quand on les compare aux AVK dans les différents essais de phase III et aux données de registre du monde réel. Les GPC ne marquent donc aucune préférence expresse pour un AOD spécifique, sauf dans quelques situations particulières. Les GPC soulignent principalement l'application adéquate des schémas de réduction des doses pour tous les AOD.

Par 'situation particulière', nous entendons par exemple la nécessité de mettre en place une antiagrégation plaquettaire simple ou double concomitante (SAPT (Single Antiplatelet Therapy) ou DAPT (Double Antiplatelet Therapy)) en plus des anticoagulants chez les patients en FA ayant besoin d'une revascularisation artérielle (ICP) avec ou sans endoprothèse. Nous savons que la trithérapie traditionnelle (AVK + DAPT) est associée à un risque très élevé de saignements majeurs. Quoi qu'il en soit, la crainte d'une thrombose de l'endoprothèse et/ou de réinfarctus souligne la nécessité d'une thérapie antiplaquettaire. Là où les GPC suggéraient auparavant d'utiliser une faible dose d'AOD dans les scénarios de ce type, les GPC ultérieurs privilégient une dose d'AOD ayant prouvé son efficacité pour prévenir un accident ischémique cérébral. C'est le cas pour tous les schémas à faible dose chez les patients qui ne sont pas éligibles à des doses plus faibles (par ex. sur la base de la fonction rénale), à l'exception d'une dose de 110 mg de dabigatran (qui n'était pas inférieure aux AVK dans l'essai RE-LY). Dans ces situations de trithérapie, le dabigatran 110 mg BID pourrait être privilégié, comme indiqué dans le EHRA Practical Guide. (Heidbuchel 2015b) Des données plus récentes ont souligné que la double thérapie précoce (SAPT avec ACO) constitue une alternative sûre (cf. PIONEER-AF avec rivaroxaban 15 mg, et RE-DUAL avec dabigatran 110 ou 150 mg) (Cannon 2017, Gibson 2016) même si les résultats de ces essais sont faibles en termes d'efficacité (et un examen approfondi des données numériques révèle que les schémas à plus faible dose n'importe quel des médicaments protègent moins des événements ischémiques que le triple schéma traditionnel -> double schéma avec AVK).

L'un des AOD pourrait encore être privilégié par rapport aux autres chez les patients présentant des antécédents ou un risque d'hémorragie gastro-intestinale. ARISTOTLE (avec apixaban) est le seul essai avec AOD qui n'a pas montré d'augmentation des saignements gastro-intestinaux par rapport aux AVK en comparaison avec les autres AOD. De surcroît, les données du monde réel semblent confirmer cette observation. (Yao 2016b) La raison exacte de cette découverte reste floue, mais sa cohérence peut servir d'argument pour privilégier l'apixaban chez les patients en FA présentant des antécédents ou un risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Comme troisième situation, citons les patients chez qui la fonction rénale est diminuée, un problème dont on estime qu'il va empirer chez une population qui est traitée sur le long terme. (Fordyce 2016, Hijazi 2016) Les AOD sont tous partiellement éliminés par les reins, toutefois cette proportion est la plus élevée pour le dabigatran (80%), suivie par l'edoxaban (50%), le rivaroxaban (33%) et l'apixaban (27%). Nous savons que le taux de saignements sous AOD augmente lors de la hausse des taux plasmatiques. Dans l'essai RE-LY (dabigatran), on constate des interactions significatives entre le traitement et la fonction rénale, et ce quelle que soit la dose. (Hijazi 2014) Pour l'apixaban, on remarque aussi une association entre l'eDFG et les saignements majeurs, mais dans une direction différente, c'est-à-dire avec un meilleur profil d'innocuité par rapport aux AVK chez ceux dont l'eDFG ≤ 50 mL/minute. (Hohnloser 2012b) En conséquence, les GPC européens suggèrent de réduire la dose de dabigatran chez les patients avec une fonction rénale diminuée et expriment une préférence claire pour un AOD dont la clairance rénale est moindre (de préférence l'apixaban) pour les personnes dont la fonction rénale se situe à la limite inférieure du spectre autorisé et/ou chez qui on prévoit une fonction rénale instable. (Kirchhof 2016)



À un âge avancé (surtout >80 ans), le bénéfice du dabigatran versus AVK en matière de saignements se perd (avec des taux de saignements majeurs similaires pour le dabigatran 110, mais plus élevés avec le dabigatran 150). (Eikelboom 2011) Le RCP européen spécifie donc une réduction de la dose fondée uniquement sur l'âge pour le dabigatran (ce qui n'est pas le cas pour les autres AOD), sans l'exclure des possibilités. Soulignons que tous les essais de phase III n'ont pas réalisé d'analyse du groupe >80 ans (la plupart ont divisé la population en <75 ans et ≥75 ans), alors qu'il s'agit d'une analyse très pertinente d'un point de vue clinique. Les données sont disponibles pour l'apixaban et l'edoxaban (Kato 2016, Alexander 2016, Halvorsen 2014) (tous deux présentent un bénéfice clinique net constant avec les AOD chez les personnes très âgées) et plus récemment pour le dabigatran (qui confirme la perte de bénéfice en matière de saignements avec le dabigatran 110 mg et des saignements accrus pour le dabigatran 150 mg, résultats mis à jour par l'analyse Eikelboom récente dans les groupes >80 ans et >85 ans). (Lauw 2017) L'expert est d'avis qu'il faut l'interpréter comme une préférence pour l'apixaban et l'edoxaban (et leurs algorithmes de réduction des doses adaptés) pour la population des plus de 80 ans.

La quatrième situation concerne la comédication ou les comorbidités des patients, puisqu'elles peuvent influencer le taux plasmatique des AOD. Le EHRA Practical Guide offre le conseil le plus complet et le plus consensuel sur la manière de gérer ces situations à l'aide d'un tableau en couleur (voir tableau 22 ci-dessous). (Heidbuchel 2015b, Heidbuchel 2017a) Ce tableau a été conçu en fonction des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques et fournit un cadre rationnel pour sélectionner l'AOD qui convient le mieux au patient (et pour déterminer la bonne dose). Les auteurs ont admis que 1) pour certaines interactions, il n'existe pas de données pharmacocinétiques (ils ont lourdement encouragé les entreprises à les leur fournir) et 2) les recherches portant sur la relation entre le taux plasmatique des AOD et l'efficacité/l'innocuité pourraient améliorer l'approche de sélection. Comme nous le voyons dans le tableau, dans certains cas, préférer un AOD en particulier offre une alternative plus sûre en éliminant les interactions potentielles. En dépit des inquiétudes décrites par rapport aux interactions médicamenteuses, les analyses post hoc de ROCKET-AF et ARISTOTLE ne montrent pas de signal de sécurité spécifique pour les patients polymédiqués (bien que le bénéfice en matière de saignements soit moindre chez les patients polymédiqués prenant de l'apixaban : valeur p d'interaction = 0,017), pas plus que dans le groupe de patients prenant des médicaments interagissant avec la P-gp. (Jaspers 2016, Piccini 2016) Les patients polymédiqués représentent clairement une population à risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de saignements majeurs et avec un taux de mortalité accru. (Jaspers 2016, Piccini 2016) Il est à noter que les mêmes facteurs peuvent avoir un impact sur la clairance des AOD pendant leur interruption temporaire avant une intervention chirurgicale (planifiée), par exemple montrer une clairance plus lente de l'AOD chez les patients prenant également du vérapamil ou de l'amiodarone. (Godier 2017)



Tableau 22.

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Antiarrhythmic drugs:					
Amiodarone	moderate P-gp competition	+12-60%	No PK data ^a	+40%	Minor effect ^a (use with caution if CrCl <50 ml/min)
Digoxin	P-gp competition	No effect	No data yet	No effect	No effect
Diltiazem	P-gp competition and weak CYP3A4 inhibition	No effect	+40%	No data yet	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Dronedarone	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+70-100% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	No PK or PD data: caution	+85% (Reduce NOAC dose by 50%)	Moderate effect but no PK or PD data: caution and try to avoid
Quinidine	P-gp competition	+53%	No data yet	+77% (No dose reduction required by label)	Extent of increase unknown
Verapamil	P-gp competition (and weak CYP3A4 inhibition)	+12-180% (reduce NOAC dose and take simultaneously)	No PK data	+53% (SR) (No dose reduction required by label)	Minor effect (use with caution if CrCl 15-50 ml/min)
Other cardiovascular drugs					
Atorvastatin	P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+18%	No data yet	No effect	No effect
Antibiotics					
Clarithromycin; Erythromycin	moderate P-gp competition and CYP3A4 inhibition	+15-20%	No data yet	+90% (reduce NOAC dose by 50%)	+30-54%
Rifampicin***	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	avoid if possible; minus 35%, but with compensatory increase of active metabolites	Up to minus 50%
Antiviral drugs					
HIV protease inhibitors (e.g. ritonavir)	P-gp and BCRP competition or inducer; CYP3A4 inhibition	No data yet	Strong increase	No data yet	Up to +153%

	Via	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fungostatics					
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% (if systemically administered)
Itraconazole; Ketoconazole; Posaconazole; Voriconazole;	potent P-gp and BCRP competition; CYP3A4 inhibition	+140-150% (US: 2 x 75 mg if CrCl 30-50 ml/min)	+100%	+87-95% (reduce NOAC dose by 50%)	Up to +160%
Immunosuppressive					
Cyclosporin; Tacrolimus	P-gp competition	Not recommended	No data yet	+73%	Extent of increase unknown
Antiphlogistics					
Naproxen	P-gp competition	No data yet	+55%	No effect (but pharmacodynamically increased bleeding time)	No data yet
Antacids					
H2B; PPI; Al-Mg-hydroxide	GI absorption	Minus 12-30%	No effect	No effect	No effect
Others					
Carbamazepine ^a ; Phenobarbital ^a ; Phenytoin ^b ; St John's wort ^b	P-gp/ BCRP and CYP3A4/CYP2J 2 inducers	minus 66%	minus 54%	minus 35%	Up to minus 50%
Other factors:					
Age ≥ 80 years	Increased plasma level		b	d	
Age ≥75 years	Increased plasma level			d	
Weight ≤ 60 kg	Increased plasma level		b		
Renal function	Increased plasma level	See specific dose instructions according to renal function			
Other increased bleeding risk		Pharmacodynamic interactions (antiplatelet drugs; NSAID; systemic steroid therapy; other anticoagulants); history of GI bleeding; recent surgery on critical organ (brain; eye); thrombocytopenia (e.g. chemotherapy); HAS-BLED ≥3			



La disponibilité ou non d'antidotes spécifiques (agents d'inversion) n'a pas donné lieu à une préférence particulière pour un AOD précis dans les GPC, et ce pour les raisons suivantes : 1) l'avantage clinique net des AOD par rapport aux AVK était présent malgré l'absence d'antidotes spécifiques au moment des essais de phase 3 ; 2) il existe des stratégies d'inversion non spécifiques validées avec des concentrés de complexe prothrombinique (activés) applicables à tous les types d'AOD ; 3) il n'est pas prouvé que l'inversion précoce modifie le résultat des événements hémorragiques majeurs par rapport à l'absence d'inversion, ou que l'inversion spécifique change le résultat par rapport à l'inversion non spécifique, bien qu'il y ait des preuves que, pour l'hémorragie intracrânienne par exemple, l'expansion hémorragique est limitée avec une inversion précoce. Néanmoins, il existe des circonstances où le potentiel d'un agent d'inversion spécifique est clairement bénéfique, comme chez les patients en attente de transplantation. De plus, des antidotes spécifiques permettent une intervention chirurgicale d'urgence plus précoce, et il y a de plus en plus de preuves indiquant que la thrombolyse est réalisable et sûre après l'administration d'idarucizumab pour contrer l'effet du dabigatran dans le cas d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les patients sous traitement par AOD. Ces avantages potentiels doivent être évalués dans le contexte des considérations décrites ci-dessus pour la sélection d'un AOD et d'un coût spécifiques, et peuvent, fin 2017, faire pencher le choix en faveur du dabigatran étant donné qu'il s'agit du seul AOD possédant un agent d'inversion spécifique pour le moment.

4.2.2. Verhamme/Vanassche

[Voir chapitre 2.2.2.](#)

4.3. Conclusion du jury

Commentaires généraux:

Il n'existe actuellement aucune étude type RCT qui compare directement un AOD à un autre AOD. Seules les études observationnelles peuvent nous informer sur la performance des AOD dans la population, mais celles-ci souffrent de limites méthodologiques (biais de sélection, données manquantes, ...), offrant donc des qualités de preuve très faibles. De plus, elles sont actuellement de trop courte durée, et donc les conclusions émises par le jury devront être réévaluées au long cours. Concernant les analyses de sous-groupes dans certaines populations plus à risque, telle la personne très âgée ou l'insuffisance rénale modérée, le jury souhaite rappeler que les différences méthodologiques au sein des différentes RCTs doivent souligner la prudence avec laquelle nous devons tenir compte des résultats de ces analyses pour préférer un AOD à un autre.

Sur base de la littérature actuelle, le jury conclut qu'il n'y a pas d'arguments scientifiques permettant de favoriser l'utilisation d'un AOD en particulier.

Néanmoins, sur base des avis d'experts et des analyses de sous-groupes des RCTs, le jury rappelle que le choix d'un AOD doit être orienté selon les caractéristiques cliniques du patient, ainsi que ses habitudes de vie (optimiser l'AOD qui permettrait d'avoir la meilleure observance).

Sur base des RCTs, quelques caractéristiques cliniques peuvent orienter le choix :

- Chez les patients avec haut risque de saignements gastro-intestinaux (GI), le jury estime que l'apixaban pourrait être intéressant en raison du moindre risque de saignements GI comparé aux AVK et aux autres AOD. (*GRADE B, faible recommandation*)



- Chez le patient avec insuffisance rénale modérée (avec dose adaptée), les résultats en termes de non infériorité ou de bénéfices sont conservés pour tous les AOD, néanmoins l'apixaban offre un avantage supplémentaire en diminuant les risques de saignements majeurs chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/minute). Pour les patients avec une insuffisance rénale modérée avec ClCr proche de 30 mL/minute, le jury conseille de choisir les AOD qui présentent la moindre élimination rénale (apixaban, ...). (*GRADE C, faible recommandation*)
- Chez le patient au-delà de 80 ans, le jury déconseille l'utilisation du dabigatran à dose de 150 mg, en raison d'une augmentation du risque de saignements majeurs. (*GRADE C, forte recommandation*)
- Il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour confirmer ou infirmer l'augmentation d'infarctus du myocarde avec l'utilisation du dabigatran. Le jury émet un avis de prudence concernant la prescription du dabigatran chez le patient à risque coronarien. (*GRADE C, forte recommandation*)
- Le choix de l'AOD doit être guidé de sorte que les interactions médicamenteuses soient minimales avec le reste du traitement du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*) Néanmoins, si un AOD est fortement recommandé sur base de caractéristiques cliniques pertinentes et même si de potentielles interactions médicamenteuses sont présentes, un dosage plasmatique de l'AOD en routine organisé par une équipe spécialisée dans les anticoagulants oraux peut être proposé pour écarter le risque de sur- ou sous-dosage de l'AOD. (*Forte recommandation*)

Situation clinique du patient en FANV listé pour une transplantation :

- Le jury se joint à l'avis de l'expert et recommande actuellement le dabigatran chez ces patients, en raison de la disponibilité de l'antidote spécifique idarucizumab, permettant une facilité de gestion périopératoire en urgence du patient anticoagulé sous dabigatran. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



5. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 5)

Ce chapitre contient également des éléments de réponse pour la question 11 du jury (voir chapitre 9).

5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Substitution (Relais)

CCS 2016/2014/2012, ESC 2016 et AHA/ACC/HRS 2014 font des commentaires sur la substitution (relais) dans la fibrillation auriculaire.

Interrompre ou non

Il faut prendre la décision d'interrompre ou non les ACO en mettant en balance le risque d'AVC en cas d'interruption et le risque hémorragique en cas de poursuite des ACO (CCS 2016).

L'interruption n'est pas considérée comme nécessaire pour des interventions à faible risque hémorragique, y compris des procédures cardio-vasculaires telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque et des interventions percutanées (CCS 2016, ESC 2016).

CCS a donné une liste des procédures chirurgicales avec leur risque hémorragique associé.

Substituer ou non

La décision de substituer ou non avec une HBPM en cas d'interruption des ACO doit également mettre en balance le risque d'un AVC et d'une hémorragie (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

Les guides de pratique s'accordent à dire que les patients avec des valves cardiaques mécaniques exigent un traitement de substitution (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016).

CCS 2016 propose la substitution pour des patients à haut risque d'AVC (score CHADS₂ ≥ 4, valve cardiaque mécanique, AVC/AIT dans les 3 mois précédents, cardiopathie rhumatismale). AHA/ACC/HRS 2014 et ESC 2016 ne font pas de recommandation formelle au sujet des patients qui devraient recevoir un relais.

CCS 2016 et ESC 2016 réfèrent tous deux à l'étude BRIDGE, où l'interruption de l'anticoagulation sans relais était non inférieure au relais, tout en provoquant moins d'hémorragies majeures.



CCS recommande de ne pas instaurer de relais chez des patients avec une FANV recevant des AOD et qui subissent une chirurgie programmée (élective) ou des procédures invasives exigeant une interruption de l'anticoagulation.

5.1.2. Que disent les études ?

5.1.2.1. Synthèse méthodique

Une synthèse méthodique (Daniels 2015) a recherché les publications (études contrôlées, études observationnelles et guides de pratique) liées à la gestion des anticoagulants durant la période péri-opératoire.

Elle a retrouvé une méta-analyse (Siegal 2012) d'études observationnelles comparant les résultats cliniques du relais par HBPM au non-relais chez des patients avec une interruption des AVK (généralement la warfarine) en raison d'une chirurgie ou procédure programmée (élective).

Cette méta-analyse avance que le risque d'évènements **thromboemboliques n'est pas modifié** (8 études de cohorte, 5.184 patients) avec ou sans relais. Par contre, le relais était associé à un risque accru d'évènements hémorragiques majeurs (5 études de cohorte, 3.501 patients) par rapport au non-relais.

Une RCT plus récente (BRIDGE Douketis 2015a) a également été incluse dans la synthèse méthodique de Daniels 2015.

5.1.2.2. Informations issues des RCTs

Relais par HBPM versus placebo après l'interruption de la warfarine dans la FA
--

Douketis 2015a BRIDGE Trial

Dans cette RCT de non-infériorité et de supériorité en double aveugle (Douketis 2015a), le relais par l'HBPM daltéparine (100 UI/kg de poids corporel) a été comparé à l'absence de relais (placebo administré par voie sous-cutanée), chez 1.884 patients avec une FANV dont le traitement par la warfarine était interrompu en raison d'une procédure invasive programmée. Les patients étaient suivis pendant 30 jours après l'intervention.

Les patients avec un risque élevé d'évènement thromboembolique (valve cardiaque mécanique, AVC, embolie systémique ou AIT dans les 12 semaines précédentes) étaient exclus de cette étude.

Après l'interruption de la warfarine pour une chirurgie ou procédure programmée chez des patients avec une FANV, le non-relais était non inférieur au traitement de relais pour le risque d'AVC, d'embolie systémique ou d'AIT.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Après l'interruption de la warfarine pour une chirurgie ou procédure programmée chez des patients avec une FANV, le non-relais était associé à un risque réduit de façon statistiquement significative d'hémorragies majeures par comparaison au traitement de relais.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Informations supplémentaires provenant d'autres RCTs :



Dans l'étude RE-LY (Connolly 2009), le dabigatran 110 mg 2x/jour a été comparé au dabigatran 150 mg 2x/jour et à la warfarine (INR 2-3) chez des patients avec une FA non valvulaire.

Une sous-analyse préspecifiée (Douketis 2015b) a comparé un traitement de relais (HBPM ou héparine non fractionnée) au non-relais chez des patients dont le traitement anticoagulant était interrompu en raison d'une procédure programmée.

Le traitement par la warfarine a été interrompu chez 1.415 patients. Le relais n'était pas associé à une modification du risque d'AVC et d'embolie systémique par comparaison au non-relais. Par contre, le relais était associé à plus d'hémorragies majeures et plus de thromboembolies. Ces résultats corroborent les résultats des RCTs (Douketis 2015a).

Le traitement par le dabigatran a été interrompu chez 2.691 patients. Le relais n'était pas associé à une modification du risque d'AVC et d'embolie systémique, ni à une thromboembolie de quelque nature, par comparaison au non-relais. Par contre, le relais était associé à plus d'hémorragies majeures.

5.2. Avis de l'expert (Wautrecht 2017)

5.2.1. Introduction

Le remplacement temporaire d'un anticoagulant à longue durée d'action (AVK) par un anticoagulant à courte durée d'action (HBPM ou HNF) en cas de chirurgie programmée et sa reprise en post-procédure se retrouve dans la littérature sous le terme de « bridging ». Le bridging fait l'objet de débats depuis de nombreuses années dans la mesure où il faut dans chaque cas bien peser le rapport risque/bénéfice lorsqu'on veut arrêter ou poursuivre le traitement par AVK : risque thrombotique vs risque hémorragique. Ce problème était et est toujours préoccupant pour les AVK dont la demi-vie est de l'ordre d'environ 8 heures pour l'acénocoumarol, de 20 à 60 heures pour la warfarine et de 140 à 160 heures pour la phenprocoumone. Le problème est moindre pour les AOD dont la demi-vie est relativement courte, plus comparable à celle des HBPM (range 7 à 17 heures environ).

La prise en charge péri-opératoire d'un patient sous anticoagulants oraux comme les AVK ou les AOD est une situation clinique courante puisqu'elle concerne surtout 2 grands types de patients : ceux présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire ayant un CHADS₂ score de 2 ou plus et ceux traités pour une thromboembolie veineuse (TEV). Les porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique nécessitent également un traitement anticoagulant.

L'objet de cette discussion est de commenter les résultats de la recherche de la littérature, d'apporter d'autres informations utiles éventuelles et de répondre aux 2 questions suivantes :

- Question 1. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- Question 2. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?



5.2.2. Interventions chirurgicales et autres procédures invasives

Les procédures opératoires ont pu être catégorisées en fonction du risque thrombotique lors de l'arrêt des anticoagulants (ACCP 2012 (Douketis 2012), « Table 1 ») et en fonction du risque hémorragique (Spyropoulos 2016) (« Table 2 »).

Table 1 Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Table 2 Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of ≥ 2%)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of < 2%)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy ± biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy ± biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy ± biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level I) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.



5.2.3. Fibrillation auriculaire

5.2.3.1. Etudes

La revue de Daniels (Daniels 2015) donne un panorama de tout ce qui a été fait dans le domaine. Toutefois, il ressort 3 études, décrites ci-dessous, qui apportent partiellement une réponse à la question concernant la FA.

5.2.3.1.1. La première est l'étude BRIDGE (Douketis 2015a).

Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, 1.884 patients sous warfarine pour une FA non valvulaire, devant subir une opération électorale, ont été randomisés pour recevoir une anticoagulation de remplacement (bridging) par une HBPM (Daltéparine 100 UI/kg/12 heures) ou un placebo SC 2x/jour, depuis 3 jours avant la procédure jusqu'à 24 heures avant et reprise ensuite pendant 5 à 10 jours. La warfarine était arrêtée 5 jours avant la procédure et recommencée 24 heures après. Le follow-up des patients s'est fait jusqu'au 30^e jour post-opératoire. Les événements principaux (primary outcomes) étaient une embolie artérielle (AVC, embolie systémique ou AIT) ou un saignement majeur. 950 patients ont reçu un placebo (PI) et 934 patients ont reçu une anticoagulation de remplacement (Br).

L'incidence d'embolie artérielle a été de 0,4% dans le groupe PI et 0,3% dans le groupe Br ($p=0,01$ pour la non infériorité). L'incidence de saignement majeur a été de 1,3% dans le groupe PI et 3,2% dans le groupe Br (RR 0,41 ; $p=0,005$ pour la supériorité).

L'incidence de saignements mineurs a également été plus élevée dans le groupe Br (20,9%) que dans le groupe PI (12%) ($p<0,001$ pour la supériorité). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne les événements secondaires (infarctus myocardique aigu, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, décès).

Les patients éligibles avaient une FA chronique (permanente ou paroxystique) ou un flutter auriculaire traité par warfarine depuis au moins 3 mois. Ils devaient avoir une intervention chirurgicale ou une autre procédure invasive électorale qui requérait une interruption de l'anticoagulation. Ils devaient avoir au moins un des facteurs de risque CHADS₂ suivant : décompensation cardiaque ou hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), hypertension artérielle (HTA), au moins 75 ans, diabète sucré, antécédents d'AVC, embolie systémique ou AIT.

Les patients n'étaient pas éligibles dans les cas suivant: valve cardiaque mécanique ; AVC, embolie systémique ou AIT dans les 12 dernières semaines ; saignement majeur dans les 6 dernières semaines ; clearance de créatinine <30 mL/minute ; plaquettes $>100.000/mm^3$; programmation d'une chirurgie cardiaque, intracrânienne ou médullaire.

Il est intéressant de noter qu'environ 1/3 des patients avaient de l'aspirine lors de l'inclusion (34,1% dans le groupe PI et 35,2% dans le groupe Br) et que ce traitement n'a pas été interrompu dans environ 2/3 des cas (59% dans le groupe PI et 62% dans le groupe Br).

Cette étude bien conduite, bien qu'elle soit unique et non exempte de critiques, montre qu'il y a un bénéfice net en faveur de l'absence de bridging par comparaison avec un bridging péri-opératoire avec une HBPM (en tout cas la daltéparine). Ces constatations sont en phase avec plusieurs études non-randomisées antérieures.

De plus une méta-analyse (Siegal 2012) d'études observationnelles incluant 12.278 patients en FA ou porteurs de valves cardiaques mécaniques a montré qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de thromboembolies artérielles qu'il y ait bridging ou non avec une HBPM (OR avec bridging 0,80 ; IC 95% 0,42-1,54) mais qu'il y avait plus de saignements majeurs en cas de bridging (OR 3,60 ; IC 95% 1,52-8,50).

5.2.3.1.2. La deuxième étude est une sous-étude de RE-LY (Douketis 2015b).

Elle a évalué, en ouvert, l'intérêt d'un bridging chez des patients en FA recevant de la warfarine ou du dabigatran. Dans cette étude, le bridging chez 1.415 patients traités par warfarine était associé avec un risque accru de saignements majeurs (6,8 % versus 1,6%, $p<0,001$) et de tout événement



thromboembolique (1,8% versus 0,3%, $p=0,007$) par rapport aux patients qui n'avaient pas de bridging sans qu'il n'y ait de différence en termes d'AVC ou d'embolies systémiques (0,5% versus 0,2% ; $p=0,32$). Dans le groupe des 2.691 patients traités par dabigatran, on retrouvait en cas de bridging un taux plus élevé de saignements majeurs (6,5% versus 1,8%, $p<0,001$) mais il n'y avait pas de différence en termes d'événements thromboemboliques globaux (1,2% versus 0,6%, $p=0,16$) ou d'AVC et embolies systémiques (0,5% versus 0,3%, $p=0,46$).

5.2.3.1.3. La troisième étude est le registre ORBIT-AF (Steinberg 2015).

IL incluait 2.200 patients en FA nécessitant une procédure élective et il a également été montré une fréquence plus élevée de saignements en cas de bridging. L'étude BRIDGE, qui est la seule étude randomisée disponible, confortée par les 2 autres études, semble donc bien démontrer que le bridging chez les patients en FA devant subir une procédure invasive élective n'augmente pas le risque thromboembolique artériel et par ailleurs augmente le risque de saignements majeurs et mineurs.

Il y a néanmoins quelques limitations potentielles dans cette étude :

- La majorité des patients inclus avaient un risque faible à modéré d'AVC et les résultats ne sont peut-être pas applicables à des patients à plus haut risque (CHADS₂ 5 ou 6).
- Les patients à haut risque opératoire et hémorragique n'étaient pas représentés dans l'étude : chirurgie vasculaire, chirurgie cardiaque, neurochirurgie, chirurgie oncologique lourde.
- Le taux global de thromboembolies artérielles était plus bas qu'attendu ce qui affecte potentiellement le pouvoir de l'étude pour déceler un bénéfice lié au bridging.

5.2.3.2. Guides de pratique clinique (GPC)

Les recommandations reprises dans les principaux GPC (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016, ESC 2016) sont en phase avec les résultats de ces études.

Dans ces GPC, on relève également qu'une approche sans bridging, en maintenant l'anticoagulation, que ce soit par AVK ou AOD, est de plus en plus recommandée car le risque hémorragique semble faible pour diverses procédures « cardiologiques » telles que l'implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, ablation par cathéter, coronarographie.

Le résumé des recommandations de ces GPC reprise dans l'analyse de la littérature est ci-dessous :

Interrompre ou non les ACO ?

La décision d'interrompre ou non les anticoagulants oraux (ACO) devrait être prise en considérant le risque d'accident vasculaire cérébral en cas d'interruption et le risque d'hémorragie en cas de poursuite des ACO (CCS 2016).

L'interruption n'est pas jugée nécessaire pour les interventions à faible risque hémorragique, y compris les procédures cardiovasculaires telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque et les interventions percutanées (CCS 2016, ESC 2016).

CCS a fourni une liste des procédures chirurgicales assorties de leur risque hémorragique (voir page suivante).

**Table 1. Bleeding risks for various invasive/surgical procedures**

High risk
Neurosurgery (intracranial or spinal surgery)
Cardiac surgery (coronary artery bypass or heart valve replacement)
Major vascular surgery (abdominal aortic aneurysm repair, aortofemoral bypass)
Major urologic surgery (prostatectomy, bladder tumour resection)
Major lower limb orthopaedic surgery (hip/knee joint replacement surgery)
Lung resection surgery
Intestinal anastomosis surgery
Selected invasive procedures (kidney biopsy, prostate biopsy, cervical cone biopsy, pericardiocentesis, colonic polypectomy or biopsies)
Intermediate risk
Other intra-abdominal surgery
Other intrathoracic surgery
Other orthopaedic surgery
Other vascular surgery
Low risk
Laparoscopic cholecystectomy
Laparoscopic inguinal hernia repair
Dental procedures
Dermatologic procedures
Ophthalmologic procedures*
Coronary angiography
Gastroscopy or colonoscopy
Selected invasive procedures (bone marrow aspirate and biopsy, lymph node biopsy, thoracentesis, paracentesis, arthrocentesis)
Cardiac implantable device surgery (pacemaker or implantable defibrillator) [†]
Very low risk
Dental extractions (1 or 2 teeth) or teeth cleaning
Skin biopsy or skin cancer removal
Cataract removal

* Selected ophthalmic procedures might be high risk such as those with retrobulbar block.

[†] Based on results from the **Bridge** or **Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial (BRUISECONTROL)** trial.

Prévoir ou non un relais ?

De même, pour décider de prévoir ou non un relais par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) en cas d'interruption des ACO, il conviendrait de comparer le risque d'accident vasculaire cérébral et celui d'hémorragie (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

Les guides de pratique conviennent que les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique ont besoin d'un relais (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016).

CCS 2016 suggère un relais pour les patients présentant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral. (score CHADS₂ ≥4, valve cardiaque mécanique, accident vasculaire cérébral/ accident ischémique transitoire dans les 3 mois, cardiopathie rhumatismale). AHA/ACC/HRS 2014 et ESC 2016 ne formulent aucune recommandation officielle quant aux personnes qui devraient bénéficier d'un relais. CCS 2016 et ESC 2016 font tous les deux référence à l'essai BRIDGE où l'interruption des anticoagulants était non inférieure au relais et a entraîné un pourcentage moindre d'hémorragies majeures.

CCS recommande de ne pas recourir à un relais chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et recevant des AOD qui subissent une intervention élective ou des investigations invasives nécessitant l'interruption des anticoagulants.

Pour le clinicien, les informations reprises ci-avant sont précieuses mais insuffisantes. En effet, il est important de savoir quelles sont les interventions à haut risque thrombotique, de pouvoir estimer le risque hémorragique et de savoir qu'il ne faut pas de bridging (en cas de traitement par AVK) dans bon nombre de cas. Pour les AOD, il ne faut en général pas de bridging puisqu'il suffit d'arrêter 24, 48, 72 ou 96 heures avant l'intervention ou procédure envisagée. Ces durées variables sont liées aux



propriétés des AOD qui sont éliminés essentiellement par voie rénale. Il importe donc d’avoir des règles précises pour préciser la façon de procéder.

Selon l’expert, les recommandations faites dans le guide pratique de l’EHRA (Heidbuchel 2015b) semblent optimales compte tenu des connaissances actuelles en ce qui concerne les adaptations en fonction de la clearance de créatinine (Tableau 23).

Tableau 23. Last intake of drug before elective surgical intervention

	Dabigatran		Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50–80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 30–50 mL/min [§]	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 15–30 mL/min [§]	not indicated	not indicated	≥ 36 h	≥ 48 h
CrCl < 15 mL/min	no official indication for use			
There is no need for bridging with LMWH/UFH				
<p>Bold values deviate from the common stopping rule of ≥ 24 h low risk, ≥ 48 h high risk. Low risk: with a low frequency of bleeding and/or minor impact of a bleeding, high risk with a high frequency of bleeding and/or important clinical impact. See also table 1 CrCl, creatinine clearance. § Many of these patients may be on de lower dose of dabigatran (i.e. 110 mg BID) or apixaban (i.e. 2,5 mg BID), or have to be on de lower dose of rivaroxaban (i.e. 15 mg OD) or edoxaban (i.e. 30 mg OD)</p>				

Pour les patients à très haut risque thrombotique (prothèses valvulaires mécaniques ea mitrales), un bridging est probablement nécessaire mais il n’y a pas de certitude.

Il reste donc des zones d’incertitude et il est possible qu’un monitoring sanguin soit parfois utile mais lequel et dans quelles conditions ?

En attendant des informations plus précises qui nous arriveront prochainement, compte tenu de la complexité du management péri-opératoire des anticoagulants, il est impératif que des guidelines clairs soient développés et diffusés dans toutes les institutions afin d’harmoniser localement la prise en charge. Ce raisonnement est également vrai pour les médecins généralistes qui sont confrontés à des patients qui vont être opérés ou qui sortent de l’hôpital. Il y a déjà plusieurs guides des AOD à l’usage des médecins généralistes qui existent en Belgique.

5.2.4. Thromboembolie veineuse

En cas de TEV, le risque de récurrence de TVP et/ou d’EP est très élevé au cours des 3 premiers mois qui suivent l’événement (Keaton 1997) : le risque de récurrence dans les 3 mois est de l’ordre de 50% en l’absence d’anticoagulation ; un mois de traitement par warfarine réduit ce risque à environ 10% et 3 mois de traitement le réduisent à environ 5%. C’est sur ces bases que l’on peut éventuellement envisager un bridging chez les patients ayant développé un TEV dans les 3 derniers mois mais il n’y a malheureusement guère de données permettant de savoir comment procéder : il faut dès lors discuter au cas par cas et, si l’on décide un bridging, l’idéal est probablement de s’aligner sur les recommandations proposées pour la FA. Plus de 3 mois après un épisode aigu de TEV, un bridging n’est pas recommandé. On proposera simplement une prévention post-opératoire par une HBPM à dose prophylactique temporaire dans la majorité des cas.



5.2.5. Réponses aux questions

En se basant sur la revue de la littérature, les GPC les mieux étayés et l'expérience personnelle de l'expert, voici les réponses semblant les plus adéquates aux 2 questions posées.

- Question 1. En cas de FA avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- Réponse 1. Le traitement anticoagulant doit être suspendu pour les interventions à risque hémorragique élevé et faible à modéré (high et low risk, point 5.2.2. - « Table 2 »). Il ne faut pas assurer de substitution (bridging) avec les AOD : les moments d'arrêt en fonction des molécules, du type d'intervention (risque) et de la fonction rénale sont repris dans le tableau 23. Avec les AVK, un bridging ne doit être envisagé que chez les patients avec un risque thrombotique élevé (point 5.2.2. - « Table 1 »).
- Question 2. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?
- Réponse 2. Le traitement anticoagulant doit être suspendu pour les interventions à risque hémorragique élevé et faible à modéré (high et low risk, point 5.2.2.-« Table 2 »). Il ne faut pas assurer de substitution (bridging) avec les AOD : les moments d'arrêt en fonction des molécules, du type d'intervention (risque) et de la fonction rénale sont repris dans le tableau 23. Avec les AVK, un bridging ne doit être envisagé que chez les patients ayant eu une TEV aiguë dans les 3 derniers mois.

5.3. Conclusion du jury

Conformément aux GPC actuels, le jury décide de formuler une réponse commune pour la fibrillation auriculaire et la TEV. Il fait remarquer que le groupe bibliographique n'a pas pu trouver de preuves spécifiques pour la TEV.

5.3.1. Considérations préalables du jury

Peu de données probantes ressortent des RCTs : les données de la littérature se limitent à divers documents de consensus. Il s'agit bien souvent d'un avis d'expert. Plusieurs GPC sont concordants, mais différent dans les détails (relais immédiat ou non et chez qui). Le jury fait en outre remarquer que bon nombre de preuves proviennent d'un groupe de recherche dirigé par James D Douketis de l'Université McMaster, Canada. L'expert fait également explicitement référence aux vastes travaux accomplis par ce groupe de recherche canadien.

Le jury constate en outre que la littérature proposée, les GPC et les avis d'expert sont essentiellement issus du monde de la cardiologie. Il n'y a pas de littérature ni de GPC de chirurgie ou d'anesthésiologie, par exemple sur les traitements interventionnels de la douleur (par épidurale)¹⁵. De même, le problème relatif aux extractions dentaires, notamment, par rapport à l'arrêt temporaire ou non des anticoagulants pour plus de 3 extractions, par ex., est également insuffisamment abordé, bien que ce soit un acte courant dans la pratique.

¹⁵ Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, Buvanendran A, De Andres J, Deer TR, Rauck R, Huntoon MA. Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Reg Anesth Pain Med 2015; 40: 182-212.



On ne dénombre qu'un RCT, BRIDGE AF. Il était limité au point de vue de sa validité externe.

Cette étude a comparé la daltéparine à une posologie thérapeutique versus placebo dans une population avec fibrillation auriculaire mais à risque thromboembolique relativement faible, traitée par warfarine. Il n'est pas évident d'extrapoler telles quelles les données aux institutions où la phenprocoumone est principalement utilisée, aux interventions à risque plus élevé (hémorragie) ou aux patients à risque thromboembolique plus élevé. Il faut également souligner qu'environ 50% des interventions étaient plutôt des examens gastro-intestinaux à faible risque.

Diverses sources sont également citées tant dans l'étude de la littérature que par l'expert, dont la méta-analyse de Siegal d'études de cohortes, la sous-analyse de RELY, l'étude BRIDGE AF et une analyse du registre ORBIT AF. Ces preuves restreintes s'opposent à un relais périopératoire systématique chez la majorité des patients anticoagulés. On observe qu'un plus grand nombre d'hémorragies peuvent survenir en périopératoire en cas de relais, sans avantage supplémentaire au niveau thrombotique. Pour ce dernier risque, en particulier, on a constaté que l'incidence totale des événements thrombotiques est faible en périopératoire.

Il est également fait référence aux ACCP Chest 2012 guidelines, résumés dans la revue de littérature rédigée par Spyropoulos en 2016, incluant une mise à jour pour les AOD. Il est également explicitement fait référence à la durée de l'arrêt des AOD en préopératoire dans le résumé de Heidbuchel. Le jury a noté qu'un autre document final de consensus d'experts a été publié au terme de l'étude de la littérature (ACC/AHA). Ce document correspondait pour la majorité de son contenu à ce qu'avaient déjà résumé Spyropoulos et al. de façon concise dans leur revue.

L'expert a également fourni des informations supplémentaires quant à l'utilité pragmatique de GPC régionaux, y compris en 1^{ère} et 2^e lignes. Il est nécessaire de compléter les éléments de preuve limités sous la forme d'un algorithme, la recherche d'uniformité étant souhaitable. Toutefois, quelques règles de base doivent être établies. On peut par exemple affirmer que 24 heures avant/après une intervention majeure, aucune anticoagulation thérapeutique (de quelque forme que ce soit) ne doit avoir lieu et qu'en règle générale, il ne faut pas prévoir de relais chez les patients sous AOD (*GRADE C, forte recommandation*).

Pour la politique en cas de procédures électives chez les patients traités par AVK/AOD, le jury propose :

Les protocoles tels que proposés par le jury ont de meilleures chances de réussite si une consultation d'anesthésie préopératoire est établie en concertation avec le médecin généraliste et l'exécutant de la procédure (*avis d'expert, forte recommandation*). Toutefois, on remarque en l'occurrence une grande hétérogénéité quant à implémentation (implantation, mise en œuvre) en Belgique. Une recherche adéquate de facteurs influençant l'hémostase de chaque patient (par ex. prise d'aspirine ou d'AINS (en vente libre) est également judicieuse lors de chaque consultation préopératoire (*avis d'expert, forte recommandation*).

5.3.2. Conclusion du jury

Concrètement, on peut distinguer les **deux étapes suivantes**.

1. Arrêter ou non en fonction du risque hémorragique de l'intervention (voir tableau ci-dessous pour les risques en fonction de l'intervention)

Le jury fait référence surtout au tableau tel que défini par Spyropoulos et al. Il reconnaît que les preuves sont limitées et reconnaît qu'il ne s'agit là que d'une recommandation pratique pour le prestataire de soins de santé. Ce tableau est sujet à changements et une divergence importante peut survenir entre les différents GPC locaux. Le jury suit les GPC récents et indique que l'interruption peropératoire d'un anticoagulant doit se faire en fonction du risque hémorragique de l'intervention programmée. (*avis d'expert, forte recommandation*)

**Table 2** Suggested risk stratification for procedural bleeding risk

High bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $\geq 2\%$)	Low bleeding risk procedures (2-day risk of major bleed of $< 2\%$)	Minimal bleeding risk procedures
Major surgery with extensive tissue injury	Arthroscopy	Minor dermatologic procedures (excision of basal and squamous cell skin cancers, actinic keratoses, and premalignant or cancerous skin nevi)
Cancer surgery	Cutaneous/lymph node biopsies	Cataract procedures
Major orthopedic surgery	Shoulder/foot/hand surgery	Minor dental procedures (dental extractions, restorations, prosthetics, endodontics), dental cleanings, fillings
Reconstructive plastic surgery	Coronary angiography	Pacemaker or cardioverter-defibrillator device implantation*
Urologic or gastrointestinal surgery	Gastrointestinal endoscopy \pm biopsy	–
Transurethral prostate resection, bladder resection, or tumor ablation	Colonoscopy \pm biopsy	–
Nephrectomy, kidney biopsy	Abdominal hysterectomy	–
Colonic polyp resection	Laparoscopic cholecystectomy	–
Bowel resection	Abdominal hernia repair	–
Percutaneous endoscopic gastrotomy placement, endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Hemorrhoidal surgery	–
Surgery in highly vascular organs (kidneys, liver, spleen)	Bronchoscopy \pm biopsy	–
Cardiac, intracranial or spinal surgery	Epidural injections with INR of < 1.2	–
Any major operation (procedure duration of > 45 min)	–	–

INR, International Normalized Ratio.

*Associated with pocket hematoma, but randomized controlled trial (Level I) evidence reveals that procedures can be performed without oral anticoagulant interruption.

En cas d'arrêt effectif (en raison d'un risque hémorragique accru), il convient encore de déterminer la durée d'efficacité éventuelle de la dernière dose d'anticoagulant en préopératoire. Elle diffère d'une molécule à l'autre (AVK ou AOD). Dans diverses publications mentionnées par l'expert, il est tenu compte de la T1/2 de l'AVK en question. Par exemple, l'ACCP indique qu'il est préférable d'arrêter l'AVK temporairement (5 jours) que de ne pas arrêter. L'étude BRIDGE AF (qui a utilisé la warfarine) a suivi cette indication. Compte tenu des T1/2 respectivement plus longues et plus courtes, on peut également affirmer que la phenprocoumone peut être arrêtée plus longtemps (7 à 10 jours) et l'acénocoumarol, moins longtemps (3 à 5 jours) en préopératoire. Pour l'AOD, il convient de tenir compte de la fonction rénale actuelle - Cockcroft-Gault (ClCr, en ml/minute) (voir tableau ci-dessous). (*avis d'expert, forte recommandation*)

**Table 6** Suggested perioperative direct oral anticoagulant therapy interruptions (adapted from [4])

Drug	Renal function	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery*	Resumption of therapy	
				Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 3 days before procedure	Last dose: 4–5 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Rivaroxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹ ‡	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Apixaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 30–50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
	CrCl 15–29.9 mL min ⁻¹	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Last dose: individualized on the basis of patient and procedural factors for bleeding and thrombosis	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†
Edoxaban	CrCl > 50 mL min ⁻¹	Last dose: 2 days before procedure	Last dose: 3 days before procedure	Resume ~ 24 h after procedure	Resume 2–3 days after procedure (48–72 h postoperatively)†

CrCl, creatinine clearance. *Includes any procedure/surgery requiring neuraxial anesthesia. †For patients at high risk for thromboembolism and with a high bleeding risk after surgery, consider administering a reduced dose of dabigatran (75 mg twice daily), rivaroxaban (10 mg once daily) or apixaban (2.5 mg twice daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery. ‡Value for patients receiving rivaroxaban 15 mg once daily.

2. Relais ou non en fonction du risque thrombotique du patient individuel (voir tableau ci-dessous).

Dans la plupart des GPC, sont définis **3 groupes** qui, dans la pratique clinique, constituent une forte majorité des patients anticoagulés (voir tableau). Dans ce contexte, on maintient fréquemment les définitions initiales générées par le groupe emmené par Douketis (et publiées comme telles sous la houlette de l'ACCP dans Chest 2012). Le jury propose de continuer à appliquer ces définitions (*avis d'expert, forte recommandation*).

Table 1 Suggested patient-related risk stratification for perioperative thromboembolism from American College of Chest Physicians antithrombotic guidelines [3]

Risk category	Mechanical heart valve	Atrial fibrillation	Venous thromboembolism
High (> 10% per year risk of ATE or > 10% per month risk of VTE)	Any mechanical mitral valve Caged ball or tilting disk valve in mitral/aortic position Recent (< 6 months) stroke or TIA	CHADS ₂ score of 5 or 6 Recent (< 3 months) stroke or TIA Rheumatic valvular heart disease	Recent (< 3 months) VTE Severe thrombophilia Deficiency of protein C, protein S, or antithrombin Antiphospholipid antibodies Multiple thrombophilias
Intermediate (4–10% per year risk of ATE or 4–10% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve with major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 3 or 4	VTE within the past 3–12 months Recurrent VTE Non-severe thrombophilia Active cancer
Low (< 4% per year risk of ATE or < 2% per month risk of VTE)	Bileaflet mechanical aortic valve without major risk factors for stroke	CHADS ₂ score of 0–2 (and no prior stroke or TIA)	VTE more than 12 months ago

ATE, arterial thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VTE, venous thromboembolism.

Le jury note qu'il n'y a pas de preuve explicite pour l'utilisation des différentes doses (ou molécules) d'héparine de bas poids moléculaire (prophylactiques, intermédiaires ou thérapeutiques).



En règle générale, avec les **AOD**, un relais ne doit jamais être prévu. Cela peut s'expliquer par le profil pharmacocinétique similaire de ces molécules par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire (cf. déclaration de l'expert) (*avis d'expert, forte recommandation*). Cette donnée a été prise en compte à plusieurs reprises et est conforme à ce que mentionnent les différents GPC.

Concrètement, les GPC en matière de relais sont donc limités à l'**AVK**. En résumé, il n'est question de relais périopératoire par héparine de bas poids moléculaire que chez les patients sous AVK présentant un risque thrombotique élevé qui subissent une intervention requérant une interruption du traitement (risque hémorragique modéré à élevé) (*avis d'expert, forte recommandation*). Ces personnes à haut risque peuvent être définies comme suit : valve artificielle mécanique, TEV récente <3 mois, CHADS₂ élevé >4 ou CHA₂DS₂-VASc >4). Si l'intervention est prévue dans un délai de 3 mois après la TEV, il convient de décider si l'intervention peut être reportée ou non. (*avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury confirme que le jour du consensus, ce sont essentiellement des informations sur le relais par héparine de bas poids moléculaire en préopératoire qui ont été fournies. Le jury indique que peu d'attention a été accordée aux relais périopératoire et postopératoire.

Par ailleurs, le jury fait référence à des groupes de **patients spécifiques** (par ex. endoprothèses coronariennes) chez lesquels l'AOD a été brièvement interrompu en peropératoire et qui présentent un autre risque thrombotique lié à l'endoprothèse. On ne sait pas clairement si l'on doit procéder à un relais par aspirine dans ces cas.

Le jury soutient l'aperçu pragmatique présenté par Spyropoulos et al. dans leur revue de 2016.

Table 3 Suggested overall periprocedural anticoagulant and bridging management for patients receiving chronic oral anticoagulants (including vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants [DOACs]) based on thromboembolic and procedural bleeding risk

	High bleeding risk procedures	Low bleeding risk procedures	Minimal bleeding risk procedures
High thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy with LMWH bridging suggested on the basis of based on clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Intermediate thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: consider interrupting warfarin therapy without LMWH bridging on the basis of clinician judgement and the most current evidence*	Do not interrupt anticoagulant therapy‡
Low thromboembolic risk	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary†	DOAC users: interrupt DOAC therapy; bridging with LMWH not suggested for DOACs Warfarin users: interrupt warfarin therapy; bridging with LMWH not necessary	Do not interrupt anticoagulant therapy‡

LMWH, low molecular weight heparin. *Atrial fibrillation: bridging not recommended on the basis of Level 1 evidence, but evidence in a few high-risk CHADS₂ patients (scores of 5 and 6). Mechanical heart valve and venous thromboembolism (VTE): retrospective studies suggest that bridging increases bleeding risk without reducing thrombosis. †May administer prophylactic-dose LMWH for VTE prevention in patients undergoing high bleeding risk procedures or major surgeries that confer a high risk of VTE. ‡May consider interrupting DOAC therapy on the day of the procedure.

**AOD**

	Risque hémorragique élevé	Faible risque hémorragique	Interventions ambulatoires avec risque hémorragique limité
Risque thrombotique élevé (*)	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)
Risque thrombotique intermédiaire	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)
Faible risque thrombotique	AOD : arrêt ; pas de relais	AOD : arrêt ; pas de relais	Donner AOD ou arrêter temporairement sans relais (**)

Observations du jury :

(*) Ces recommandations valent pour un arrêt de 72 heures maximum (patient avec ClCr \geq 50 mL/minute). (Spyropoulos 2016, Heidbuchel 2016)

Le jury émet un avis de prudence, en effet d'autres recommandations ont été publiées avec des arrêts supérieur à 72 heures (patient avec ClCr \geq 50 mL/minute). Dans ces arrêts prolongés, un relais transitoire par héparine peut être suggéré chez les patients en fonction de leur risque thrombo-embolique.

(**) Il est souvent suggéré d'interrompre le traitement temporairement dans la plupart des interventions, de sorte que cette intervention se déroule quand la concentration de l'AOD concerné est estimée résiduelle. Le risque hémorragique est ainsi diminué.

AVK

	Risque hémorragique élevé	Faible risque hémorragique	Interventions ambulatoires avec risque hémorragique limité
Risque thrombotique élevé	AVK : arrêt ; relais	AVK : arrêt ; relais	Ne pas arrêter AVK
Risque thrombotique intermédiaire	AVK : arrêt ; pas de relais	AVK : arrêt ; pas de relais	Ne pas arrêter AVK
Faible risque thrombotique	AVK : arrêt ; pas de relais	AVK : arrêt ; pas de relais	Ne pas arrêter AVK



6. En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 6) + En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité / sécurité / surveillance / observance) ? (question pour le jury 8)

Observation préliminaire et décision du jury : Étant donné que ni l'étude de la littérature ni les textes des experts ne montrent une approche différente pour les deux pathologies, le jury a décidé de formuler une seule et même réponse pour les deux questions.

6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Choix du traitement initial : AOD ou AVK ?

Le guide de pratique ACCP 2016 formule des recommandations pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et pour l'embolie pulmonaire (EP), ESC 2014 uniquement pour l'EP. Cependant, ESC 2016 déclare que les études sur lesquelles reposent les recommandations incluent souvent des patients avec une TVP ou une EP.

Les deux guides de pratique distinguent des patients avec ou sans cancer. Pour les patients cancéreux, il faut préférer les HBPM. Un choix entre les AOD ou les AVK ne s'impose que pour les patients sans cancer.

Le guide de pratique AACP propose un AOD plutôt qu'un traitement par AVK pour les trois premiers mois de l'anticoagulation, mais il ne s'agit pas d'une recommandation forte. Le guide de pratique ESC 2014 ne recommande pas l'un plutôt que l'autre. Par contre, il déclare que les AOD ont une non-infériorité prouvée, et les recommande comme alternatives. Tous sont recommandés avec le même degré et la même qualité de preuve.

Les guides de pratique ne s'accordent pas sur le type d'anticoagulation parentérale qu'ils recommandent avant l'instauration des différents AOD.



Le choix du traitement dépend également de la durée envisagée de ce traitement, qui est fonction de la nature de la thromboembolie qui a touché le patient. Pour le traitement à long terme, ESC 2014 recommande les AOD plutôt que les AVK (voir aussi "Durée du traitement"), ce qui peut également influencer le choix du traitement initial.

Les AOD sont déconseillés par les deux guides de pratique en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine <30 mL/minute, auquel cas la préférence va aux AVK. La qualité de preuve pour ces recommandations est faible.

Le guide de pratique ACCP 2016 recommande également les AVK ou l'apixaban en cas de dyspepsie ou d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale.

6.1.2. Que disent les études ?

6.1.2.1. AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV. RCTs

6.1.2.1.1. Apixaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV aiguë

Apixaban 10 mg 2x par jour, suivi de 5 mg 2x par jour versus énoxaparine suivi de warfarine (INR 2-3) dans la TEV aiguë
--

Bibliography: Agnelli 2013a-AMPLIFY

Dans cette étude, les patients présentant une TEV aiguë (TVP ou EP) ont été randomisés entre un traitement par l'apixaban (10 mg 2x par jour pendant 7 jours, suivi de 5 mg 2x par jour) ou un traitement conventionnel (énoxaparine 1 mg/kg/12 heures pendant au moins 5 jours, un traitement par la warfarine étant instauré de façon concomitante – INR cible 2-3).

Environ 86% des patients avaient déjà reçu un traitement par HBPM, héparine ou fondaparinux avant la randomisation (environ 55% jusque 24 heures, environ 30% jusque 48 heures). Ce qui signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes au sujet de l'efficacité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine au cours des premières 24 à 48 heures du traitement.

La durée du traitement et du suivi était de 6 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité. Les patients avec une ClCr <25 ml/minute étaient exclus de l'étude.

La confiance du groupe bibliographique pour les résultats de ce RCT est limitée par le caractère incomplet des tests de non-infériorité (pas de tests par protocole) et par l'exclusion d'un certain nombre de patients de la population ITT sans une explication claire.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité entre les groupes de traitement. (GRADE B)

L'apixaban s'est avéré non inférieur au traitement conventionnel pour le critère de jugement composite de récidives de TEV symptomatique ou de décès lié à une TEV. (GRADE B)

Les taux d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes étaient significativement inférieurs avec l'apixaban comparé au traitement conventionnel. (GRADE B)

Étude supplémentaire :

Une RCT japonaise de petite taille (AMPLIFY-J) incluant 80 patients présentant une TEV aiguë a comparé l'apixaban à l'héparine non fractionnée/warfarine (INR 1,5 – 2,5). Elle a constaté un taux



accru du critère de jugement composite d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes avec la warfarine (Nakamura 2015).

6.1.2.1.2. Dabigatran versus warfarine dans la TEV aiguë après un traitement initial de 5-9 jours.

Dabigatran 150 mg 2x par jour versus warfarine (INR cible 2,0 à 3,0) dans la TEV après une anticoagulation parentérale initiale pendant 5 à 9 jours

Bibliography: Schulman 2014: included RE-COVER I (Schulman 2009) and RE-COVER II (Schulman 2011)

Deux études (Schulman 2009 – RE-COVER I et Schulman 2011 – RE-COVER II) ont comparé chez des patients avec une TEV aiguë le dabigatran 150 mg 2x par jour au traitement par la warfarine (INR cible 2-3), après une anticoagulation parentérale initiale pendant 5 à 9 jours. Une méta-analyse des deux études a été effectuée. Les deux études étaient des études de non-infériorité. Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus de l'étude.

Soulignons que nous n'avons aucune information sur l'utilisation du dabigatran dans le traitement initial de la TEV (5-9 jours).

La confiance du groupe bibliographique dans les résultats est réduite par le caractère incomplet des tests de non-infériorité et par une marge de non-infériorité fort large.

Il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité entre le traitement par le dabigatran et par la warfarine. (GRADE B)

Les taux de récurrences de TEV ne différaient pas significativement entre les deux traitements. Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV. Les marges de non-infériorité préspecifiées ont été fixées à des niveaux relativement élevés. (GRADE B)

Il n'y a aucune différence significative en termes d'hémorragies majeures entre les deux traitements. (GRADE C)

Par rapport à la warfarine, le traitement par le dabigatran a induit des taux inférieurs pour toutes les hémorragies ainsi que des taux réduits du critère composite de toutes les hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes. (GRADE B)

Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements pour l'infarctus du myocarde. (Voir aussi le chapitre «Dabigatran et infarctus du myocarde»). (GRADE C)

Études supplémentaires :

Une analyse en sous-groupes préspecifiée de ces études selon le diagnostic initial (une TVP ou une EP) a montré dans les deux sous-groupes des résultats comparables aux résultats globaux des études. Aucune différence statistiquement significative en effet de traitement (tant pour l'efficacité que pour la sécurité) n'a été retrouvée entre les patients présentant une TVP et les patients présentant une EP (Goldhaber 2016).

6.1.2.1.3. Édoxaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV aiguë après un traitement initial de 5 jours

Édoxaban 60 mg 1x par jour versus warfarine dans la TEV

Bibliography: Hokusai-VTE 2013



Cette RCT de non-infériorité a comparé l'édoxaban 60 mg à la warfarine (INR 2-3) chez des patients avec une TEV aiguë symptomatique. Les patients avec une ClCr <50 mL/minute et un poids corporel <60 kg ont reçu 30 mg d'édoxaban. L'âge moyen était de 55,8 ans, et le suivi de 12 mois. Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus de l'étude. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon la décision du médecin traitant avant la randomisation.

Soulignons que nous ne disposons pas d'informations sur l'utilisation de l'édoxaban dans les 5 premiers jours de traitement de la TEV. La confiance du groupe bibliographique dans les résultats est réduite par le caractère incomplet des tests de non-infériorité (pas d'analyse par protocole).

Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour les taux de mortalité.

L'édoxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV symptomatique. (GRADE B)

Aucune différence statistiquement significative en taux d'hémorragies majeures n'a été trouvée entre l'édoxaban et la warfarine. (GRADE B)

Un taux réduit d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes a été constaté avec l'édoxaban comparé à la warfarine. (GRADE B)

6.1.2.1.4. Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients présentant une TEV

Rivaroxaban 15 mg 2x par jour, ensuite 20 mg par jour versus traitement standard par l'énoxaparine 1 mg/kg 2x par jour suivi d'une dose ajustée d'AVK chez les patients présentant une TVP ou une EP symptomatique

Bibliography: Einstein DVT 2010, Einstein PE 2012

Deux RCT en ouvert, de non-infériorité, comparent le rivaroxaban par voie orale au traitement standard par énoxaparine suivi d'une dose ajustée d'un antagoniste de la vitamine K dans le traitement de la TEV symptomatique. Une étude (Einstein DVT 2010) inclut uniquement des patients présentant une TVP symptomatique (à l'exclusion de l'EP symptomatique) ; l'autre étude (Einstein PE 2012) inclut des patients avec une EP symptomatique (avec ou sans TVP).

Dans l'étude Einstein DVT, environ 72% des patients avaient reçu un traitement de 1 ou 2 jours avec une HBPM, de l'héparine ou du fondaparinux avant leur randomisation. Dans l'étude Einstein PE, environ 92% des patients avaient reçu un traitement de 1 ou 2 jours avant la randomisation. Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes au sujet de l'efficacité du rivaroxaban comparé à l'énoxaparine au cours des premières 24 à 48 heures de traitement.

La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon la décision du médecin traitant avant la randomisation.

Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus de l'étude.

L'âge moyen était de 56 ans pour la TVP et de 58 ans pour l'EP.

La confiance du groupe bibliographique dans les résultats a été réduite par le caractère incomplet des tests de non-infériorité (pas d'analyse par protocole) et par une marge de non-infériorité fort large.



Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques. (GRADE B)

Le rivaroxaban est non inférieur au traitement standard par énoxaparine et AVK pour la prévention de récurrences de TEV symptomatique. (GRADE B pour la TVP, GRADE C pour l'EP)

Aucune différence significative en nombre total d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes n'a été observée entre les deux groupes de traitement. (GRADE B)

Chez les patients présentant une EP, il y a significativement moins d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé au traitement standard. Cette différence n'est pas significative chez les patients présentant une TVP. (GRADE C)

6.1.2.2. AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV. Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses comparant les AOD à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV ont été publiées. Les résultats varient selon les critères d'inclusion. Il est recommandé d'interpréter ces résultats avec prudence et de tenir compte des résultats des études individuelles.

Constatons également que dans certains RCTs (RE-COVER et HOKUSAI) les patients n'ont commencé un AOD qu'après (5-9 jours) une anticoagulation parentérale initiale. Ceci est un argument supplémentaire contre la sommation de toutes les études sur les AOD en cas de TEV.

6.1.2.2.1. Récurrences de TEV

Une méta-analyse qui somme les résultats de toutes les études comparant les AOD à la warfarine dans le traitement initial/prolongé de la TEV (Dentali 2015) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les AOD et la warfarine dans les récurrences de TEV ou les décès liés à la TEV lors de l'analyse de tous les patients, ni lors de l'analyse séparée des patients présentant une EP ou une TVP.

Une méta-analyse comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez les patients présentant une EP n'a également trouvé aucune différence statistiquement significative en récurrences de TEV ou EP (Cochrane Robertson 2015a).

Une autre méta-analyse, comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez des patients présentant une TVP n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en récurrences de TEV, mais a trouvé un taux réduit de récurrences de TVP avec les inhibiteurs du facteur Xa (OR = 0,75 ; IC à 95% de 0,57 à 0,98) (Cochrane Robertson 2015b).

6.1.2.2.2. Hémorragies

En tant que groupe, les AOD ont montré un risque réduit d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes par rapport à la warfarine lors de l'analyse de tous les patients (RR = 0,64 ; IC à 95% de 0,47 à 0,86), ou lors de l'analyse séparée des patients présentant une EP. Pour les patients présentant une TVP, la différence n'était pas statistiquement significative. Une hétérogénéité considérable a été observée dans l'analyse des patients présentant une EP (Dentali 2015).



Une méta-analyse comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez les patients présentant une EP n'a pas trouvé de différence statistiquement significative dans les taux d'hémorragies majeures entre les deux traitements (Robertson 2015a).

Par contre, une autre méta-analyse comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez les patients présentant une TVP a trouvé un taux réduit d'hémorragies majeures avec les inhibiteurs du facteur Xa (OR = 0,57 ; IC à 95% de 0,43 à 0,76) (Cochrane Robertson 2015b).

6.1.2.3. AOD versus traitement standard chez les patients âgés présentant une TEV aiguë. Informations issues des RCTs

6.1.2.3.1. Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 759 patients avaient 75 ans ou plus.

La comparaison de l'effet du traitement dans tous les sous-groupes d'âge n'a pas permis de trouver de différence statistiquement significative entre ces sous-groupes (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).

6.1.2.3.2. Dabigatran

Dans les 2 RCTs comparant le dabigatran à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 529 patients avaient 75 ans ou plus.

Des analyses en sous-groupes selon l'âge n'ont pas permis de montrer de différence en effet du traitement pour les récurrences de TEV entre les sous-groupes. Les analyses en sous-groupes pour les critères de jugement hémorragiques n'ont pas été rapportées. (Schulman 2014)

6.1.2.3.3. Édoxaban

La RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV incluait 1.104 patients de 75 ans ou plus.

Aucune différence statistiquement significative n'est apparue lors de la comparaison de l'effet du traitement pour les récurrences de TEV ou les hémorragies majeures dans les différents sous-groupes d'âge (Hokusai-VTE 2013).

6.1.2.3.4. Rivaroxaban

Pour le rivaroxaban, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes.

6.1.2.4. AOD versus traitement standard chez les patients insuffisants rénaux présentant une TEV aiguë. Informations issues des RCTs

6.1.2.4.1. Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 338 patients avaient une ClCr \leq 50 mL/minute.



Les patients avec une ClCr <25 mL/minute étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, aucune différence en effet du traitement (récidives de TEV/hémorragies majeures) n'a été observée entre les sous-groupes (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).

6.1.2.4.2. Dabigatran

Dans la RCT comparant le dabigatran à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 267 patients avaient une ClCr <50 mL/minute.

Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, aucune différence en effet du traitement pour les récidives de TEV n'a été observée entre les sous-groupes. Les analyses en sous-groupes pour les critères hémorragiques n'ont pas été rapportées (Schulman 2014).

6.1.2.4.3. Édoxaban

Dans la RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 541 patients avaient une ClCr ≤50 mL/minute. Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, aucune différence en effet du traitement (récidives de TEV/hémorragies majeures) n'a été observée entre les sous-groupes (Hokusai-VTE 2013).

6.1.2.4.4. Rivaroxaban

Dans les 2 RCTs comparant le rivaroxaban à l'énoxaparine/AVK dans la TEV, 636 patients avaient une ClCr <50 mL/minute. Les patients avec une ClCr <30 mL/minute étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, aucune différence en effet du traitement pour les récidives de TEV n'a été observée entre les sous-groupes.

Il y avait une différence entre les sous-groupes pour les hémorragies majeures. Chez les patients avec une fonction rénale normale, les taux d'hémorragies majeures ne différaient pas entre le rivaroxaban et les AVK, mais un bénéfice du rivaroxaban a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 79 mL/minute) et un bénéfice encore plus important en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr <50 mL/minute). Cela s'explique par le fait que les taux d'hémorragies majeures augmentaient avec le déclin de la fonction rénale dans le groupe traité par les AVK, alors qu'ils restaient stables chez les patients traités par le rivaroxaban.

Par contre, pour les hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes, aucune différence n'a été observée entre les sous-groupes (Bauersachs 2014).

6.1.2.5. AOD comparés à la warfarine dans la TEV aiguë, selon le cTTR (center's time in the therapeutic range)

6.1.2.5.1. Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes selon le cTTR (AMPLIFY (Agnelli 2013a)).



6.1.2.5.2. Dabigatran

Pour le dabigatran, le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'analyses en sous-groupes selon le cTTR.

6.1.2.5.3. Édoxaban

Dans la RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, une analyse en sous-groupes a été effectuée selon le cTTR (<60% contre ≥60%).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en effet du traitement pour les récurrences de TEV entre les différents sous-groupes de cTTR.

Il y avait par contre une différence statistiquement significative en hémorragies majeures entre les sous-groupes. Chez les patients avec un cTTR <60%, il y avait moins d'hémorragies majeures avec l'édoxaban qu'avec la warfarine. Chez les patients avec un cTTR ≥60%, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'édoxaban et la warfarine. (Hokusai-VTE 2013)

6.1.2.5.4. Rivaroxaban

Pour le rivaroxaban, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes.

6.1.2.6. Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K dans la TEV aiguë

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de nouvelles études depuis la revue de la littérature pour la Réunion de Consensus sur les TEV en 2014.

Ci-dessous, les résultats rapportés dans le rapport précédent sont présentés.

6.1.2.6.1. HBPM versus AVK chez tous les patients présentant une TEV

HBPM à long terme versus AVK pour des patients présentant une TEV
--

Bibliography: meta-analysis NICE 2012

Une synthèse méthodique avec méta-analyse effectuée pour le guide de pratique NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elle incluait 16 RCTs évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'EP), une EP aiguë ou une TEV aiguë (TVP ou EP). Des études avec des patients cancéreux ont également été incluses.

Les résultats pour toutes les études (patients cancéreux ou non) sont rapportés ici.

Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK pour toutes les études. (*GRADE B*)

De même, aucune différence significative en mortalité n'a été observée lorsque seules les RCTs incluant des patients présentant une TVP sont prises en compte (à l'exclusion des patients présentant une EP).

Enfin, aucune différence significative en mortalité n'a été observée dans 2 études incluant uniquement des patients présentant une EP.

(*GRADE C*)



Dans toutes les études, les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR = 0,68 ; IC à 95% de 0,54 à 0,85). (GRADE B)

Dans les études incluant uniquement des patients présentant une TVP (à l'exclusion des patients présentant une EP), les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR = 0,74 ; IC à 95% de 0,56 à 0,97). (GRADE C)

Il n'y a aucune différence significative en taux de récurrences de TEV dans 2 études incluant uniquement des patients présentant une EP. (GRADE C)

Aucune différence significative en hémorragies majeures n'a été observée entre les HBPM et les AVK dans toutes les études. (GRADE C)

La recherche du groupe bibliographique a isolé un autre résultat : une revue de la Cochrane Collaboration sur les AVK ou les HBPM pour le traitement à long terme de la TEV symptomatique publiée par Andras et al. (Andras 2012). 10 des 16 études de la revue de NICE 2012 y étaient également incluses. Différents critères de sélection ont été utilisés (par exemple des études avec 100% de patients cancéreux étaient exclues, et le diagnostic de TEV devait être confirmé par une phlébographie (de contraste) ou toute autre méthode visuelle). La méthode d'analyse des données était également différente de la revue NICE 2012.

Les auteurs ont constaté qu'il y avait une différence non significative en récurrences de TEV en faveur des HBPM (OR = 0,80 ; IC à 95% de 0,59 à 1,13) et que la différence en hémorragies favorisait significativement les HBPM (OR = 0,50 ; IC à 95% de 0,31 à 0,79).

Ils n'ont pas constaté de différence en mortalité.

Ces résultats sont comparables à l'analyse de NICE chez les patients non cancéreux (voir ci-dessous).

6.1.2.6.2. Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez des patients non cancéreux

HBPM à long terme versus AVK pour les patients non cancéreux présentant une TEV
--

Bibliography: meta-analysis NICE 2012

Une synthèse méthodique avec méta-analyse effectuée pour le guide de pratique NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elle incluait 16 RCTs évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'EP), une EP aiguë ou une TEV aiguë (TVP et EP). Une analyse séparée a également été effectuée pour les patients non cancéreux.

Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK dans les études sur les patients non cancéreux. (GRADE B)

Chez les patients non cancéreux, il n'y a pas de différence statistiquement significative en récurrences de TEV avec les HBPM par rapport aux AVK. (GRADE B)

Chez les patients non cancéreux, les HBPM étaient associées à un taux réduit d'hémorragies majeures par rapport aux AVK. (GRADE B)



6.1.2.7. Observance et persistance dans la TEV : RCTs

Dans les études comparant les AOD aux AVK en prévention de la TEV récidivante, nous trouvons quelques informations sur l'observance et sur la persistance : pour les AOD, nous avons les résultats du comptage des comprimés. Pour la warfarine, nous disposons de l'information sur le TTR. Les taux d'arrêt sont également rapportés pour les deux traitements.

Tableau 24.

AOD dans l'étude	Observance aux AOD (≥ 80% des comprimés pris)	TTR moyen dans le groupe sous warfarine (INR 2-3)
Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013a)	96%	61%
Dabigatran RE-COVER I (Schulman 2009)	98%	59,9%
Dabigatran RE-COVER II (Schulman 2011)	98%	56,9%
Edoxaban Hokusai VTE 2013 (Hokusai-VTE 2013)	99%	63,5%
Rivaroxaban Einstein DVT (Einstein DVT 2010)	NR	57,7%
Rivaroxaban Einstein PE (Einstein PE 2012)	94,2%	62,7%

Tableau 25.

AOD dans l'étude	Arrêt		Durée du suivi
	AOD	Énoxaparine + warfarine	
Apixaban AMPLIFY (Agnelli 2013a)	14%	15%	6 mois
Dabigatran RE-COVER I (Schulman 2009)	16%	14,5%	6 mois
Dabigatran RE-COVER II (Schulman 2011)	14,7	14,1%	6 mois
Edoxaban Hokusai VTE (Hokusai-VTE 2013)	4,4%	4%	6 mois
Rivaroxaban Einstein DVT (Einstein DVT 2010)	11,3%	14,2%	3-6-12 mois
Rivaroxaban Einstein PE (Einstein PE 2012)	10,7%	12,3%	3-6-12 mois



Une méta-analyse (Chatterjee 2014) a comparé les taux d'arrêt entre les AOD et la warfarine dans la plupart des études sur la TEV. Aucune différence en taux d'arrêt entre les AOD et la warfarine n'a été trouvée, mais l'hétérogénéité était considérable.

6.1.2.8. Observance et persistance dans la TEV : études observationnelles

Le groupe bibliographique a inclus une synthèse méthodique (Vora 2016). Il a sélectionné dans celle-ci une étude de cohorte rétrospective européenne de taille adéquate (Cohen 2013). Les tableaux détaillés se trouvent dans le [document complet](#) (en anglais).

Une synthèse méthodique avec méta-analyse de 12 études observationnelles portant sur des ACO a rapporté des taux de persistance de 83% à 3 mois, 62% à 6 mois et 31% à 12 mois (Vora 2016). Dans cette synthèse méthodique, une étude de cohorte rétrospective effectuée au Royaume-Uni a rapporté des taux de persistance avec les AVK de 77,4% à 3 mois, 50,3% à 6 mois et 11,4% à 12 mois (Cohen 2013).

6.1.2.9. Impact de l'observance et de la persistance sur les résultats cliniques dans la TEV : études observationnelles

Deux études de cohorte rétrospectives effectuées aux États-Unis (Deitelzweig 2010; Chen 2013) ont trouvé un risque accru de TEV récidivante chez des patients qui arrêtent le traitement par comparaison aux patients qui ne l'arrêtent pas.

Une de ces études (Chen 2013) a également rapporté un risque accru de TEV récidivante chez des patients à risque élevé non observants par rapport à des patients à risque élevé observants.

Le risque d'hémorragie majeure a été rapporté dans une de ces deux études (Deitelzweig 2010). Dans l'ensemble, l'arrêt est associé à un taux légèrement réduit d'hémorragie majeure. Cependant, l'arrêt dans les trois mois de traitement est associé à un taux accru d'hémorragies majeures par comparaison au non-arrêt. Ce qui reflète probablement le nombre de patients qui arrêtent le traitement en raison de complications hémorragiques.

Les tableaux détaillés se trouvent dans le [document complet](#) (en anglais).

6.2. Que dit l'expert ? (Hermans 2017, Rydant 2017, Verhamme/Vanassche 2017)

6.2.1. Hermans

En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Le but du traitement de la TVP est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'embolie pulmonaire, réduire les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récurrence de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP. Pour les patients avec une forte probabilité clinique de TVP, et sans risque hémorragique élevé, le traitement anticoagulant doit être démarré en attendant les investigations complémentaires.



A noter qu'il n'y a pas de consensus au niveau international en ce qui concerne la nécessité d'un traitement anticoagulant en cas de thrombose veineuse infra-poplitée (distale) asymptomatique. En Belgique, la plupart des TVP distales font toutefois l'objet d'un traitement anticoagulant.

Les dernières recommandations d'experts favorisent les anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport aux anti-vitaminiques K (AVK) pour les patients présentant une TVP/EP (Kearon 2016).

Actuellement, le rivaroxaban (Bauersachs 2010, Buller 2012), l'apixaban (Agnelli 2013a, Agnelli 2013b), l'édoxaban (Buller 2013) et le dabigatran (Schulman 2009, Schulman 2013) sont tous remboursés en Belgique pour les patients présentant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) après avoir été validés dans la cadre de vastes études de phase III. De multiples publications récentes ont synthétisé les résultats de ces études en soulignant les bénéfices antithrombotiques de ces nouvelles molécules, comparables aux AVK, le moindre risque hémorragique par rapport aux AVK en insistant sur l'importance de respecter certaines précautions (Thachil 2014, van Es 2014).

Les avantages des AOD sont multiples dans ce contexte (Thachil 2014). Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique, ne sont pas modifiés par le régime alimentaire et certains d'entre eux (apixaban, rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine en cas de TVP/EP. Du moins, pour ces deux OAD, les études ont démontré qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM. Ils ont également moins d'interactions que les AVK, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, anti-fongiques, immunosuppresseurs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (idarucizumab) et est disponible (Pollack 2017, Pollack 2015). Le coût des AOD est (actuellement) très supérieur à celui des AVK, mais il est compensé par l'absence de nécessité de monitoring régulier.

Le tableau ci-dessous résume les avantages et inconvénients des AOD.

Tableau 26. Avantages et inconvénients des AOD

Avantages des AOD	Inconvénients des AOD
Administration orale	Élimination rénale
Rapidité de l'effet anticoagulant permettant d'éviter un traitement concomitant avec une HBPM en début de traitement	Antidote (agent de neutralisation spécifique) uniquement disponible pour le Dabigatran
Inhibition directe et ciblée du FXa ou du FIIa	Monitoring complexe, spécifique à chaque AOD, devant tenir compte du timing de la prise, coûteux
Demi-vie courte (12 heures)	Validation dans un nombre limité d'indications
Effet anticoagulant prévisible ne justifiant pas de monitoring	Multiplicité des molécules (embarras du choix)
Pas d'interférence alimentaire Peu d'interférences médicamenteuses	Schémas de traitement et posologies spécifiques à chaque molécule, source d'éventuelle confusion
Plus facile à manipuler	



Education des patients relativement simple	
Réversibilité rapide facilitant la gestion des gestes invasifs sans bridging par HBPM	

Le rivaroxaban et l'apixaban ne nécessitent pas de traitement initial par d'HBPM. Pour l'édoxaban et le dabigatran une couverture par HBPM est nécessaire pendant au moins 5 jours avant que le traitement par AOD ne soit instauré en relais de l'HBPM (sans chevauchement toutefois, comme c'est le cas avec les AVK).

Dans certaines circonstances décrites dans le tableau ci-dessous, il semble bienvenu de privilégier un traitement initial par une HBPM avant d'avoir recours (éventuellement) à un AOD.

Tableau 27. Thromboses veineuses : Indications d'un traitement initial par HBPM plutôt que par AOD

Thromboses veineuses : Indications d'un traitement initial par HBPM plutôt que par AOD
Au début du traitement avant obtention du remboursement d'un OAD
En cas de doute en ce qui concerne le diagnostic
TVP étendue en phase précoce (plus efficace qu'AOD ?) – à démontrer
TVP distale limitée ne devant pas être anticoagulée de façon prolongée (traitement de < 40 jours)
Contexte néoplasique
Grossesse
Contre-indication aux AOD ou AVK
Insuffisance rénale sévère contre-indiquant un traitement par AOD

Les anti-vitamines K (AVK) principalement utilisés en Belgique sont l'acénocoumarol et le phenprocoumone. Le traitement par AVK nécessite plusieurs jours pour être efficace. Le traitement parentéral par HBPM doit donc être poursuivi au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24 heures ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVK parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C).

L'acénocoumarol (Sintrom®) est à débiter selon la posologie suivante : - Dose initiale 3 à 4 mg J1 – 3 à 4 mg J2 puis INR : si âge <65 ans et Quick J1 >85% et poids >50 kg - Dose initiale 2 mg J1 - 2 mg J2 puis INR : si âge >65 ans ou Quick J1 70-85% ou poids <50 kg. Le début du traitement, dans majorité des cas, peut être débuté le jour du diagnostic. Le monitoring de ce traitement nécessite des prises de sang itératives pour contrôler l'INR étant donné qu'un nombre important de facteurs interfèrent avec l'activité des anti-vitamines K : l'alimentation, d'autres médicaments, etc.



Les avantages et inconvénients des AVK sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28. Avantages et inconvénients des AVK

Inconvénients des AVK	Avantages des AVK
Mécanisme d'action complexe - Action indirecte (via la vitamine K) sur la production sous forme fonctionnelle (gamma-carboxylation) de 4 facteurs de la coagulation (II, VII, IX et X) (ce qui pourrait toutefois être un avantage ainsi que le démontre l'intérêt des AVK chez les patients avec prothèse valvulaire cardiaque)	Administration orale
Réduction/inhibition de diverses autres protéines : Protéines C et S (hypercoagulabilité) Ostéocalcine (ostéoporose), Métalloprotéinase (Calciphylaxie)	Agents de réversibilité (vitamine K et PPSB (Concentré de complexe prothrombinique) ou PFC (Plasma frais congelé)) disponibles et validés
Multiples interactions Alimentaires, médicamenteuses, génétiques	Absence d'élimination rénale
Latence d'effet et réversibilité lente (et variable) • Pas d'effet on-off • Co-traitement par HBPM • Bridging par HBPM si arrêt	Réduction de la concentration de 4 facteurs : FII, FVII, FIX et FX
Monitoring indispensable (INR) et individualisation de la dose	Peu coûteux (sans tenir compte du monitoring)
Impossible d'obtenir une anticoagulation prophylactique (INR : 2-3)	Anticoagulant quasi « UNIVERSEL » (sauf femme enceinte)
Difficile sinon impossible de prédire la dose appropriée pour chaque patient, l'hypersensibilité, l'instabilité	Monitoring par INR aisément accessible, validé, peu coûteux, non spécifique d'un AVK, peu influencé par timing de la dernière prise. Point-of-Care device disponible
Absence de standardisation des schémas de traitement (initiation, suivi)	
Absence de structures de suivi (Network of Anticoagulation Clinics), du moins en Belgique	
Absence de promotion du self-management (point-of-care)	
Contraintes d'éducation du patient	

Fondaparinux et héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Le fondaparinux et les HBPM (énoxaparine, nadroparine, daltéparine, tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non Fractionnée (HNF).



Le fondaparinux est le premier choix, notamment en Suisse et en France. Cette molécule n'est toutefois pas disponible et remboursée en Belgique dans cette indication. Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie immuno-allergique. La posologie recommandée est de 7,5 mg/jour par voie sous-cutanée (5 mg/jour si le poids est <50 kg et 10 mg/jour si le poids est >100 kg).

Les HBPM constituent le traitement de choix pour les femmes enceintes ou qui allaitent (données insuffisantes pour le fondaparinux).

Lors d'insuffisance rénale avec une clearance à la créatinine <30 mL/minute, il s'agit de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle entre les doses, et de suivre l'activité anti-Xa ou alors de passer à une HNF (ce qui en pratique est rarement fait).

Compte tenu des forces et des faiblesses des divers types d'anticoagulants disponibles, un choix doit s'opérer en fonction des circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29. Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV

Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV		
Comorbidités	Anticoagulant(s) de choix	Remarque(s)
Cancer	HBPM	En particulier si : diagnostic récent, maladie thrombo-embolique étendue, cancer métastatique, chimiothérapie en cours
Maladie hépatique ou coagulopathie	HBPM	AOD contre-indiqués si INR élevé sur maladie hépatique, AVK difficile à contrôler
Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 mL/minute	AVK HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa	AOD et HBPM contre-indiqués
Maladie coronarienne	AVK Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Evénements coronariens un peu plus fréquents avec dabigatran que les AVK. Anti-plaquettaire à utiliser parcimonieusement au vu du risque accru de saignement en cas d'association
Dyspepsie ou antécédents d'hémorragie digestive haute	AVK Apixaban	Dabigatran associé à la péjoration de la dyspepsie et à plus de saignements digestifs que les AVK, le rivaroxaban et édoxaban
Grossesse ou possibilité de grossesse	HBPM	Les autres molécules passent la barrière placentaire



Mauvaise compliance	AVK AOD	Le monitoring de l'INR permet de détecter des éventuels problèmes. Mais les AOD peuvent améliorer la prise car moins de contraintes
Syndrome anti-phospholipide	HBPM - AVK	AOD peu validés actuellement

TVP distales

Le dernier consensus d'experts concernant les TVP distales est de traiter par anticoagulation si présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV ou si le patient présente des symptômes très importants. En l'absence de ces éléments, il est possible de surseoir au traitement tout en répétant un doppler des membres inférieurs dans les 2 semaines. La décision thérapeutique dépendra alors d'une extension proximale du thrombus.

En cas d'anticoagulation d'une TVP distale, la durée est habituellement calquée sur celle d'une TVP proximale. Toutefois, pour des TVP distales limitées (veine musculaire, TVP distale monotonculaire), un traitement limité de 40 jours (6 semaines) est probablement suffisant (à valider).

Il est important de souligner que les AOD ont été validés parmi des patients présentant une TVP proximale. Dans la pratique, les AOD sont fréquemment prescrits pour des patients avec une TVP distale isolée (expérience personnelle).

Quel anticoagulant privilégié en cas de TVP ?

Sur base de ces éléments et des nombreuses études publiées démontrant clairement une non-infériorité antithrombotique et un moindre risque hémorragique des AOD par rapport aux AVK, il semble légitime de privilégier un traitement par AOD (avec ou sans prétraitement par HBPM, tableau ci-dessus) chez tout patient présentant une TVP proximale, en l'absence de contre-indication (grossesse, insuffisance rénale, certains co-traitements, ...).

Il semble difficile de privilégier un AOD particulier et/ou de mettre à disposition du corps médical un seul agent, chacun présentant ses propriétés spécifiques (prise 1 à 2x/jour, interférences médicamenteuses, effets secondaires, validation spécifique). Les propriétés spécifiques (mode d'action, pharmacocinétique, métabolisme, excrétion, effets secondaires, interactions médicamenteuses) de chaque molécule doivent être rigoureusement prises en compte dans la prescription (Millar 2017).

Il est important de souligner que les AOD n'ont à ce stade pas été validés pour les patients avec thrombose veineuse cérébrale, thrombose de la veine porte ou thrombose veineuse à d'autres sites inhabituels (même si on peut anticiper une efficacité comparable à celle démontrée dans la MTEV). De même, nous ne disposons pas de données concernant l'efficacité des AOD chez les patients qui sous AVK avec un INR cible >2,5.

En cas d'embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Les informations ci-dessus concernant la prise en charge d'une TVP sont largement applicables à la prise en charge d'une EP.



La plupart des études cliniques ne font pas de distinction entre le traitement anticoagulant d'une TVP et celui d'une EP, qui sont deux entités étroitement associées.

Compte tenu de la disponibilité des AOD, la question qui se pose est de comparer l'efficacité des 3 approches : HBPM – AVK / HBPM – AOD / AOD seul. Le recours aux AOD dans ce contexte est efficace (non-infériorité par rapport aux AVK) et associé à moins de complications hémorragiques.

On peut s'interroger sur l'opportunité de privilégier un traitement initial par HBPM (ou HNF) en cas d'EP sévère. De nombreux cliniciens hésitent en effet actuellement à traiter un accident thrombo-embolique veineux sévère d'emblée par un nouvel anticoagulant oral et privilégient un traitement initial par HBPM largement validé. Il n'est pas exclu que le recours à une HBPM (qui inhibe deux facteurs de la coagulation) soit plus efficace en phase précoce mais cela n'a pas été clairement démontré. D'ailleurs, des études ont confirmé une résolution rapide du caillot démontrée par imagerie après une EP aigüe traitée d'emblée par AOD, suggérant l'absence de différence par rapport aux HBPM (van Es 2013).

En termes d'observance et d'efficacité, les recommandations ne sont pas différentes de celles faites pour la prise en charge d'une TVP.

6.2.2. Rydant *(traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))*

Dès que le patient est convaincu de l'importance de commencer un médicament, le prescripteur doit, dans un premier temps, procéder à un choix scientifiquement établi parmi les groupes existants d'anticoagulants (AVK versus AOD), en tenant compte de la balance bénéfico-risque, du profil d'innocuité du médicament, des contre-indications et de tous les paramètres cliniques qui peuvent influencer les résultats du traitement. Il devra expliquer ce choix (AVK ou AOD) au patient, avec toutes les implications pratiques que cela induit et les alternatives :

- AVK : suivi du TTR par monitoring des valeurs d'INR, visite médicale régulière avec prélèvements sanguins, facteurs pouvant influencer le TTR comme l'alimentation, le changement régulier de posologie, la redistribution des comprimés (1/4 ; 1/2 ; 3/4)
- AOD : pharmacologie prévisible (demi-vie courte, pas de monitoring requis), moins de visites chez le médecin, pas d'interaction avec les aliments, facilité d'utilisation (une ou deux fois par jour avec dosage fixe), taille des comprimés/gélules.

L'inobservance est un problème que tous les prestataires de soins de santé doivent combattre dans un cadre multidisciplinaire, mais local. Des accords sur l'initiation d'une nouvelle médication, le suivi de l'observance et le feed-back au prescripteur doivent être conclus entre le médecin généraliste, le spécialiste et le pharmacien par le biais d'une concertation pharmaceutique médicale. Le pharmacien est mentionné dans chaque GPC comme une figure clé, car il dispose d'un certain nombre d'avantages uniques : il est formé médicalement et pharmacologiquement, il a un contact étroit avec le patient et dispose d'un cadre légal pour guider le patient dans l'usage des médicaments et l'observance (~pharmacien de référence). Cela implique que des services pharmaceutiques au patient soient possibles :

- Détection et déclaration d'inobservance (MEMS, DPP, schéma de médication, dates de délivrance)
- Détection des problèmes liés aux médicaments (déclaration d'interactions, double usage, effets indésirables)
- Éducation du patient à l'initiation d'un nouveau médicament (BUM)

Le point de départ pour choisir un traitement par anticoagulant approprié doit être « le bon médicament pour le bon patient ». Le patient doit donc être impliqué dans le choix du traitement (décision partagée), ce qui peut induire une meilleure observance. Les AOD remportent les faveurs



de patients en raison de la facilité d'utilisation (schéma posologique plus facile, moins de prises de sang, pas de relais et moins d'interactions médicamenteuses/alimentaires) et bien que des schémas posologiques simples induisent une meilleure implantation pour les maladies chroniques, il n'est pas certain que cela mène à une meilleure persistance.

6.2.3. Verhamme/ Vanassche *(traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))*

On constate toujours des lacunes dans nos connaissances dans ce domaine qui évolue rapidement, ce qui peut générer des dilemmes pour les patients, les praticiens et les systèmes de soins de santé. Soulignons que ces analyses ont mis à jour de multiples inconnues dans nos connaissances des AVK et des héparines (bas poids moléculaire), car ces groupes de patients n'ont jamais donné lieu à des études approfondies à l'ère des AVK, en particulier pour les patients âgés très fragiles et les patients souffrant d'insuffisance rénale grave.

Nous nous concentrons ici sur certaines de ces situations cliniques qui demeurent un défi pour les médecins dans leur évaluation de la stratégie antithrombotique offrant un équilibre optimal entre l'efficacité et la sécurité : 1) les patients cancéreux, 2) les patients avec indication de traitement antiplaquettaire (double), 3) les personnes très âgées, et 4) les patients souffrant d'insuffisance rénale.

6.2.3.1. Patients cancéreux

Environ 20 à 25 % des TEV sont associées au cancer. Pour les patients atteints d'une TEV liée au cancer, le traitement actuellement recommandé pour la thérapie initiale et à long terme est l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (Lyman 2014). En effet, les HBPM se sont révélées être un traitement plus efficace que la warfarine chez les patients atteints de TEV liée au cancer et présentant un risque accru pour la TEV récurrente et les saignements.

Chez ces patients, un traitement à courte demi-vie facilite une thérapie plus souple (interruption à court terme en cas d'intervention, ajustements de la dose en fonction des caractéristiques du patient y compris la numération plaquettaire et l'insuffisance rénale). Les AVK sont un traitement plus lourd chez les patients cancéreux en raison des nombreuses interactions avec la chimiothérapie et les multiples procédures qui nécessitent une interruption. En revanche, les HBPM en traitement prolongé sont associées à l'inconfort d'une administration sous-cutanée, ce qui représente un fardeau pour certains patients et peut interférer avec l'observance et la persistance thérapeutiques. Par ailleurs, le coût des HBPM représente un aspect important, parce que ce sont des médicaments plus onéreux que les AVK et les AOD.

Étant donné que les AOD et les HBPM partagent une demi-vie plus courte et un risque moindre d'interaction, c'est donc un choix rationnel d'utiliser les AOD chez les patients cancéreux. Pourtant, puisque les HBPM constituent le traitement recommandé pour les patients avec un cancer 'actif', peu de patients avec une TEV liée au cancer ont été inclus dans ces essais randomisés de phase III, qui évaluaient les AOD versus AVK pour le traitement aigu ou continu de la TEV. En raison de l'absence de comparaison randomisée 'head-to-head' avec la thérapie recommandée, les HBPM demeurent actuellement le traitement privilégié et recommandé pour les patients présentant une TEV liée au cancer.

Pour les patients présentant une TEV liée au cancer et nécessitant un traitement à long terme, il existe un besoin en une thérapie d'anticoagulation alternative sûre, pratique et efficace. Les analyses de sous-groupes du petit nombre de patients cancéreux recrutés dans les essais de phase III



suggèrent que pour ces patients, les AOD peuvent constituer un traitement efficace avec maintien d'un bénéfice en termes de sécurité versus AVK (van Es 2015).

Cependant, il nous manque toujours les données des essais randomisés contrôlés par rapport aux HBPM pour les AOD en cas de TEV liée au cancer. Ces essais sont en cours et d'ici la fin de 2017, les résultats de l'essai HOKUSAI Cancer TEV (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682>), qui compare la daltéparine et l'edoxaban, et de l'essai SELECT-D (<http://www.isrctn.com/ISRCTN86712308>), qui compare la daltéparine et le rivaroxaban (les deux essais portant sur la TEV liée au cancer) seront présentés (American Society of Hematology, Décembre 2017). Ces résultats aideront les praticiens à choisir la stratégie antithrombotique optimale pour ces patients au profil complexe.

6.2.3.2. Les personnes très âgées

D'autres idées qui ont conduit à un traitement plus approprié pour les personnes âgées sont les observations cohérentes selon lesquelles la complication la plus redoutée de l'anticoagulation, à savoir l'hémorragie intracérébrale et l'accident vasculaire cérébral hémorragique, est réduite de moitié avec les AOD par rapport aux AVK. Ce résultat s'explique en partie par une modalité de saignement différente pour les AOD en comparaison avec les AVK, mais il nous rappelle aussi que les patients à la muqueuse gastro-intestinale fragile sont plus sujets aux saignements gastro-intestinaux liés aux AOD.

En raison des vastes essais de phase III avec les AOD versus AVK, nous possédons des données sur un très grand sous-groupe de personnes âgées, ce qui contraste avec les essais avec les AVK de petite échelle réalisés au cours des décennies précédentes. Plus de 20.000 patients de plus de 75 ans ont été étudiés dans ces essais de phase III. Après un examen attentif de la littérature (tel que résumé dans la bibliographie pour les réunions de consensus de l'INAMI), il est clair que les bénéfices absolus des AOD par rapport aux AVK sont considérablement plus importants pour cette population à très haut risque par rapport aux patients plus jeunes, qui présentent un risque moindre d'événement hémorragique ou thrombotique.

Une lecture attentive (voir bibliographie) révélera également le risque accru de saignement majeur et cliniquement pertinent. Même s'il y a moins de saignements graves ou à risque vital chez les personnes âgées par rapport aux AVK, de tels saignements demeurent une préoccupation importante. Les saignements, même bénins, sont généralement à l'origine d'une interruption de l'anticoagulation, ce qui explique pourquoi les saignements apparaissent comme un facteur de risque pour les événements thrombotiques.

Même si la crainte de saignements est parfaitement justifiée chez les personnes âgées lors de l'initiation des AOD, la peur d'un accident vasculaire cérébral en cas de non-anticoagulation devrait agir comme facteur principal pour la plupart des patients et des praticiens, justifiant une prise en charge personnalisée chez les patients présentant des comorbidités ou un déclin cognitif. Il est à noter que le risque de déclin cognitif peut être réduit chez les patients atteints de FA qui prennent des anticoagulants, ce qui a été souligné dans une étude récente (Friberg 2017).

Malgré le grand nombre de patients âgés de plus de 75 ans dans les essais de phase III, ces études ne comptent que relativement peu de patients très âgés, et les patients inclus dans les essais cliniques représentent probablement un échantillon de patients en meilleure forme et en meilleure santé. Par conséquent, le nombre croissant de rapports de phase IV constitue une source de données supplémentaires très précieuse pour déterminer si l'utilisation des AOD dans un groupe de patients moins sélectionnés conserve les avantages observés dans les essais cliniques. Il est rassurant de constater que ces études de phase IV se situent dans la ligne des résultats prospectifs des essais cliniques randomisés (Nielsen 2017).



Les médecins craignent que la dose optimale de maintien à long terme du traitement n'ait pas encore été clairement définie pour les personnes très âgées et/ou fragiles. En effet, ces patients n'ont pas été inclus dans les essais de phase III. Cette situation explique en partie pourquoi les doses ajustées sont plus utilisées que prévu en suivant les critères de réduction de la dose définis dans le RCP. Ce problème devrait trouver réponse dans les études futures. Il est utile de rappeler qu'au sein de ces populations, le comparateur historique pour les AOD (dose ajustée) n'est pas un AVK, mais l'absence d'un traitement antithrombotique ou d'aspirine à faible dose. Les études chez les octogénaires et les nonagénaires sont complexes, mais c'est un défi que la société doit relever.

6.2.3.3. Patients souffrant d'insuffisance rénale

6.2.3.3.1. Hémodialyse ou maladie rénale terminale

Les patients atteints d'insuffisance rénale présentent un risque accru d'événements thrombotiques et de saignements. Les AVK ont un taux de saignements notoirement élevé, en partie en raison de la fragilité de ces patients (et de leurs vaisseaux sanguins). Certaines données indiquent que les AVK favorisent la calcification vasculaire, surtout au sein de cette population sujette à la calcification vasculaire, car les AVK inhibent également la protéine matricielle gla dépendante de la vitamine K (MGP), un inhibiteur de la calcification vasculaire. Ainsi, malgré le risque extrêmement élevé d'événements thrombotiques, la question de savoir si les AVK entraînent des bénéfices cliniquement significatifs chez les patients nécessitant une hémodialyse ou atteints d'insuffisance rénale terminale demeure controversée.

Pour ces patients, nous ne possédons pas non plus de données sur l'efficacité et l'innocuité des AOD, même si l'apixaban a une indication enregistrée par la FDA pour l'administration à des patients hémodialysés. Tous les AOD sont partiellement éliminés par les reins, ce qui explique pourquoi il faut effectuer une évaluation de la fonction rénale pendant le suivi.

Il n'existe donc pas de traitements anticoagulants bien étudiés chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal ou nécessitant une dialyse, traitements qui les protègent contre la thromboembolie avec un profil de sécurité acceptable. Mettre en place un traitement antithrombotique plus sûr est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr <15 mL/minute ou dialyse) et ces essais sont en cours, y compris des études belges avec de l'apixaban (Prof. Meijers, UZ Leuven, communication personnelle) et du rivaroxaban (Dr De Vriese, St Jan Brugge). Le Dr De Vriese a mené une étude pilote sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique montrant que le rivaroxaban à 10 mg chez les patients dialysés présentait une exposition au médicament similaire à celle du rivaroxaban à 20 mg chez les patients dont la fonction rénale était préservée (De Vriese 2015).

6.2.3.3.2. Insuffisance rénale grave (ClCr 15-30 mL/minute)

Les études cliniques portant sur des AOD n'ont pas recruté de patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 mL/minute (formule Cockcroft-Gault) et la plupart des recommandations préconisent une prudence extrême dans l'utilisation des AOD chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/minute.

Le RCP de l'apixaban, de l'edoxaban et du rivaroxaban (clairance rénale respective d'environ 27,50 et 35 %) autorise son utilisation jusqu'à une clairance de la créatinine de 15 mL/minute, à condition que ces patients prennent une dose réduite, mais ces valeurs se basent sur la modélisation PC/PD et non sur des études avec des résultats cliniques. L'utilisation du dabigatran, qui dépend à 80 % de la clairance rénale, n'est pas recommandée chez les patients présentant un taux de ClCr inférieur à 30 mL/minute, bien que la FDA ait approuvé une dose de 75 mg bid pour ces patients.



En conclusion, nous ne disposons actuellement pas de données de RCT pour les patients dont la ClCr se situe entre 15 et 30 mL/minute, bien que de nombreux praticiens préfèrent surveiller attentivement les AOD plutôt que de passer aux AVK ou arrêter l'anticoagulation. Le rôle des tests en laboratoire pour cette population doit être validé. Soulignons d'ailleurs que le risque accru de saignements s'explique principalement par la fragilité de ces patients (et de leurs vaisseaux sanguins), et non par l'accumulation du médicament lorsqu'ils se voient administrer des doses correctement réduites.

6.2.3.3. Insuffisance rénale modérée à grave (ClCr 30-50 mL/minute)

Les analyses de sous-groupes des études cliniques des AOD, à la fois pour les TEV et la FA, démontrent que l'efficacité relative et les bénéfices en matière de sécurité des AOD chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/minute étaient au moins comparables à ceux des patients chez lesquels elle dépasse les 50 mL/minute. Suite à une étude attentive de la littérature (voir bibliographie), il est clair que les bénéfices absolus des AOD par rapport aux AVK pour cette population à haut risque sont considérablement supérieurs que ceux observés chez les patients dont la ClCr est supérieure à 50 mL/minute (Turpie 2017).

6.3. Conclusion du jury

6.3.1. Remarques

Le jury tient à insister sur le fait que les réponses sont à nuancer en tenant compte du contexte des études sur lesquelles se basent les résultats.

Les études sur lesquelles se basent les résultats sont 4 RCTs financées par l'industrie pharmaceutique, 1 RCT pour chaque AOD disponible sur le marché belge (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, édoxaban).

Les méta-analyses se basant sur ces RCTs présentent une hétérogénéité importante ce qui rend délicates les conclusions générales concernant l'ensemble des AOD.

De plus, l'ensemble de ces RCTs ont été conçues comme des essais de non-infériorité.

Dans les études comparant les AOD aux AVK dans la thrombo-embolie veineuse, le TTR moyen était compris entre 57 et 64%.

Enfin, les patients inclus dans ces études avaient une thrombose veineuse profonde proximale ou une embolie pulmonaire. Il n'est pas certain que ces résultats soient donc également applicables dans le cas de thrombose veineuse profonde distale ainsi que de thrombose de la veine porte, thrombose veineuse cérébrale, ou thrombose d'autre site inhabituel.

Le choix du traitement anticoagulant en cas de thromboembolie veineuse dépendra de critères d'efficacité, de sécurité, de surveillance et d'observance, tout en tenant compte de l'importance de la viabilité économique sociétale de ce choix.



6.3.2. Efficacité

En termes d'efficacité d'abord, les études ont montré que les AOD ont prouvé leur non-infériorité au traitement de référence (HBPM ou héparine non fractionnée suivi d'AVK), dans leur utilisation dans le cadre de l'étude, avec une qualité de preuve modérée. Les patients ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 25 mL/minute pour l'apixaban et 30 mL/minute pour le dabigatran, rivaroxaban et édoxaban) ont été exclus des études.

Deux situations particulières sont à distinguer: la phase initiale du traitement de la thromboembolie veineuse et le traitement de la thromboembolie veineuse chez les patients atteints de cancer.

Dans la phase aiguë, peu de données existent à propos de l'efficacité des AOD dans les premiers jours du traitement puisque la plupart des patients inclus dans les études avaient été traités par HBPM ou héparine non fractionnée pendant les 24-48 premières heures (rivaroxaban, apixaban) ou pendant les 5-9 premiers jours (édoxaban, dabigatran).

Le jury souligne qu'un chevauchement d'un traitement avec HBPM/ héparine non fractionnée et AOD n'est pas autorisée, contrairement à la combinaison d'un traitement avec HBPM/ héparine non fractionnée et AVK, dans lequel on ne peut arrêter l'administration de l'héparine que lorsque le INR thérapeutique est atteint.

Chez les patients atteints de cancer, les AOD n'ont pas montré de non-infériorité par rapport aux HBPM qui restent le traitement de référence (GPC ESC 2014, ACCP 2016 (Class IIa, level C)).

6.3.3. Sécurité

En termes de sécurité, les AOD présentaient dans les études, avec une qualité modérée de preuves, une réduction des saignements non-majeurs. Cet avantage des AOD sur les AVK dans le cadre de ces études est limité. Concernant les saignements majeurs, les résultats des différentes méta-analyses divergeaient.

6.3.4. Surveillance

En termes de surveillance, en cas d'anticoagulation par AVK, l'INR doit être suivi et maintenu au maximum dans la zone thérapeutique (2-3) et surveillé régulièrement.

Pour les AOD, le suivi de la fonction rénale est indispensable vu la nécessité d'adaptation de la dose voire d'arrêt du médicament en cas de diminution de la fonction rénale.

Dans les études, les AOD ont montré leur non-infériorité par rapport au traitement standard sans nécessité de monitoring plasmatique de ces médicaments.

Néanmoins, le jury se joint à la réflexion critique émise par le groupe de littérature et durant le débat avec les experts lors de la journée de consensus qu'un monitoring plasmatique des DOAC pourrait présenter un avantage clinique.

Par manque d'étude, la place de ce monitoring n'est actuellement pas définie.

6.3.5. Observance

Trop peu de données sont disponibles pour tirer des conclusions à propos de l'observance puisque dans les études sont comparés la prise des comprimés de AOD avec les TTR des AVK, qui est très variable et ne dépend pas uniquement de l'observance.



Il est possible que les AOD soient plus facilement acceptés par le patient parce qu'ils ne nécessitent pas de monitoring régulier par prise de sang comme les AVK. Il n'est néanmoins pas prouvé que ceci mène à une meilleure observance.

Le manque d'observance de la prise d'un AOD est potentiellement plus à risque compte tenu de la demi-vie courte de ces médicaments.

Il est intéressant de noter qu'une amélioration du TTR au-delà de 70% permet aux AVK de rejoindre les bénéfices montrés par les AOD en matière de sécurité (méta-analyse Carmo 2017)

6.3.6. Conclusion

En conclusion, en cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire chez un patient non cancéreux ne présentant pas d'insuffisance rénale sévère, le jury propose d'initier un AOD compte tenu de la non-infériorité au niveau de l'efficacité, de l'avantage (limité) au niveau des hémorragies et du confort d'utilisation pour le patient. Ce choix doit néanmoins être pensé dans un contexte d'utilisation saine des ressources, tenant compte du prix beaucoup plus important des AOD pour le patient et les soins de santé. (*GRADE B, faible recommandation*)

L'alternative est constituée par une anticoagulation par HBPM/HNF et AVK avec arrêt de l'HBPM/HNF lorsque l'INR se situe entre 2 et 3.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, les AOD peuvent être utilisés dès le diagnostic, sans passage par HBPM/HNF. En cas d'embolie pulmonaire sévère néanmoins, vu que l'efficacité de l'anticoagulation par AOD les premiers jours de traitement repose sur peu de preuves, le jury recommande l'initiation de traitement par une HBPM/HNF. (*opinion d'expert, recommandation faible*)

Si une période initiale d'anticoagulation par HBPM/HNF est débutée, le passage à un AOD se fait sans période de chevauchement.

En cas de thrombose veineuse profonde, comme en cas d'embolie pulmonaire, chez un patient en insuffisance rénale sévère (CICr <30 mL/minute), le jury recommande le choix d'une anticoagulation par HBPM/HNF et relais par AVK. (*GRADE B, forte recommandation*)

Chez les patients cancéreux, l'HBPM reste actuellement le premier choix. (*GRADE B, forte recommandation*)



7. En cas de

- thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire)

- d'embolie pulmonaire

avec indication d'un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ? (questions pour le jury 7 et 9)

Observation préliminaire et décision du jury : Étant donné que ni l'étude de la littérature ni les textes des experts ne montrent une approche différente pour les deux pathologies, le jury a décidé de formuler une seule et même réponse aux deux questions.

7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

7.1.1.1. Durée du traitement

Les deux guides de pratique ESC 2014 et ACCP 2016 s'accordent au sujet de la durée du traitement d'une TVP proximale, d'une EP ou d'une TVP distale isolée, lorsqu'elle est due à un facteur de risque passager ou à la chirurgie : une durée de 3 mois est préférée à une durée plus courte ou plus longue. Les recommandations sont généralement fortes avec des niveaux de preuve modérés.

De même, ils s'accordent sur le traitement d'une TVP ou EP non provoquée. Tous deux recommandent au minimum 3 mois, alors qu'ACCP 2016 déclare qu'un traitement plus long est préférable.

Pour un premier épisode de TEV non provoquée et face à un risque hémorragique faible (ou même modéré pour ACCP 2016), tous deux recommandent un traitement prolongé (sans date prévue d'arrêt), bien que la recommandation ne soit pas forte ("nous proposons"). ACCP 2016 recommande 3 mois pour des patients avec un risque hémorragique élevé.

Face à un second épisode de TEV non provoquée, un traitement prolongé (sans date d'arrêt prévue) est recommandé, et plus fortement ("nous recommandons"). Ici cependant, ACCP 2016 recommande seulement un traitement de trois mois chez des sujets à haut risque hémorragique.

En cas de cancer, le traitement doit être prolongé (sans date d'arrêt) ou jusqu'à guérison du cancer (recommandation forte dans ACCP 2016, recommandation faible ('envisagé') dans ESC 2014).

En cas de traitement prolongé, ESC 2014 propose les AOD plutôt que les AVK.



La poursuite du traitement doit être réévaluée à intervalles réguliers chez tous les patients recevant un traitement anticoagulant prolongé.

7.1.2. Que disent les études ?

7.1.2.1. Durée du traitement par AVK ou AOD. Méta-analyses

Traitement par AVK de longue durée versus de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV
Bibliographie: Cochrane Middeldorp 2014; Marik 2015

Traitement par AOD de longue durée versus de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV
Bibliographie: Marik 2015

Le groupe bibliographique a trouvé plusieurs méta-analyses qui ont comparé un traitement anticoagulant de longue durée à un traitement de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV (Cochrane Middeldorp 2014, Marik 2015, Sindet-Pedersen 2015). Les critères d'inclusion et d'exclusion de ces méta-analyses variaient. Constatation plus importante encore, les études incluses dans ces méta-analyses étaient également fort diverses : différents traitements, durées de traitement, critères d'inclusion (première ou seconde TEV, provoquée ou non provoquée, TVP ou EP, ...).

Dans la méta-analyse Cochrane Middeldorp 2014, toutes les indications de traitement et les durées de traitement ont été incluses. La durée du traitement dans les bras d'étude à durée «plus longue», variait de 3 mois à 4 ans et dans les bras d'étude à durée «plus courte», elle variait de 1 mois à 6 mois.

Dans la méta-analyse Marik 2015, seuls les patients avec une première TEV non provoquée ont été inclus. Le traitement «long» des 2 RCTs inclus était de 24 mois, le traitement «court» de 3 à 6 mois.

Malgré cette complexité, il est possible de tirer quelques conclusions.

Les comparaisons suivantes ont été faites :

- Traitement par AVK de longue durée versus de courte durée (davantage d'informations dans le tableau du [rapport de synthèse](#) (chapitre 5.9) et dans les tableaux détaillés dans le [document complet](#) du groupe bibliographique)
- Traitement par AOD de longue durée versus de courte durée (davantage d'informations dans le tableau du [rapport de synthèse](#) (chapitre 5.9) et dans les tableaux détaillés dans le [document complet](#) du groupe bibliographique)
- 6 mois contre 3 mois avec les AVK (voir les tableaux détaillés dans le [document complet](#))
- 12 mois contre 3 mois avec les AVK (voir les tableaux détaillés dans le [document complet](#))

Pour toutes les comparaisons ci-dessus, le groupe bibliographique constate moins de récurrences de TEV lors d'un traitement prolongé par ACO par comparaison au placebo ou à l'absence de traitement. Après interruption d'un traitement prolongé, le taux de récurrences de TEV n'est pas significativement différent du taux dans le groupe sous traitement à court terme. Ce qui indique que la protection contre les récurrences de TEV n'est évidente que pour autant que le traitement par ACO est poursuivi. (GRADE A. Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



Aucune différence en taux de mortalité n'a été observée dans une méta-analyse ou étude individuelle entre un traitement par ACO prolongé ou de courte durée.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Dans une méta-analyse de 6 RCTs évaluant les antagonistes de la vitamine K, un taux accru d'hémorragies majeures a été observé chez les patients avec un traitement prolongé par rapport à un traitement court.

Par contre, des méta-analyses plus petites avec des AVK ou une méta-analyse comparant une durée longue ou courte des AOD ont trouvé un taux accru d'hémorragies majeures, mais il n'était pas statistiquement significatif. Cela est probablement dû à un faible taux d'événements.

(GRADE B (GRADE C pour une première TEV non provoquée avec les AVK). Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

7.1.2.2. Durée du traitement par AOD. RCTs

Il est important de noter que les patients inclus dans les RCTs qui ont comparé un AOD au placebo dans le traitement prolongé de la TEV diffèrent du "patient moyen" dans la vie quotidienne. Comparativement à un patient TEV dans la population générale, les patients de ces études sont en moyenne plus jeunes (56 ans), avec moins de comorbidités et avec un risque moindre de saignement. Les patients dans ces études ont également généralement moins de facteurs de risque qui justifieraient un traitement plus prolongé (par exemple, cancer, syndrome antiphospholipidique, récurrence de TEV, ...) (Connors 2013).

7.1.2.2.1. Apixaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Apixaban 2,5 mg 2x par jour ou 5 mg 2x par jour versus placebo après un traitement à long terme (6 à 12 mois) dans la TEV, pour la prévention de récurrences de TEV
--

Bibliography: Agnelli 2013b-AMPLIFY-EXT

Cette étude a recruté des patients ayant présenté une TEV récente (65% TVP, 35% EP) et qui avaient reçu un traitement anticoagulant standard ou par apixaban pendant 6 à 12 mois et chez lesquels il n'y avait pas de préférence clinique («balance clinique») en faveur de la poursuite plutôt que de l'arrêt de l'anticoagulation (aucun critère n'a été mentionné).

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'apixaban 2,5 mg 2x par jour soit de l'apixaban 5 mg 2x par jour, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 12 mois.

En moyenne 13% de ces patients avaient déjà eu un épisode de TEV (pour l'événement index).

L'inclusion de patients déjà inclus dans l'étude AMPLIFY peut provoquer un biais de sélection.

La «balance clinique» liée à la poursuite ou à l'arrêt de l'anticoagulation n'a pas été définie. En ce qui concerne un risque accru de thromboembolie veineuse récurrente, environ 1/5 de la population incluse présentait un facteur de risque pouvant potentiellement faire prendre en considération un traitement continu, comme un cancer (1,1 à 2,2%), une immobilisation permanente (2,3 à 3,6%), une antécédent de TEV (11,8 à 14,5%), un génotype prothrombotique connu (3,2% à 4,3%).

La mortalité n'a pas été rapportée comme critère de jugement séparé.



Le taux de récurrences de TEV ou de mortalité toutes causes confondues (en tant que critère de jugement composite) était significativement plus faible dans les groupes de traitement sous apixaban que dans celui sous placebo. (GRADE B)

Le taux d'hémorragies majeures était faible. Il n'y avait pas de différence significative en hémorragies majeures entre les groupes de traitement sous apixaban et celui sous placebo, mais ce critère de jugement était peu précis. (GRADE C)

Il n'y avait pas de différence significative en hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes lors de la comparaison entre l'apixaban 2,5 mg 2x par jour et le placebo. Par contre, il y avait une différence significative pour ce critère de jugement lors de la comparaison entre l'apixaban 5 mg 2x par jour et le placebo. (GRADE C)

7.1.2.2.2. Dabigatran versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Dabigatran 150 mg 2x par jour versus placebo après un traitement à long terme pour la prévention de récurrences de TEV

Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE

Cette étude a recruté des patients avec un antécédent de TEV et ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 6 à 18 mois. Les patients chez lesquels l'anticoagulation «devrait être poursuivie» ont été exclus de cette étude (absence de définition plus précise). Ils ont été randomisés pour recevoir soit le dabigatran 150 mg 2x par jour, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 6 mois.

Il n'est pas mentionné si ces patients avaient déjà eu une TEV avant l'événement index de cette étude.

L'inclusion de patients déjà inclus dans les études RE-COVER peut provoquer un biais de sélection.

La mortalité n'a pas été rapportée comme critère de jugement séparé.

Le taux de récurrences de TEV (fatales ou non fatales) ou de décès inexpliqué (en tant que critère de jugement composite) était significativement plus élevé dans le groupe placebo. La plupart des événements étaient des TEV. (GRADE B)

Les taux d'hémorragies majeures étaient très faibles dans les deux groupes (aucun événement dans le groupe placebo).

Les hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes (comme critère de jugement composite) étaient observées plus fréquemment dans le groupe sous dabigatran. Cette différence était statistiquement significative. (GRADE C)

7.1.2.2.3. Rivaroxaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Rivaroxaban 20 mg/jour versus placebo dans la TEV, chez des patients traités pendant 6 à 12 mois

Bibliography: EINSTEIN-extension 2010 (Einstein DVT 2010)



Cette étude inclut des patients ayant reçu un traitement pendant 6 à 12 mois par un AVK ou rivaroxaban pour un épisode de TEV (TVP ou EP) et pour lesquels il y avait une «balance clinique» entre la poursuite ou l'arrêt de l'anticoagulation.

Pour 14,1% à 17,9% de ces patients, il ne s'agissait pas d'un premier épisode de TEV. Ils ont été randomisés pour recevoir soit le rivaroxaban 20 mg par jour, soit un placebo correspondant. La durée du traitement dans l'étude était de 6 ou 12 mois.

L'inclusion de patients déjà inclus dans les études EINSTEIN peut provoquer un biais de sélection. Les auteurs s'attendaient à un taux d'événements dans le groupe placebo de 3,5%, mais dans l'étude, il était de 7,1%. Le fait que le nombre de TEV récurrentes dans le groupe placebo était plus élevé que prévu remet en question les critères (inexistants) dans cette étude pour la question de la poursuite ou non de l'anticoagulation.

Les taux de mortalité étaient très faibles dans les deux groupes. Aucun test statistique n'a été effectué. (GRADE : NON APPLICABLE)

Il s'est produit significativement moins de récurrences de TEV symptomatique chez les patients traités par le rivaroxaban par rapport aux patients sous placebo (HR = 0,18 ; IC à 95% de 0,09 à 0,39). (GRADE A)

Il y avait significativement plus d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes dans le groupe de patients traités par le rivaroxaban (HR = 5,19 ; IC à 95% de 2,3 à 11,7). (GRADE A)

Les taux d'hémorragies majeures étaient très faibles. La différence entre le rivaroxaban et le placebo n'était pas statistiquement significative. (GRADE C)

7.2. Avis de l'expert (Hermans 2017)

La durée de l'anticoagulation dépend des facteurs de risque sous-jacents et est sujette à controverse. La durée optimale d'anticoagulation dépend avant tout des circonstances de survenue de la TVP/EP (tableau ci-dessous) et de la présence de facteurs de risque de récurrence qui doivent être identifiés.

Tableau 30. Durée de l'anticoagulation selon le contexte

Durée de l'anticoagulation selon le contexte	
Toute TVP inaugurale associées à la présence d'un de facteur de risque réversible clairement identifié (chirurgie, plâtre, immobilité de > 3 jours etc.)	3 mois
TVP proximale inaugurale idiopathique	Au minimum 3 mois, 3 à 6 mois recommandés, discuter traitement au long cours (cf. infra) Option proposée de poursuivre par aspirine 100 mg/jour Option de poursuivre avec INR entre 1,5-2 (peu validé) Ces deux dernières options ne doivent toutefois pas être privilégiées



Récidive de TVP proximale TVP et présence d'une thrombophilie sévère	Traitement au long cours
TVP secondaire au cancer	Traiter par HBPM pendant 3-6 mois Poursuite HBPM aussi longtemps que le cancer est actif Relais éventuel par AVK/AOD tant que le cancer est actif

A l'exception de certaines TVP distales (ci-dessus), il existe un consensus concernant l'indication formelle et indiscutable de traiter par anticoagulants tout patient présentant une TVP. Décider de la durée optimale d'anticoagulation et identifier les patients chez lesquels une anticoagulation prolongée est indiquée est une tâche complexe et souvent empreinte d'une certaine subjectivité. La décision de maintenir le traitement anticoagulant doit prendre en compte et intégrer de multiples paramètres décrits ci-dessous.

Tableau 31. Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée

Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée
Circonstances de survenue de l'accident thrombotique (Idiopathique versus circonstanciel)
Sévérité / localisation de l'accident thrombotique / séquelles (hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), syndrome post-thrombotique)
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique sous-jacente / Cancer
Antécédents familiaux / Thrombophilie (sévérité et pénétrance)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulant
Persistance de thrombi résiduels (identifiés par imagerie ou cliniquement patents sous forme d'un syndrome post-thrombotique)
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

La durée d'anticoagulation est de minimum 3 mois, du moins en cas d'EP dite circonstancielle. Pour les patients ayant présenté une EP idiopathique, on peut s'interroger sur l'opportunité de maintenir le traitement anticoagulant, éventuellement à dose réduite en fonction du profil de risque.

**Tableau 32.** Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée après une EP

Paramètres à prendre en compte pour identifier les patients candidats à une anticoagulation prolongée après une EP
Circonstances de survenue de l'EP (Idiopathique versus circonstancielle)
Sévérité
Risques hémorragiques
Accidents thrombotiques antérieurs
Maladie inflammatoire chronique sous-jacente
Antécédents familiaux / Thrombophilie (et sa pénétrance)
D-Dimères élevés après arrêt du traitement anticoagulants
Persistance de thrombi résiduels / hypertension artérielle pulmonaire / maladie pulmonaire sous-jacente éventuelle
Qualité du traitement anticoagulant (AVK, AOD)
Préférences du patient
Compliance
Coût du traitement, remboursement

7.3. Conclusion du jury

Les études incluent des patients atteints de TVP aiguë (sans EP), des patients atteints d'EP aiguë (avec ou sans TVP) ou des patients atteints de TEV aiguës (TVP et/ou EP). La TVP et l'EP sont des manifestations d'un même processus pathologique. Comme indiqué dans l'observation préliminaire, c'est pour ces raisons que les questions 7 et 9 sont abordées ensemble.

D'après les études et les méta-analyses, on peut conclure que le risque de récurrence est plus faible dans le cas d'un traitement de longue durée, mais que le risque d'hémorragies non majeures cliniquement pertinentes augmente. La protection contre une rechute dure tant que dure le traitement. Un traitement par AVK de longue durée augmente le risque d'hémorragies majeures. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité. (GRADE B)

Le jury souscrit aux recommandations des GPC de l'ACCP 2016 et de l'ESC 2014 en matière de TEV et propose les durées de traitement suivantes :

- 3 mois en cas de **TVP proximale, d'EP ou de TVP distale isolée après une chirurgie ou en cas de facteur de risque transitoire** (GRADE B, forte recommandation)
- 3 à 6 mois en cas d'**embolie pulmonaire ou de TVP non provoquée** (GRADE C, forte recommandation)
- traitement de longue durée dans le cas de **TVP proximale non provoquée récidivante ou de TVP combinée à une thrombophilie sévère** (GRADE B, forte recommandation)



- dans le cas d'un **cancer**, le jury adhère à la conclusion de la réunion de consensus du 21 novembre 2013 « Prévention et traitement des thromboembolies veineuses », libellée comme suit : « La situation est différente en cas de cancer évolutif ou de cancer traité. Les recommandations sont en l'occurrence les suivantes : héparine de bas poids moléculaire pendant 3 à 6 mois, puis AVK si le patient n'est pas en rémission. Il est probable que les AOD puissent remplacer les AVK dans cette phase. Il serait intéressant de connaître les analyses des sous-groupes des études correspondantes. *(avis d'expert)* »

Le jury estime que le traitement doit durer au moins 3 mois.

Quelle que soit la décision prise, tout traitement anticoagulant à long terme doit, en concertation avec le spécialiste, faire l'objet d'une révision régulière pour réévaluer la balance bénéfique/risque du traitement (risque hémorragique versus risque thromboembolique).

(avis d'expert, forte recommandation)

Enfin, le jury tient à souligner que le RCT analysé incluait essentiellement des patients sous AOD atteints de TVP proximale. Dès lors, l'utilisation d'AOD en cas de TVP distale n'est pas validée.



8. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ? (question pour le jury 10)

8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Passage d'un AVK à un AOD ou l'inverse en cas de Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Il n'existe pas de recommandations formelles pour le passage de l'un à l'autre. Cependant, le guide de pratique ESC 2014 recommande les AOD pour l'anticoagulation à long terme. Ce qui implique l'éventualité d'un passage d'un AVK à un AOD si le traitement est prolongé au-delà de trois mois.

8.1.2. Que disent les études ?

8.1.2.1. Passage d'un anticoagulant à l'autre

8.1.2.1.1. Prudence lors du passage d'un anticoagulant à l'autre

Plusieurs auteurs ont émis des commentaires sur les risques (de saignements ou de thromboembolie) qui semblent accompagner le passage d'un anticoagulant à l'autre. (Caldeira 2014, Mahaffey 2013, Ruff 2014b). Cet aspect du passage sort du cadre de la revue de la littérature. Par contre, il importe de se rendre compte que la transition est une période à haut risque pour le patient et qu'une prudence particulière est de mise quant à la méthode, aux directives pour le patient et au suivi, en vue de minimaliser les risques découlant d'une anticoagulation inadéquate.

8.1.2.1.2. Motifs du passage

Voir les guides de pratique.

8.1.2.1.3. Comment faire ?

Deux RCTs ont comparé différentes méthodes de transition. En fait, le groupe bibliographique ne dispose pas de preuves solides quant à la méthode optimale.

Après des notifications d'un risque accru d'AVC et d'hémorragie chez des patients en transition entre les AOD et les AVK à la fin de 2 études comparant les AOD à la warfarine dans la FA (Mahaffey 2013,



Granger 2012), les auteurs de ENGAGE AF TIMI ont développé une méthode de transition en fin d'étude, visant à réduire ces risques au minimum (Ruff 2014b).

Pour plus d'informations sur la meilleure façon de passage, le groupe bibliographique recommande de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

8.1.2.2. Passage des AVK aux AOD (ou l'inverse)

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'informations concrètes sur le passage des AVK aux AOD (ou l'inverse) dans la TEV.

8.2. Avis de l'expert (Hermans 2017)

En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage des AVK à un AOD (ou l'inverse) ?

Les AOD sont actuellement prescrits et uniquement remboursés en Belgique pour les patients présentant un épisode de novo ou une récurrence de TVP/EP. Ils ne sont actuellement pas remboursés comme agents de substitution aux AVK pour les patients sous AVK de longue date compte tenu de leurs antécédents thromboemboliques veineux survenus avant l'introduction des AOD.

De nombreux patients actuellement sous AVK seraient éligibles pour les AOD. Inversement, certains patients sous AOD doivent (rarement) être switchés vers un AVK. Il existe également des patients sous AVK pour lesquels le recours à un AOD est contre-indiqué.

Les divers scénarios sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33.

Patients sous AVK à switcher à un AOD
1. Patients dont l'anticoagulation n'est pas stable sous AVK, appréciée de façon rigoureuse et objective (nombre d'INR dans le range, nombre d'INR > 3,5 et < 1,5)
2. Présence d'interactions médicamenteuses multiples rendant l'anticoagulation par AVK difficile
3. Réduction du risque hémorragique (moins sous AOD versus AVK)
Patients sous AVK à ne pas SWITCHER à un AOD
1. Les patients déjà traités par anti-vitamines K et chez lesquels l'anticoagulation est stable et facile à gérer – ces patients pourraient toutefois bénéficier des avantages des AOD (facilité d'emploi et moindre risque hémorragique)
2. Les patients avec insuffisance rénale
3. Les patients avec maladie gastro-intestinale exposant à un risque accru de saignement
4. Patients sous immunosuppresseurs
5. Mauvaise observance (à discuter – explorer si elle dépend de la contrainte des contrôles d'INR ou à un manque de confiance dans l'AVK)
6. Patients porteurs de valves cardiaques / sténose mitrale modérée à sévère
7. Contraintes financières
Patients sous AOD à switcher vers AVK
1. Altération de la fonction rénale
2. Introduction traitement immunosuppresseur



8.3. Conclusion du jury

Le jury constate que les preuves sont limitées. Il n'y a pas de raison systématique de faire passer un patient traité par AVK à des AOD. (*forte recommandation*) Toute modification du schéma de médication comporte des risques et doit être apportée avec la vigilance requise et en concertation entre un médecin généraliste et un spécialiste. Pour l'approche spécifique, à chaque changement, le groupe bibliographique fait référence au RCP de l'AOD concerné.

La totalité des études menées sur le passage des AVK vers DOAC et vice-versa ont été menées dans le domaine de la FA, tant sur les motifs de passage que sur le risque et la manière de le réaliser. Dans l'état actuel de nos connaissances, en ce qui concerne la TEV, nous renvoyons aux recommandations délivrées dans le domaine de la FA.

Voir [3.3.](#) pour la réponse sur cette question.



9. En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ? (question pour le jury 11)

9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

[Voir chapitre 5.1.1.](#)

9.1.2. Que disent les études ?

[Voir chapitre 5.1.2.](#)

9.2. Avis de l'expert (Wautrecht 2017)

[Voir chapitre 5.2.](#)

9.3. Conclusion du jury

Conformément aux guides de pratique actuels, le jury décide de formuler une réponse commune pour la fibrillation auriculaire et la TEV. Il fait remarquer que le groupe bibliographique n'a pas pu trouver de preuves spécifiques pour la TEV.

Il est néanmoins utile de rappeler qu'en cas de TEV, le risque de récurrence de TVP et/ou d'EP est très élevé (>50% de récurrences dans les 12 premières semaines après TEV index) au cours des 3 premiers mois qui suivent l'événement. Par conséquent, une chirurgie élective sera a priori contre-indiquée.

Voir [5.3.](#) pour la réponse sur cette question.

Conclusion générale

- Le jury constate
 - que les AOD offrent un **bénéfice clinique (restreint)** en chiffres absolus par rapport aux AVK. Cet effet a été démontré dans des RCTs, sans qu'il soit systématiquement nécessaire de procéder à un monitoring plasmatique. Jusqu'à présent, cet effet semble confirmé par les enregistrements observationnels actuels.
 - que davantage de preuves sont requises dans certains contextes spécifiques délimités, en particulier chez les personnes âgées fragiles (maison de repos et de soins, profils gériatriques), en phase périopératoire, dans des domaines très spécialisés (par ex. TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation - implantation d'une valve aortique par voie percutanée)), etc.
 - que le grand avantage des AOD est leur facilité d'utilisation ; et
 - que les firmes pharmaceutiques affirment que, contrairement aux AVK, les contrôles sanguins ne sont pas nécessaires pour assurer le suivi des traitements par AOD. Néanmoins, le jury recommande un suivi régulier chez le prescripteur (tous les 3 mois), ceci afin de suivre certaines caractéristiques cliniques susceptibles de prolonger la demi-vie des AOD (fonction rénale, fonction hépatique). Il est également important que médecins et pharmaciens surveillent les potentielles interactions médicamenteuses pouvant augmenter le risque hémorragique ou thrombotique du patient. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Le jury constate par ailleurs
 - que le **coût sociétal des AOD est bien supérieur** à celui des AVK.
 - que des questions sont posées au jury quant à l'efficacité de ces produits et qu'il n'y a pas d'informations disponibles sur les ristournes faites par l'industrie pharmaceutique à l'INAMI dans le cadre des contrats signés. Le jury perçoit mal cette transparence « limitée », qui rend impossible une évaluation objective de l'efficacité.
- Le jury souhaite donc encourager les médecins à tenir compte de ce « bénéfice limité » par rapport à son coût sociétal élevé, ce qui implique que les montants dépensés ne peuvent plus être utilisés pour d'autres besoins.
- Le jury est convaincu qu'une **bonne observance** est extrêmement importante.
 - Cette observance doit être stimulée activement et de façon maximale, en particulier avec les AOD dont la demi-vie est plus courte que celle des AVK.
 - Le manque d'observance est un problème auquel tous les prestataires de soins de santé doivent remédier ensemble. Une collaboration plus étroite entre les prestataires de soins de santé peut avoir un effet positif sur l'usage sûr et rationnel de ces médicaments et mener à un meilleur traitement.
 - Il est également important d'informer correctement le patient et de tenir compte de ses capacités et préférences pour davantage l'impliquer dans son traitement et ainsi favoriser l'observance thérapeutique.



- Le jury propose que des registres nationaux soient créés pour détecter le taux d'observance et de persistance des anticoagulants. Dépister les raisons d'abandon de traitement ou de switch envers un autre anticoagulant permettra de mieux cibler les points faibles de l'observance thérapeutique et d'agir en conséquence. (*Forte recommandation*)
- Le jury constate qu'en Belgique il n'existe pas de cliniques de l'anticoagulation. Le développement de telles cliniques pourrait apporter un bénéfice en termes de surveillance, de suivi et de guidance des patients sous anticoagulants à long terme, particulièrement pour les sous-groupes de patients plus à risque hémorragique ou thrombotique, ou étant exclus des RCTs. (*Forte recommandation*)

Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Fibrillation auriculaire

Abréviation	Guide de pratique
AHA/ACC/HRS 2014 (January 2014)	American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society Guideline for the management of patients with atrial fibrillation
CCS 2016/2014/2012 (Skanes 2012) (Verma 2014) (Macle 2016)	Canadian Cardiovascular Society - Focused 2012 update of the CCS atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control - 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation - 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation
ESC 2016 AF (Kirchhof 2016)	European Society of cardiology / Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
NICE 2014 (NICE 2014)	National Institute for health and Care Excellence / Atrial Fibrillation

Thromboembolie veineuse

Abréviation	Guide de pratique
ACCP 2016 (Kearon 2016)	American College of Chest Physicians / Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert 2016
ESC 2014 VTE (Konstantinides 2014)	European Society of Cardiology / Acute pulmonary embolism (diagnosis and management) 2014

Références

(Agnelli 2013a) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. The New England journal of medicine 2013;369: 799-808.

(Agnelli 2013b) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine 2013;368: 699-708.



- (Alexander 2016) Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 673-81.
- (Andras 2012) Andras A, Sala TA, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- (Avezum 2015) Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanus F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban Compared with Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the ARISTOTLE Trial. *Circulation* 2015.
- (Bai 2017) Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48: 970-6.
- (Bauersachs 2010) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-2510.
- (Bauersachs 2014) Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, Kubitzka D, Pap AF, Decousus H, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thrombosis journal* 2014;12: 25.
- (Beyer-Westendorf 2016) Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18: 1150-7.
- (Björck 2016) Björck F, Renlund H, Lip GH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.
- (Bohm 2014) Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65: 2481-93.
- (Bohula 2016) Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134: 24-36.
- (Breithardt 2014) Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 3377-85.
- (Brown 2011) Medication adherence: WHO cares? T., Brown M. 86(4): 304–314. : *Mayo Clinic Proc.*, 2011.
- (Buller 2012) Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287-1297.
- (Buller 2013) Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15):1406-1415.
- (Caldeira 2014) Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Thromboembolic risk in the initiation, switch and interruption/re-initiation of oral anticoagulants: do newcomers improve outcomes? Insights from a meta-analysis of RCTs. *International journal of cardiology* 2014;177: 117-9.



- (Caldeira 2015) Caldeira D, Goncalves N, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015;15: 259-65.
- (Cannon 2017) Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
- (Carmo 2017) Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 244: 196-201.
- (Chatterjee 2014) Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89: 896-907.
- (Chen 2013) Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2013;19: 291-301.
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. . *Minerva* 2009;8: 88.
- (Chevalier 2013) Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12: 64.
- (Claes 2005) Claes N, Buntinx F, Vijgen J, Arnout J, Vermeylen J, Fieuws S, et al. Quality assessment of oral anticoagulation in Belgium, as practiced by a group of general practitioners. *Acta Cardiol* 2005; 60: 247-52.
- (Claxton 2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. (8):1296-310 : *Clin. Ther.*, 2001.
- (Clemens 2013) Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular health and risk management* 2013;9: 599-615.
- (Cohen 2013) Cohen A, Martinez C, Wallenhorst C. Vitamin K antagonist treatment patterns and persistence after venous thromboembolism in noncancer patients: VTE Epidemiology Group (VEG) Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11: 26-7.
- (Cohen 2014) Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349: g4670.
- (Cohen 2016) Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ (Clinical research ed)* 2016;352: i575.
- (Connolly 2009) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361: 1139-51.
- (Connolly 2010) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1875-6.
- (Connolly 2014) Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine* 2014;371: 1464-5.
- (Connors 2013) Connors JM. Extended treatment of venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;368: 767-9.



- (Daniels 2015) Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ : British Medical Journal* 2015;351.
- (Darwiche 2016) Darwiche W, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Babuty D, Fauchier L. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. Meta-analysis of observational analyses. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 1150-8.
- (De Caterina 2017) De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular Heart Disease Patients on Edoxaban or Warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1372-82.
- (De Vriese 2015) De Vriese, Caluwe, Bailleul, et al.: Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66: 91-98
- (Deitelzweig 2010) Deitelzweig SB, Lin J, Kreilick C, Hussein M, Battleman D. Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Advances in therapy* 2010;27: 623-33.
- (Deitelzweig 2017) Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Current medical research and opinion* 2017: 1-21.
- (Dentali 2015) Dentali F, Di Minno MN, Gianni M, Ambrosino P, Squizzato A, Ageno W. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Internal and emergency medicine* 2015;10: 507-14.
- (Desteghe 2017) Desteghe L, Vijgen J, Dilling-Boer D, Koopman P, Schurmans J, Dendale P, et al. Telemonitoring based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*; (in press 2017).
- (Dewilde 2013) Dewilde, Oirbans, Verheugt, et al.: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381: 1107-1115
- (Douketis 2012) JD Douketis, AC Spyropoulos, FA Spencer, et al. Perioperative management of an antithrombotic therapy : *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest* 2012 ; 141 : e326S-e350s.
- (Douketis 2015a) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015;373: 823-33.
- (Douketis 2015b) Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis* 2015;113: 625-32.
- (Douxflis 2014) Douxflis J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000515.
- (Eikelboom 2011) Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-72.



- (Eikelboom 2013) Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
- (Eikelboom 2017) Eikelboom, Connolly, Bosch, et al.: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-1330
- (Einstein DVT 2010) The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010;363: 2499-510.
- (Einstein PE 2012) The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2012;366: 1287-97.
- (Fordyce 2016) Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134: 37-47.
- (Forslund 2016) Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016;72: 329-38.
- (Fox 2011) Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32: 2387-94.
- (Friberg 2017) Friberg, Rosenqvist: Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017;
- (Gailly 2009) Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A. Gebruik van point-of care systemen bij patienten met orale anticoagulatie: een Health technology Assesment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2009;KCE Reports vol 117A: D/2009/10.273/47.
- (Gibson 2016) Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.
- (Giugliano 2013) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013;369: 2093-104.
- (Godier 2017) Godier A, Dincq AS, Martin AC, Radu A, Leblanc I, Antona M, et al. Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2431-9.
- (Goldhaber 2016) Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 714-21.
- (Gorst-Rasmussen 2015) Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13: 495-504.
- (Gorst-Rasmussen 2016) Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016;25: 1236-44.
- (Granger 2011) Granger CB, Alexander JH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 981-92.



- (Granger 2012) Granger C, Alexander J, Hanna M. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 Suppl1: 685-6.
- (Grysiewicz 2014) Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, Mortality, and Risk Factors for Oral Anticoagulant-associated Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23: 2479-88.
- (Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
- (Halperin 2014) Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130: 138-46.
- (Halvorsen 2014) Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, 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;35: 1864-72.
- (Harrison 2015) Anticoagulation management by community pharmacists in New Zealand: an evaluation of a collaborative model in primary care. Harrison J, Shaw JP, Harrison JE. s.l. : Int J Pharm Pract. , 2015.
- (Heidbuchel 2013) Heidbuchel, Verhamme, Alings, et al.: EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34: 2094-2106
- (Heidbuchel 2015a) Implementation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in daily practice: the need for comprehensive education for professionals and patients. Hein Heidbuchel, corresponding author Dana Berti, Manuel Campos, Lien Desteghe, Ana Parente Freixo, António Robalo Nunes, Vanessa Roldán, Vincenzo Toschi, and Riitta Lassila. 13: 22. : *Thromb J.* , 2015.
- (Heidbuchel 2015b) H Heidbuchel, P Verhamme, M Alings, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EHRA Practical Guide. Europace* 2015 ; 17 : 1467-1507.
- (Heidbuchel 2017a) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38: 2137-49.
- (Heidbuchel 2017b) Heidbuchel H. DOACs vs. VKA for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.
- (Heneghan 2016) Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Hermans 2017) Hermans C. AOD versus AVK en cas de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire (traitement et prévention secondaire). Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.
- (Hijazi 2014) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
- (Hijazi 2016) Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal



Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2016;1: 451-60.

(Hohnloser 2012) Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, 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 (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125: 669-76.

(Hohnloser 2012b) Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* 2012;33: 2821-30.

(Hokusai-VTE 2013) The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;369: 1406-15.

(Hori 2012) Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76: 2104-11.

(January 2014) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014;64: e1-e76.

(Jaspers 2016) Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353: i2868.

(Jia 2014) Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2014;64: 368-74.

(Johnson 2016) Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open* 2016;6: e011471.

(Joosten 2008) Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. s.l. : Psychother Psychosom., 2008.

(Kato 2016) Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.

(KDIGO CKD 2012) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

(Kearon 1997) C Kearon, J Hirsh. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 : 336 : 1506-1511.

(Kearon 2016) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.

(Kirchhof 2016) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37: 2893-962.



- (Konstantinides 2014) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35: 3033-69, 69a-69k.
- (Lai 2017) Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
- (Laliberte 2013) Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. Laliberte F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. *Impact. s.l. : Patient*, 2013.
- (Lam 2015) Medication Adherence Measures: An Overview. Lam, Wai Yin. 217047. : *Biomed Res Int.* . 10.1155/2015/217047.
- (Lamberts 2017) Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
- (Lauw 2017) Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2017;103: 1015-23.
- (Lip 2016) Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 975-86.
- (Lyman 2014) Lyman, Bohlke, Khorana, et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33: 654-656
- (Macle 2016) Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;32: 1170-85.
- (Mahaffey 2013) Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, Hannan KL, Schwabe K, Nessel CC, et al. End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: the ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 470-8.
- (Mant 2007) Mant, Hobbs, Fletcher, et al.: Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 493-503
- (Manzoor 2017) Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy* 2017: 1060028017721241.
- (Marik 2015) Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2015;10: e0143252.
- (Martinez 2016) Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thrombosis and haemostasis* 2016;115: 31-9.
- (Middeldorp 2014) Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.



- (Millar 2017) Millar CM, Laffan MA. Drug therapy in anticoagulation: which drug for which patient? *Clin Med (Lond)* 2017; 17(3):233-244.
- (Nakamura 2015) Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79: 1230-6.
- (NICE 2012) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. 2012 (update 2015).
- (NICE 2014) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014.
- (Nielsen 2017) Nielsen, Skjoth, Sogaard, et al.: Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356: j510
- (Noseworthy 2016) Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CHEST*;150: 1302-12.
- (Obamiro 2016) Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016;16: 349-63.
- (Patel 2011) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 883-91.
- (Piccini 2014) Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000521.
- (Piccini 2016) Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133: 352-60.
- (Pollack 2015) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373(6):511-520.
- (Pollack 2017) Pollack CV, Jr., Reilly PA, Weitz JI. Dabigatran Reversal with Idarucizumab. *N Engl J Med* 2017; 377(17):1691-1692.
- (Providencia 2014) Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thrombosis research* 2014;134: 1253-64.
- (Racchah 2016) Racchah BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest* 2016;149: 1516-24.
- (Reilly 2014) Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, 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). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63: 321-8.
- (Robertson 2015a) Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.



- (Robertson 2015b) Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;6.
- (Ruff 2014a) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)* 2014;383: 955-62.
- (Ruff 2014b) Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64: 576-84.
- (Rydant 2017) Rydant S. RIZIV Consensus vergadering therapietrouw bij orale anticoagulantia: commentaar van de expert. Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.
- (Sabaté 2003) Adherence to long-term therapies - evidence for action. Sabaté, Edoardo. s.l. : World Health Organization (WHO), 2003.
- (Sadlon 2016) Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss medical weekly* 2016;146: w14356.
- (Schulman 2009) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;361: 2342-52.
- (Schulman 2011) Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood* 2011;118: 205-.
- (Schulman 2013) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 709-18.
- (Schulman 2014) Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129: 764-72.
- (Schumi 2011) Schumi J, Wittes J. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12: 106.
- (Sharma 2015a) Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ open* 2015;5: e007758.
- (Sharma 2015b) Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132: 194-204.
- (Shore 2014) Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal* 2014;167: 810-7.
- (Siegal 2012) Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-9.
- (Sindet-Pedersen 2015) Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism -a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2015;136: 732-8.



(Skanes 2012) Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian Journal of Cardiology*;28: 125-36.

(Spyropoulos 2016) AC Spyropoulos, A Al-Badri, MW Sherwood, JD Douketis. Peri-procedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 875-885.

(Srivastava 2013) Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Srivastava K, Arora A, Kataria A, Cappelleri J C, Sadosky A, and Peterson A M. 7:419-434 : Patient Prefer Adherence, 2013 .

(Steffel 2016) Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68: 1169-78.

(Steinberg 2015) BA Steinberg, ED Peterson, S Kim, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015 ; 131 : 488-494.

(Thachil 2014) Thachil J. The newer direct oral anticoagulants: a practical guide. *Clin Med (Lond)* 2014; 14(2):165-175.

(Turpie 2017) Turpie, Purdham, Ciaccia: Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with renal impairment. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11: 243-256

(Uchino 2012) Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012;172: 397-402.

(Valgimigli 2017) Valgimigli, Bueno, Byrne, et al.: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;

(Van Brabandt 2017) Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. 2017.

(Van de Castele 2017) Van de Castele M. Le remboursement des anticoagulants oraux en Belgique. Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.

(van Es 2013) van Es J , Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VE, Verhamme P, Wells PS et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(4):679-685.

(van Es 2014) van Es N , Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12):1968-1975.

(van Es 2015) van Es, Di Nisio, Bleker, et al.: Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost* 2015;114: 1268-1276

(Velligan 2007) Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, Lam YW, Ereshefsky L, Miller AL. 58(9):1187-92. : *Psychiatr Serv.* , 2007.

(Verhamme/Vanassche 2017) Verhamme P, Vanassche T. Oral Anticoagulation: Clinical Perspective. Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.



- (Verma 2014) Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;30: 1114-30.
- (Vermeire 2001) Review Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. 26(5):331-42. : *J Clin Pharm Ther.*, 2001.
- (Vora 2016) Vora P, Soriano-Gabarro M, Suzart K, Persson Brobert G. Limited evidence on persistence with anticoagulants, and its effect on the risk of recurrence of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *Patient preference and adherence* 2016;10: 1657-65.
- (Vrijens 2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. al, Vrijens B. et. 73(5): 691–705 : *Br J Clin Pharmacol.*, 2012.
- (Vrijens 2015) Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. Vrijens B, Heidbuchel H. *Europace* (17, 514–523) : s.n., 2015. doi:10.1093/europace/euu311.
- (Wallentin 2010) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* (London, England) 2010;376: 975-83.
- (Wallentin 2013) Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127: 2166-76.
- (Wangge 2013) Wangge G, Roes K, de Boer A, Hoes A, Knol M. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185: 222-7.
- (Wautrecht 2017) Wautrecht JC. Réunion de Consensus INAMI L'usage rationnel des anticoagulants oraux (Directs (AOD) ou antagonistes de la vitamine K (AVK) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire). Arrêt temporaire et reprise d'un traitement anticoagulant oral. Réunion de consensus INAMI 30 novembre 2017.
- (Wilke 2017) Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. Thomas Wilke, Sabine Bauer, Sabrina Mueller, Thomas Kohlmann and Rupert Bauersachs. 10(1): 17–37. : *Patient*, 2017.
- (Witticke 2012) Do we prescribe what patients prefer? Pilot study to assess patient preferences for medication regimen characteristics. Diana Witticke, Hanna Marita Seidling, Hans-Dieter Klimm and Walter Emil Haefeli. 6: 679–684 : *Patient Preference Adherence*, 2012.
- (Wong 2013) Wong PY, Schulman S, Woodworth S, Holbrook A. Supplemental patient education for patients taking oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11: 491-502.
- (Yao 2016a) Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
- (Yao 2016b) Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016; 5.



(Zolfaghari 2015) Zolfaghari S, Harenberg J, Frolich L, Weiss C, Wehling M, Wild P, et al. Development of recommendations to continue anticoagulation with one of the two types of oral anticoagulants based on the identification of patients' preference. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 166-77.