

Les nouveaux anticoagulants oraux (NAC)

Dr Jean-Marie Vailloud



- Cardiologue libéral/ salarié (CHU/clinique)
- Pas de lien d'intérêt avec une entreprise pharmaceutique
- Adhérent à l'Association Mieux Prescrire
- Expert titulaire auprès de l'ANSM (qui n'endosse pas ce que je vais dire...)
- grangeblanche.com et @grangeblanche

AMM actuelles des NAC

dabigatran (Pradaxa)

110 et 150 mg:

« Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une ACFA non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES*
- FEVG < 40 %*
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 NYHA*
- Age ≥ 75 ans*
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : DNID, coronaropathie ou HTA. »*

Rivaroxaban (Xarelto)

15 et 20 mg:

« Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

En fait, critères CHADS2:

	Condition	Points
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension: blood pressure consistently above 140/90 mmHg (or treated hypertension on medication)	1
A	Age ≥ 75 years	1
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Prior Stroke or TIA or Thromboembolism	2

Annual Stroke Risk^[2]

CHADS ₂ Score	Stroke Risk %	95% CI
0	1.9	1.2–3.0
1	2.8	2.0–3.8
2	4.0	3.1–5.1
3	5.9	4.6–7.3
4	8.5	6.3–11.1
5	12.5	8.2–17.5
6	18.2	10.5–27.4

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

AMM actuelles des NAC

dabigatran (Pradaxa)

75, 110 mg:

« prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

Rivaroxaban (Xarelto) 10 mg:

« Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) »

AMM actuelles imminentes des NAC

 samedi 1 décembre 2012





L'UE autorise l'apixaban dans la FA et le rivaroxaban dans le thromboembolisme veineux

21 NOVEMBRE 2012 Vincent Bargoin

 Recommander

0

 Tweet

0

 +1

0

 Share

0

 Commentaire

Lire plus tard

 Imprimer

 Envoyer

Taille du texte   

 Source

Princeton, Etats-Unis et Berlin, Allemagne - Coup double dans le cercle encore relativement restreint des nouveaux anticoagulants : les laboratoires Bristol-Myers Squibb et Pfizer annoncent **l'approbation en Europe de l'apixaban (Eliquis®) dans la FA**, tandis que Bayer annonce l'extension, toujours en Europe, des **indications du rivaroxaban (Xarelto®) au traitement de l'embolie pulmonaire** et à la prévention des récurrences de thrombose veineuse et d'embolies pulmonaire [1,2].

Les deux communiqués étant datés du 20 novembre, on peut supposer que la **Commission Européenne** a entériné en une seule fois les deux dossiers ouverts cet automne l'**European Medical Agency**.

Fin septembre, en effet, les experts du **Committee for Medicinal Products for Human Use** se prononçaient **en faveur de l'autorisation d'Eliquis® dans la FA**, et un mois plus tard, **en faveur de l'extension d'indication de Xarelto®**. Les avis des experts ne sont toutefois que des recommandations, la décision finale revenant à la Commission.

L'autorisation d'Eliquis® dans la FA repose sur les résultats des études **ARISTOTLE** et **AVERROES**. L'extension d'indication de Xarelto® repose, elle, sur le programme **EINSTEIN**.

On note enfin que la **FDA** a, elle aussi, décidé début novembre une **extension des indications de Xarelto®** au traitement des TVP.

Dabigatran: interactions médicamenteuses

CI absolues:

kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole, dronédarone et le tacrolimus

Précautions d'emploi:

antiagrégant (risque*2)

AINS (risque+50%)

vérapamil, amiodarone, quinidine, clarithromycine

Rivaroxaban: interactions médicamenteuses

Précautions d'emploi:

kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ritonavir

Anticoagulants

Antiagrégant, AINS

Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne: diminution de l'effet.

Rivaroxaban: contre-indications

Hypersensibilité

Saignement évolutif cliniquement significatif.

Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Grossesse et allaitement.

Rien sur le rein mais adaptation posologique en fonction de la clairance.

Dabigatran: contre-indications

Hypersensibilité

Insuffisance rénale sévère ($ClCr < 30 \text{ mL/min}$)

Saignement évolutif cliniquement significatif

Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur

Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant

Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie

Trop d'enthousiasme (de désinformation ?) nuit aux patients



ARRHYTHMIA/EP

Dabigatran: 260 fatal bleeds since approval worldwide

NOVEMBER 17, 2011 Shelley Wood

Recommend 8

Tweet 24

+1 0

Share

7 Comments

Read later



Print



Send

Font size



A

A

A



Cite

Ridgefield, CT (updated) - A total of 260 people worldwide have had a fatal bleed while taking **dabigatran** (Pradaxa), according to an analysis of the worldwide postmarketing database conducted by the drug's manufacturer, Boehringer Ingelheim. In response, the **European Medicines Agency** (EMA) has issued a statement saying that it believes the deaths need to be viewed in the context of dabigatran's rapid uptake and increased awareness of possible side effects [1].



ARRHYTHMIA/EP

FDA investigating serious bleeding events with dabigatran

DECEMBER 7, 2011 Michael O'Riordan

Recommend 12

Tweet 43

+1 2

Share 6

28 Comments

Read later



Print



Send

Font size



A

A

A



Cite

Rockville, MD - The US **Food and Drug Administration** (FDA) announced today that it is now investigating postmarketing reports of serious bleeding events in patients taking **dabigatran etexilate** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) [1].

"FDA is working to determine whether the reports of bleeding in patients taking Pradaxa are occurring more commonly than would be expected, based on observations in the large clinical trial that supported the approval of Pradaxa," according to the drug safety communication issued by the agency.

Dabigatran: contre-indications

Fibrillation atriale paroxystique, AIT et cholécystectomie, appendicectomie.

FACTEURS DE RISQUE

Diabète de type II, HTA, dyslipidémie

TRAITEMENT EN COURS

PLAVIX 75 : 2 le midi
PRADAXA 150 : 1 midi et soir
INEXIUM 20 : 1 le soir
CARDENSIEL 2.5 : 1 le midi
TRIA TEC 2.5 : 1 matin et soir
CRESTOR 20 : 1 le soir
Protocole d'insuline avec LANTUS
LASILIX 40 : 1 le matin
LASILIX 20 : 1 le midi

GLYCEMIE	17.38	mmol/l
UREE	30.37	mmol/l
CREATININE	310	μmol/l
MDRD	13.5	ml/min
ACIDE URIQUE	672	μmol/l
SODIUM	128	mEq/l
POTASSIUM	4.48	mEq/l
CHLORE	87	mEq/l

Femme 81 ans

Par contre, si on respecte les conditions d'utilisation...



FDA: Bleeding risk with dabigatran similar to warfarin

NOVEMBER 2, 2012 Emma Hitt

Recommend 0 Tweet 20 +1 0 Share

2 Comments

Read later



Print

Send

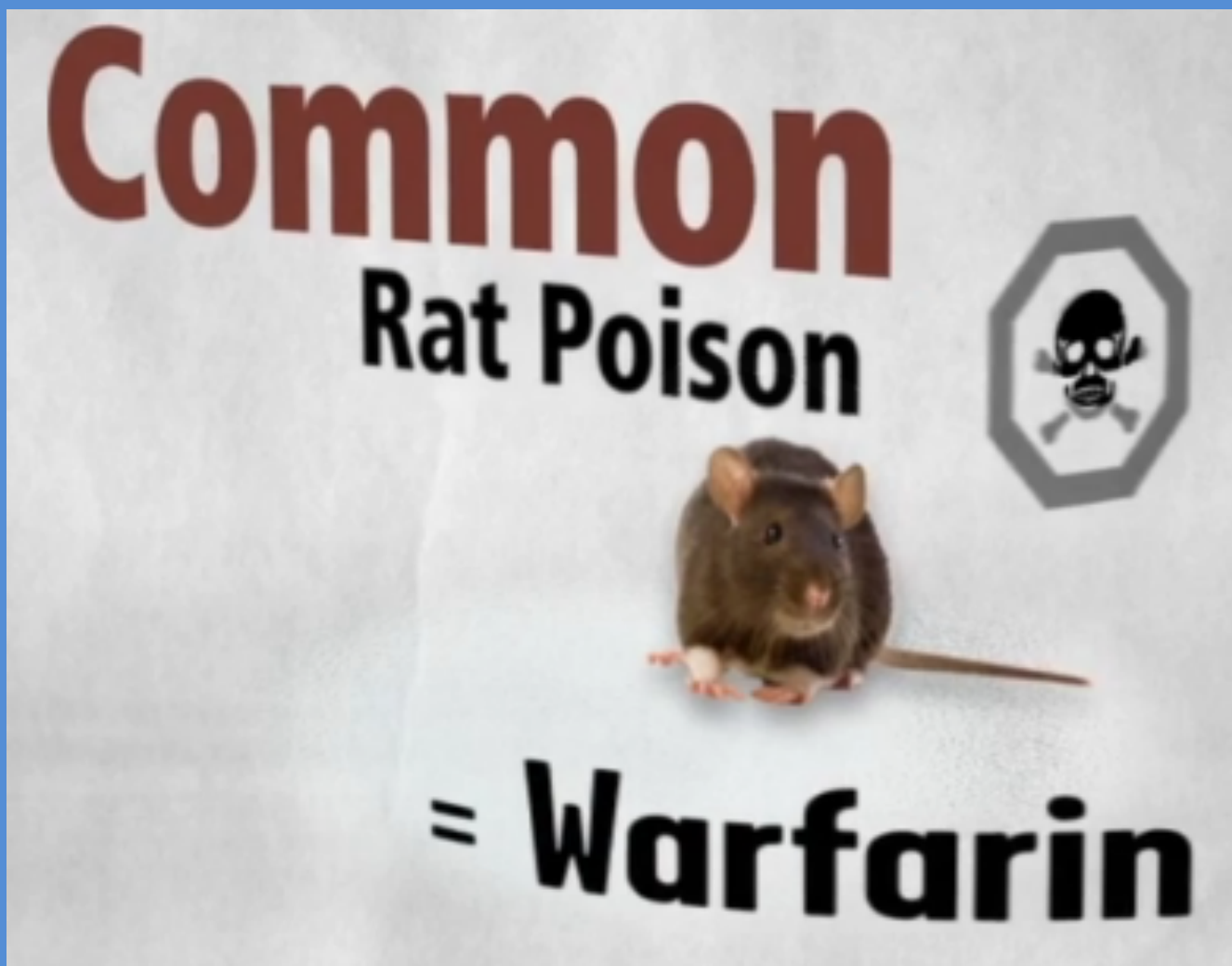
Font size A A A

Cite

Adapted from **Medscape Medical News**—a professional news service of WebMD

Silver Spring, MD - Bleeding rates associated with the use of **dabigatran etexilate** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) appear to be no higher than bleeding rates associated with **warfarin** when used as an anticoagulant to reduce the risk of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation [1].

According to the safety communication sent today by MedWatch, the FDA's safety information and adverse-event reporting program, the finding "is consistent" with observations from the large clinical trial **RE-LY** that was used to approve dabigatran.



Supériorité du rivaroxaban dans tous les cas

Dans le groupe AVK, le temps passé avec un INR dans la zone thérapeutique est de 57%, ce qui est banal. L'analyse des résultats en fonction du temps passé avec un INR dans la zone thérapeutique montre une tendance constante en faveur du rivaroxaban dans tous les cas de figure. Ainsi, ROCKET-AF met en évidence que le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies liés à la FA. Pendant la période de prise effective du médicament, le rivaroxaban s'est montré supérieur à la warfarine. Le profil de sécurité est excellent avec moins d'hémorragies graves. Le rivaroxaban, à l'issue de ROCKET-AF, est une alternative excellente au traitement AVK en cas de FA à risque modéré ou élevé, et il est supérieur à la warfarine... si les patients restent sous traitement. ■

Énorme pression commerciale...

EMBOLIE PULMONAIRE: Un simple comprimé pour remplacer la bithérapie par injection – American College of Cardiology's 61st Annual Scientific Session

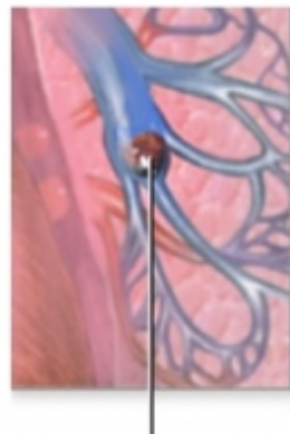
Publié le 28/03/2012

 Sélectionner une langue | ▼

Ce nouvel anti-coagulant oral pourrait bien révolutionner le traitement de l'embolie pulmonaire, causée par un blocage, par un caillot, des vaisseaux sanguins pulmonaires. Jusque-là traitée* par injection d'un anticoagulant suivie d'un AVK, ce nouveau comprimé a montré une efficacité comparable, selon les données de l'étude présentée le 26 mars à la session scientifique annuelle de l'American College of Cardiology.

L'embolie pulmonaire (PE) comme la thrombose veineuse profonde (TVP) sont 2 formes de thromboembolie veineuse (TEV), la 3^{ème} maladie cardio-vasculaire en termes d'incidence. L'embolie pulmonaire est la troisième cause la plus fréquente de décès à l'hôpital.

L'essai EINSTEIN-PE fait partie d'une série de grands essais internationaux de phase III menés sur l'anti-coagulant rivaroxaban dans le traitement de la TEV ou ou la prévention de sa récurrence. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le rivaroxaban par voie orale comme le seul anti-coagulant pour la prévention de la TEV chez les patients qui subissent une chirurgie du genou ou de la hanche, interventions qui comportent des risques de coagulation.




CARDIOLOGIE PRATIQUE
 L'HEBDOMADAIRE DU CARDIOLOGUE

[JOURNAL](#)
[AXIS TV](#)
[E-MAIL DIRECT](#)
[ÉTUDES](#)
[IMAGERIE](#)
[ACTUALITÉS](#)

CONTENUS LES PLUS RÉCENTS | ARTICLES LES PLUS LUS | TOUS LES ARTICLES | TOUS LES DOSSIERS

JOURNAL // ARTICLE

THÉRAPEUTIQUE

Les nouveaux anticoagulants actifs per os et d'action rapide - Une modification profonde des pratiques

Publié le 30 Nov 2011
D. MOTTIER, Hôpital de la Cavale Blanche, Brest

Les anticoagulants ont transformé le pronostic de la maladie thromboembolique artérielle et veineuse. Les molécules disponibles, déjà anciennes (héparine, antivitamine K, etc.) présentent cependant un ou plusieurs inconvénients qui compliquent la prise en charge des patients. Ces dernières années, les efforts ont porté sur le développement de molécules actives per os, d'action rapide, avec l'espoir qu'elles soient plus sûres, plus maniables, avec une faible variabilité interindividuelle, peu sensible aux interactions médicamenteuses et ne nécessitant pas de surveillance biologique. La place de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique se précise avec les résultats des études dans le traitement de la maladie veineuse thromboembolique et dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Les résultats de ces études sont positifs et permettent d'espérer le remplacement des anticoagulants injectables, en tout cas dans certaines populations, et surtout le remplacement des AVK.

 +1
  J'aime
  Tweeter
  Share





Et première place dans les recommandations:

the heart.orgSM samedi 8 décembre 2012

DE L'HYPERTENSION C

[heartwire] | Plus d'infos en direct : ESC 2012 »

FA : les nouveaux anticoagulants en première ligne dans les recommandations 2012

26 AOÛT 2012 Dr Walid Amara

Recommander 7 Tweet 0 +1 1 Share 1

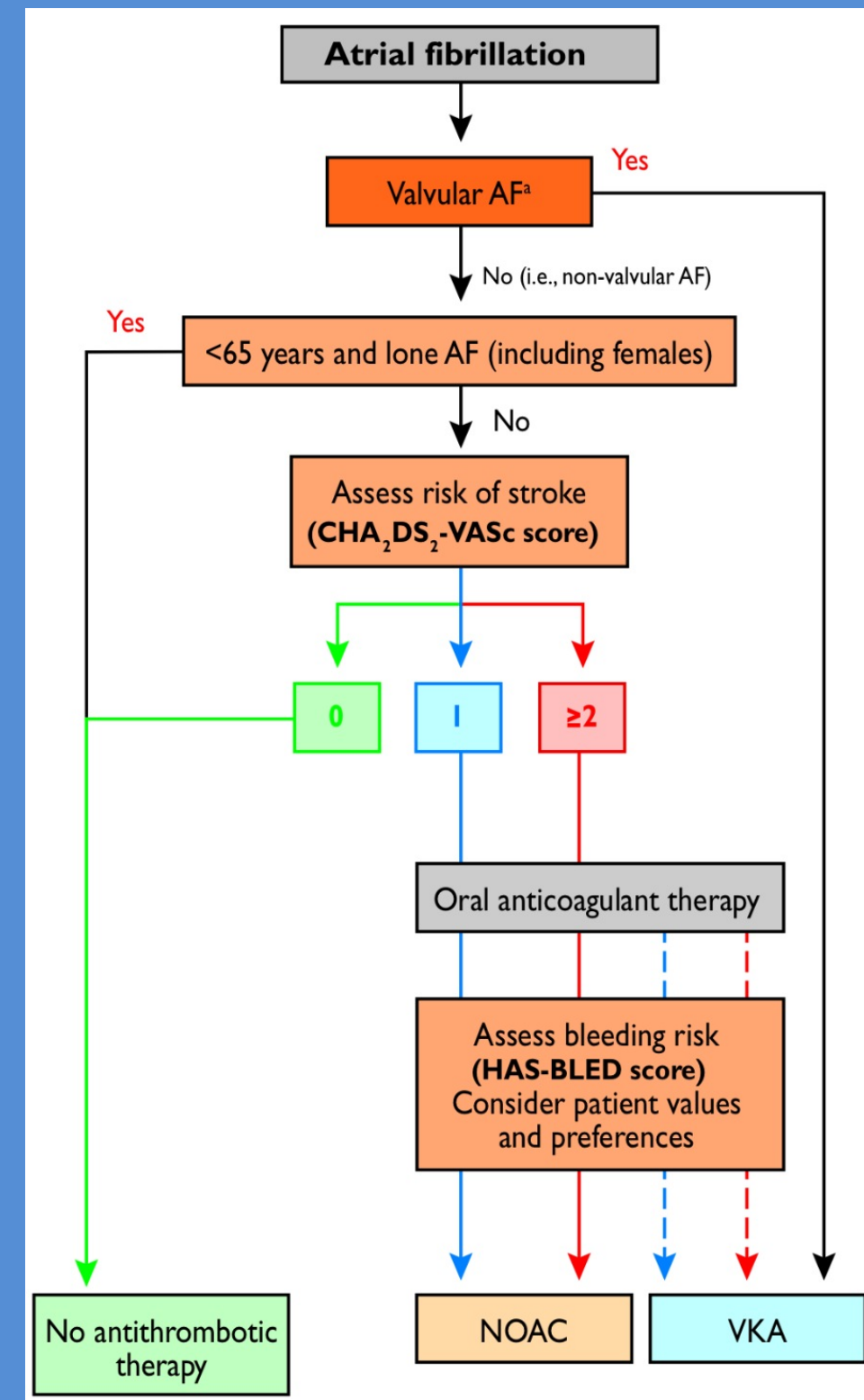
18 Commentaire Lire plus tard Imprimer Envoyer Taille du texte Source

Munich, Allemagne - La mise à jour des recommandations de l'**European Society Cardiology** a été présentée ce jour au congrès **ESC 2012** par le **Pr John Camm** (Londres, Royaume Uni) [1] et publiée de manière simultanée sur le site de l'European Society of Cardiology [2].

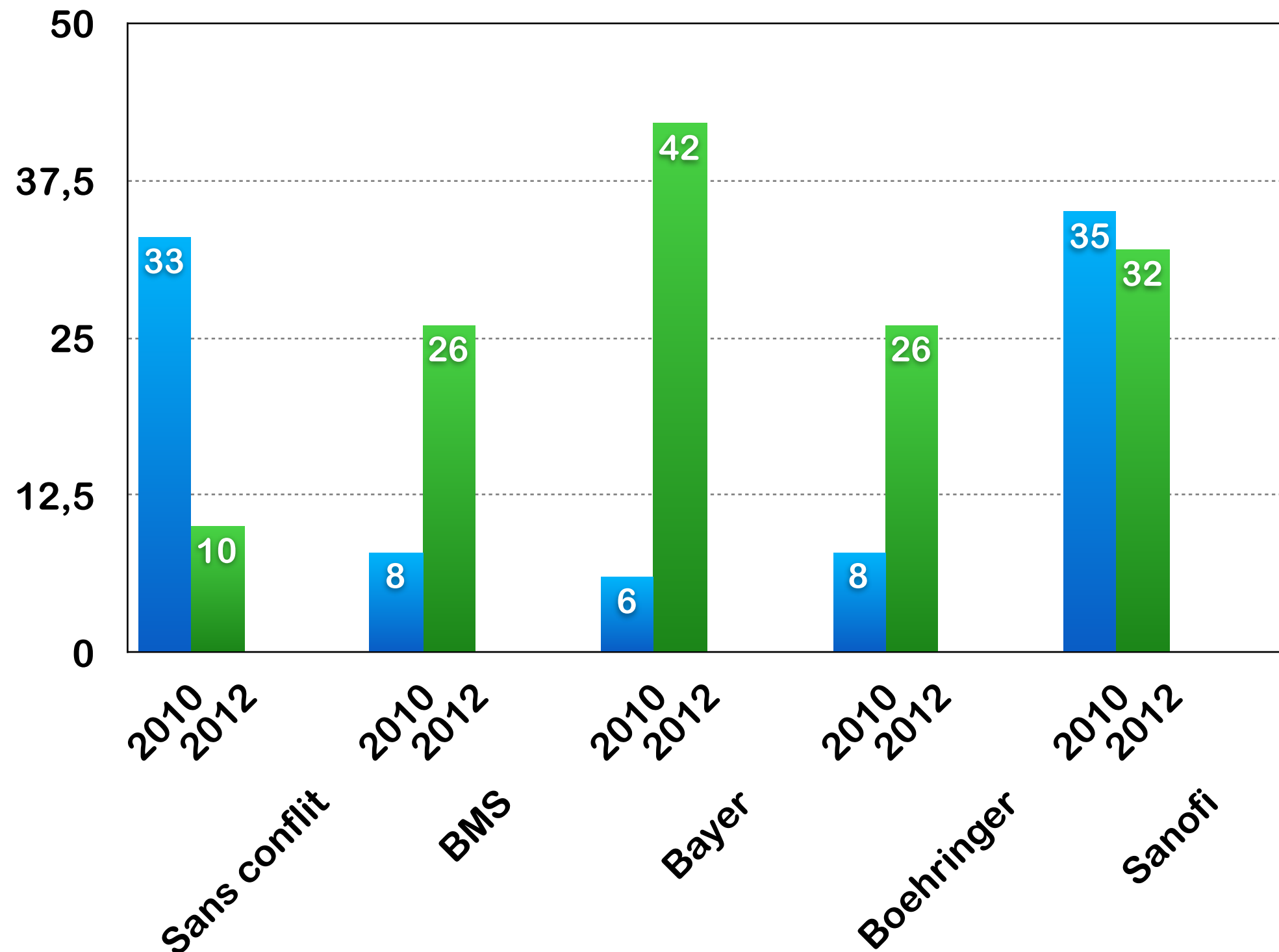
Depuis les dernières **recommandations de 2010**, une mise à jour était nécessaire. En effet, les nouveaux anticoagulants sont passés par là avec une AMM dans la prévention des AVC des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire pour le rivaroxaban et le dabigatran.

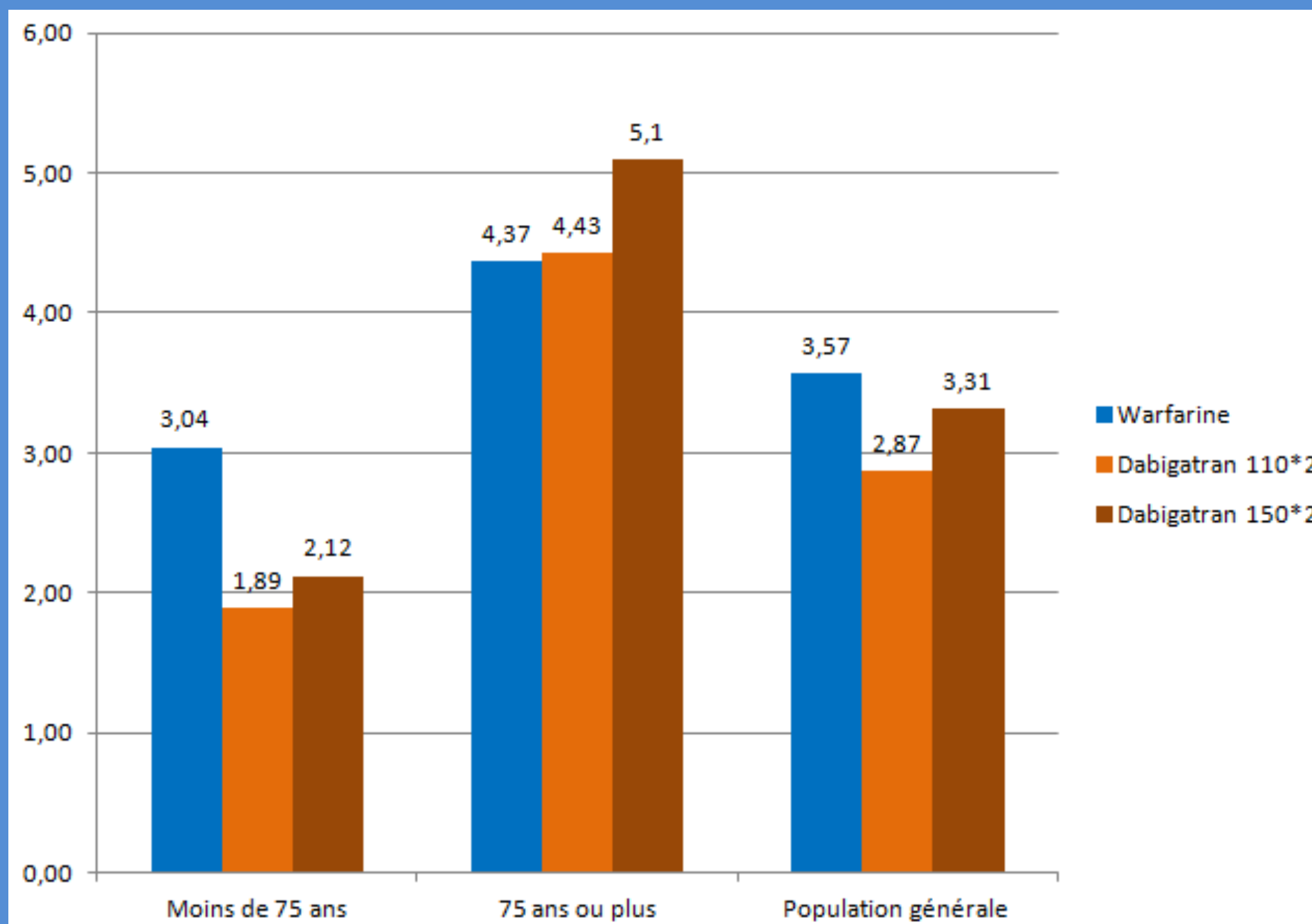
Ces recommandations ont, ainsi, précisé les indications d'anticoagulation, d'une part, et d'autre part, détaillé la place des nouveaux anticoagulants.

Mais qui écrit les recommandations?



Liens d'intérêt des rédacteurs des recommandations (en %)





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 May 31;123(21):2363-72. Epub 2011 May 16.

Rivaroxaban:

EINSTEIN-PE

ROCKET-AF

4 études
"positives" de
non-infériorité

Dabigatran:

RE-COVER

RE-LY



RECOVER: Dabigatran beats warfarin in VTE

DECEMBER 7, 2009 Zosia Chustecka

Recommend

4

Tweet

1

+1

0

Share

Comments

Read later



Print

Send

Font size

A A A

Cite

Adapted from **Medscape Medical News**, a professional news service of WebMD

New Orleans, LA - New randomized trial results from the **RECOVER** trial suggest that the new anticoagulant **dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) could replace **warfarin** for the treatment of patients with acute venous thromboembolism (VTE) [1].



The new findings, presented Sunday at the **American Society of Hematology (ASH) 2009 Meeting** and published online in the *New England Journal of Medicine*, come hard on the heels of the **RE-LY** results, reported by **heartwire**, showing dabigatran to be superior to warfarin in preventing strokes and peripheral embolic events in patients with atrial fibrillation (AF)

In the new RECOVER study, results show that dabigatran is as effective and as safe as, if not safer than, the older agent, but, as was much discussed with RE-LY, offers the advantage of a fixed dose and no need for blood monitoring, vs the regular monitoring and dose adjustment needed with warfarin.

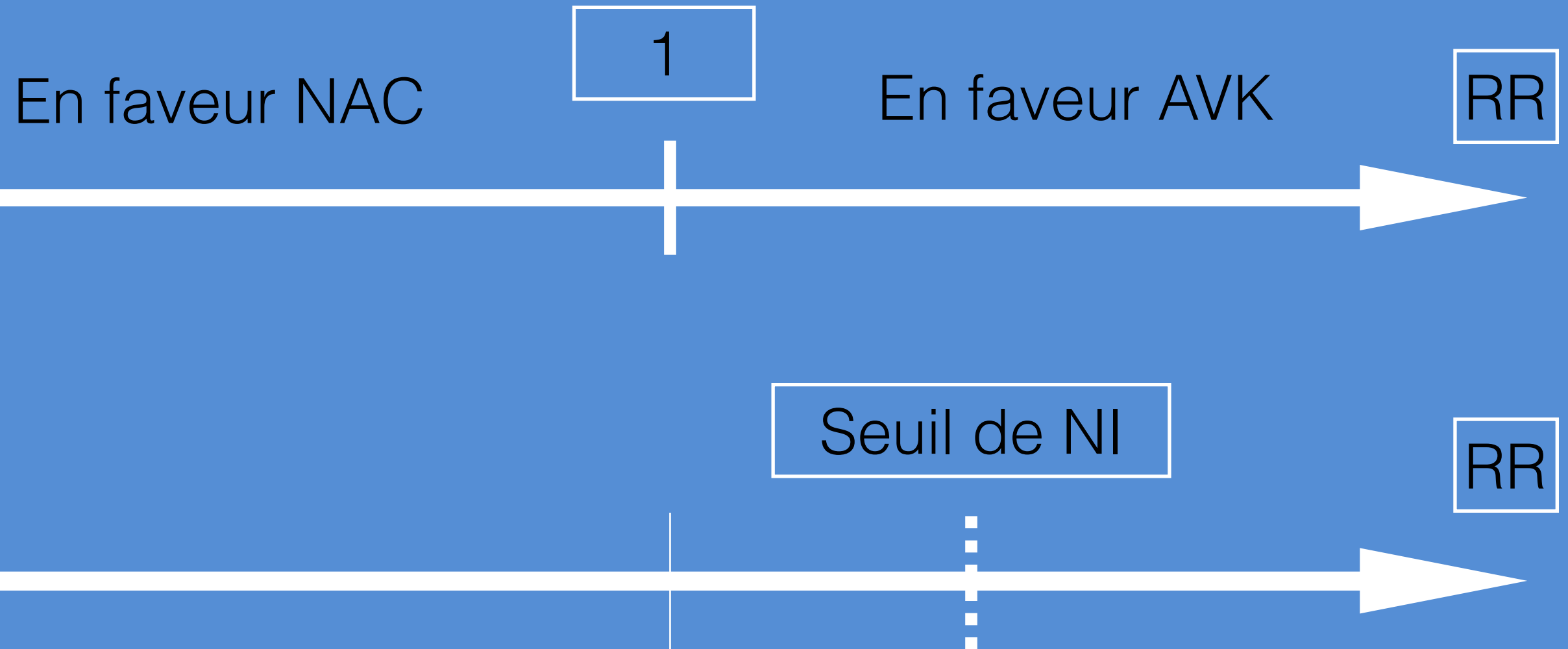
"In other words, patients can achieve the same results in a more convenient manner," said lead researcher **Dr Sam Schulman** (Hamilton General Hospital, ON). These findings will change the standard of care for venous thromboembolism, he predicted.

Dr Sam Schulman

Introducing the presentation at a plenary session, **Dr Mary Cushman** (University of Vermont, Burlington) said this was a "landmark trial."

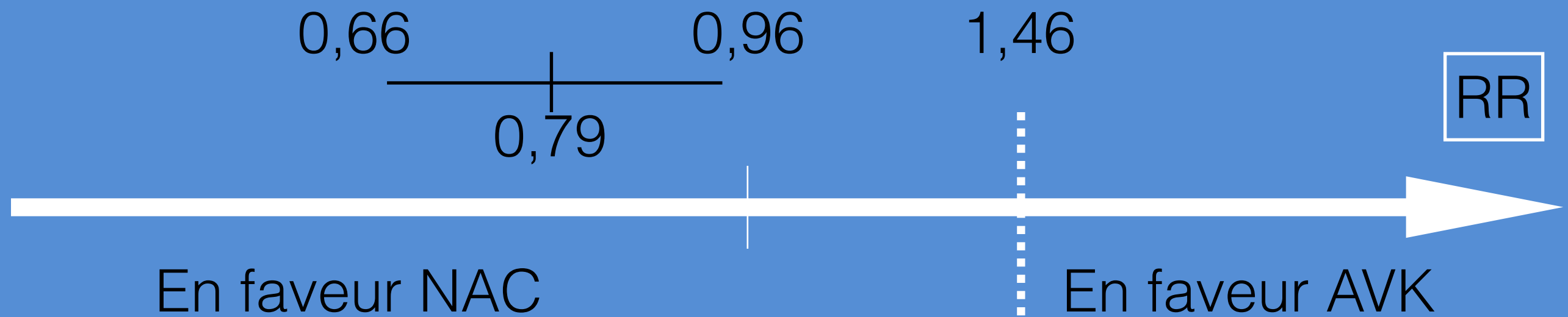
Pourquoi cela est
inexact?

Essai de supériorité vs essai de non-infériorité: critère principal d'efficacité



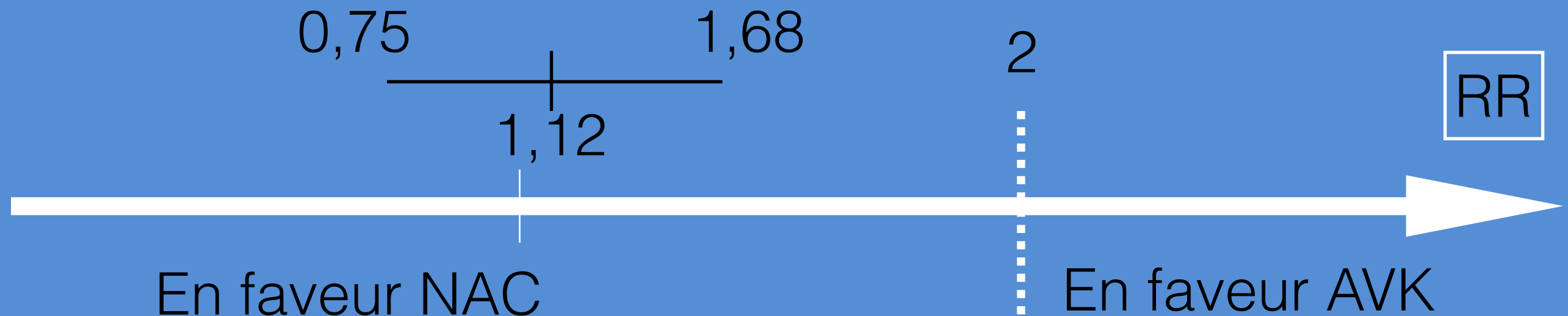
Pied de page en blanc: critère principal de sécurité

ROCKET-AF: rivaroxaban dans l'ACFA



L'analyse des évènements hémorragiques ne montre pas de différence sur le critère composite principal de sécurité: 1475 (20.7%, soit 14.9%/an) dans le groupe rivaroxaban, et 1149 (20.3%, soit 14.5%/an) dans le groupe warfarine. HR à 1.03 (0.96-1.11), $p=0.44$.

EINSTEIN-PE: rivaroxaban dans MTEV



Il n'existe pas de différence sur le critère principal de sécurité. Le risque relatif du critère principal de sécurité (critère secondaire) est de 0.9 [0.76-1.07], non significatif ($p=0.23$).

EINSTEIN-PE: un exemple de désinformation (theheart.org du 26/03/2012)

Les résultats sont très clairement positifs avec un taux de rechute sous rivaroxaban de 2,1% contre 1,8% dans le bras traitement classique (différence non significative au plan statistique).

Analyse du critère primaire d'efficacité

	Rivaroxaban (n=2419)	Enoxaparine/AVK (n=2413)
Total des évènements thrombo-emboliques	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Thrombose veineuse périphérique (TVP)	18 (0,7%)	17 (0,7%)
TVP + EP	0	2 (<0,1%)
EP non fatale	22 (0,9%)	19 (0,8%)
EP fatale ou décès possiblement en rapport avec EP	10 (0,4%)	6 (0,2%)

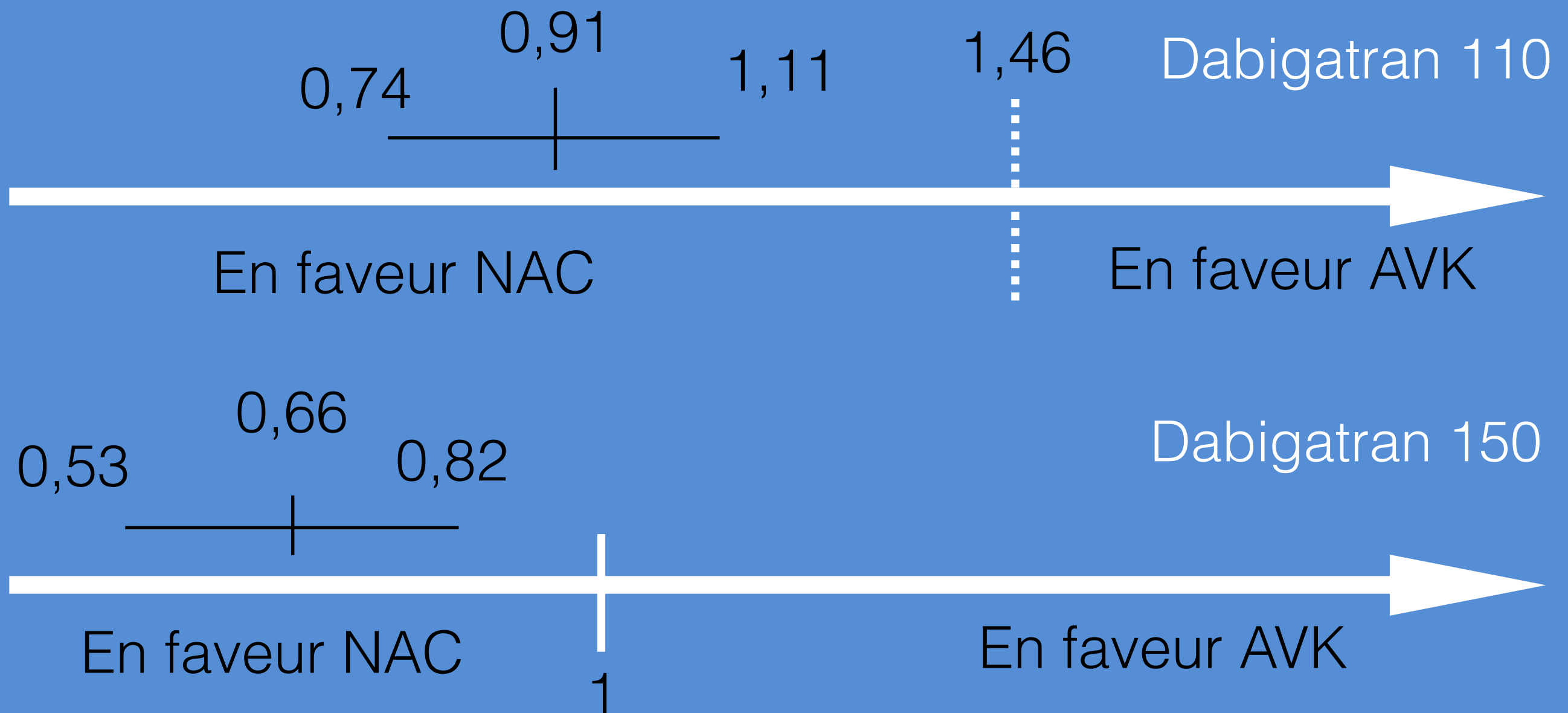
Mais le nouvel antithrombique fait surtout la différence en termes d'effets secondaires avec moins de saignements cliniquement significatifs (10,3% vs 11,4%) et en particulier moins d'hémorragies majeures (1,1% vs 2,2%).

«Non seulement le rivaroxaban est aussi bon que le traitement standard sur lequel il présente bien des avantages (prise orale, absence de contrôle sanguins) mais - il s'agit sans doute là du résultat le plus important - il se montre bien supérieur en terme de tolérance » conclut le Dr Büller.

Résultats clairement positifs, non significatifs ;-)

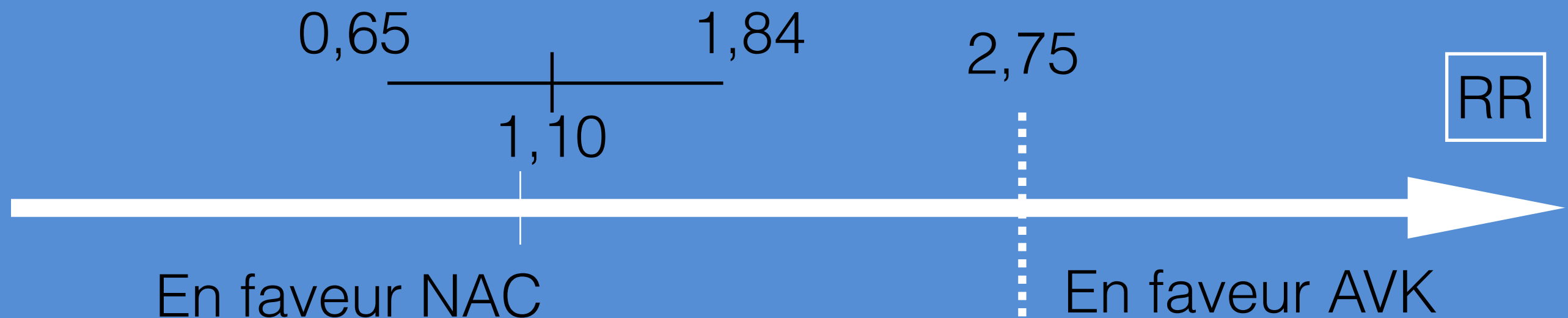
Et mise en avant d'un critère secondaire...

RE-LY: dabigatran dans ACFA



The rate of major bleeding was 3.36% per year in the warfarin group, as compared with 2.71% per year in the group receiving 110 mg of dabigatran ($P=0.003$) and 3.11% per year in the group receiving 150 mg of dabigatran ($P=0.31$).

RE-COVER: dabigatran dans MVTE



Major bleeding episodes occurred in 20 patients assigned to dabigatran (1.6%) and in 24 patients assigned to warfarin (1.9%) (hazard ratio with dabigatran, 0.82; 95% CI, 0.45 to 1.48)

RE-COVER



RECOVER: Dabigatran beats warfarin in VTE

DECEMBER 7, 2009 Zosia Chusteka

[Recommend](#) 4 [Tweet](#) 1 [+1](#) 0 [Share](#)

[0 Comments](#) [Read later](#) [Print](#) [Send](#) [Font size](#) [A](#) [A](#) [A](#) [Cite](#)

Adapted from [Medscape Medical News](#), a professional news service of WebMD

New Orleans, LA - New randomized trial results from the **RECOVER** trial suggest that the new anticoagulant **dabigatran** (Pradaxa, Boehringer Ingelheim) could replace **warfarin** for the treatment of patients with acute venous thromboembolism (VTE) [1].



Dr Sam Schulman

The new findings, presented Sunday at the **American Society of Hematology (ASH) 2009 Meeting** and published online in the *New England Journal of Medicine*, come hard on the heels of the **RE-LY** results, reported by **heartwire**, showing dabigatran to be superior to warfarin in preventing strokes and peripheral embolic events in patients with atrial fibrillation (AF)

In the new RECOVER study, results show that dabigatran is as effective and as safe as, if not safer than, the older agent, but, as was much discussed with RE-LY, offers the advantage of a fixed dose and no need for blood monitoring, vs the regular monitoring and dose adjustment needed with warfarin.

"In other words, patients can achieve the same results in a more convenient manner," said lead researcher **Dr Sam Schulman** (Hamilton General Hospital, ON). These findings will change the standard of care for venous thromboembolism, he predicted.

Introducing the presentation at a plenary session, **Dr Mary Cushman** (University of Vermont, Burlington) said this was a "landmark trial."

Alors, toujours
d'accord?

Est-ce que le choix de la non-infériorité
est licite?

Le seuil de NI correspond
à la plus grande perte
d'efficacité par rapport au
traitement de référence
que l'on peut consentir,
compte tenu des autres
avantages que présente
le traitement.

Avantages?



Perte consentie/AVK

Perte consentie par rapport
à efficacité AVK/placebo

EINSTEIN-PE: 34%

ROCKET-AF: 50%

RE-COVER: 43%

RE-LY: 50% (?)

Avantages?

Pas d'INR, certes
mais...

Pas d'antagoniste

Fonction rénale à surveiller

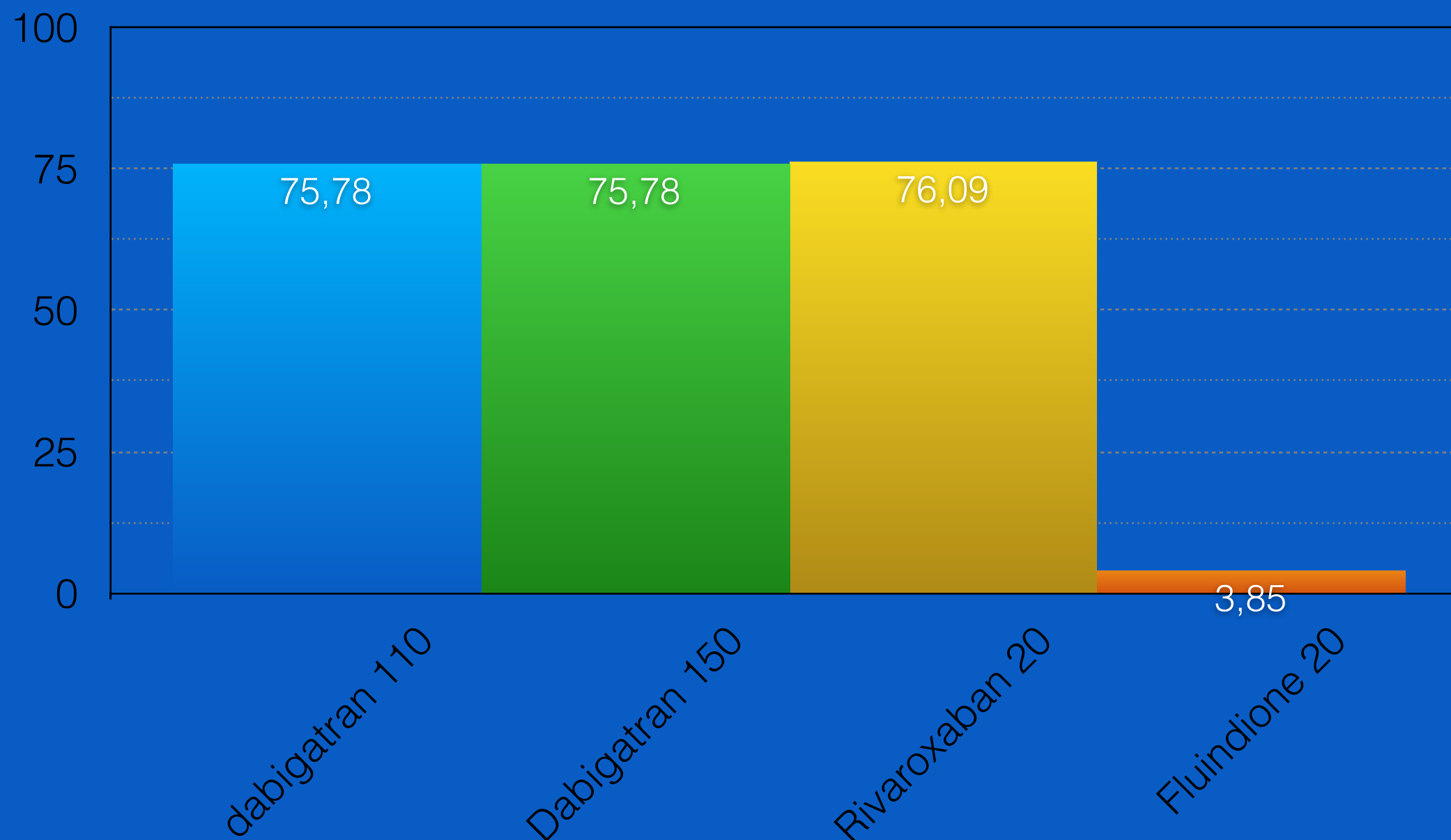
Adaptation posologique dans
l'EP pour le rivaroxaban

Interactions

2 prises pour le dabigatran

Coût "stupéfiant"

Coût en € pour 30 jours




Une référence claire

iPad 13:52

ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/a Recherche

Un guide... RECOVE... Dabigatra... Colloque ANSM ... × Micros... Sans titre >> +

 **afssaps**
Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

Point d'information Avril 2012

Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir

Le dabigatran (PRADAXA), inhibiteur direct de la thrombine, et le rivaroxaban (XARELTO), inhibiteur direct du facteur Xa, sont indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post-intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Ils viennent d'obtenir une extension d'indication pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire¹. Suite à des signalements d'accidents hémorragiques graves, l'Afssaps souhaite rappeler les précautions d'emploi s'attachant à ces spécialités.

Messages clés

Les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, sont une alternative aux anti-vitamine K (AVK), particulièrement en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique. A ce jour, il n'y a pas de surveillance biologique de routine proposée, le contrôle du niveau d'anticoagulation n'est indiqué qu'en cas de risque élevé d'hémorragie ou de thrombose.

A savoir :

- Les risques majeurs des nouveaux anticoagulants oraux sont similaires à ceux des AVK, à savoir :
 - risque d'hémorragie en cas de surdosage,
 - risque de thrombose en cas de sous-dosage.
- Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :
 - sujet âgé (> 75 ans),
 - insuffisance rénale,
 - faible poids corporel,
 - certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
 - certaines interactions médicamenteuses.La fréquence de ces facteurs de risque est élevée dans la population des patients présentant une fibrillation auriculaire, donc traités au long cours pour prévenir une complication thromboembolique.
- Aucun test spécifique de coagulation de routine n'est validé à ce jour. Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations à risque.
- L'absence de surveillance biologique de routine ne doit pas amener à banaliser le traitement anticoagulant.
- L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste invasif est mal définie.
- Il n'y a pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé.
- Le nombre de prises quotidiennes diffère selon l'anticoagulant et l'indication.

En pratique :

- **Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK.**
- Des accidents hémorragiques graves ayant été rapportés, il convient :
 - d'évaluer le risque hémorragique avant toute décision de prescription : fonction rénale, âge, situation clinique, poids corporel, comorbidités et interactions médicamenteuses, notamment l'interaction vérapamil/ dabigatran ;
 - d'être attentif à la survenue d'événements indésirables, particulièrement dans certaines situations : relais d'un traitement par AVK, association à un agent antiplaquettaire, comorbidités, polymédication ;
 - d'évaluer la fonction rénale au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (sujet âgé, interaction médicamenteuse...).

Ce qu'en dit la HAS (indication: ACFA):

En conséquence, la Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.

En conséquence, la Commission considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.

Ce qu'en dit Prescrire:

dabigatran et fibrillation auriculaire (PRADAXA[®])

Une alternative à la warfarine dans certains cas

Résumé

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, en cas de risque thrombotique important, le traitement préventif de référence est la *warfarine*, un antivitamine K, à dose adaptée à l'INR. En cas de risque thrombotique modéré, la *warfarine* ou l'*aspirine* sont des choix raisonnables.

Le *dabigatran*, un anticoagulant oral qui inhibe la thrombine, a été autorisé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque thrombotique modéré ou important, sans anomalie valvulaire associée.

Le dossier d'évaluation clinique est centré sur un essai randomisé de "non-infériorité" comparant 2 doses de *dabigatran* (110 mg versus 150 mg) prises deux fois par jour versus *warfarine* à dose ajustée, chez 18 113 patients traités en moyenne 21 mois.

La mortalité globale n'a pas été différente entre les trois groupes : environ 4 % par an. L'incidence annuelle des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques a été mieux réduite par la forte dose de *dabigatran* : 1,1 % versus 1,7 % par la *warfarine*. Ce n'est pas le cas par la faible dose : 1,5 %. Chez les patients ayant un bon contrôle de l'INR, la différence en faveur de la forte dose de *dabigatran* n'est plus statistiquement significative.

Les arrêts de traitement toutes causes confondues ont été plus nombreux avec le *dabigatran* qu'avec la *warfarine* : 21 % versus 17 %, $p < 0,001$.

L'incidence des hémorragies graves n'a pas été statistiquement différente avec la *warfarine* et avec la forte dose

de *dabigatran* : 3,57 % versus 3,32 %. Elle a été plus faible avec la faible dose de *dabigatran* : 2,87 %.

Par rapport à la *warfarine*, le *dabigatran* expose vraisemblablement à un surcroît d'infarctus du myocarde, de l'ordre de 0,2 % : 0,73 % versus 0,53 %. Il expose aussi à plus de dyspepsies : 6 % versus 1,4 %. Les données concernant les troubles hépatiques sont plutôt rassurantes, mais le recul est faible.

Les effets du *dabigatran* sont accrus en cas d'association avec un inhibiteur de la glycoprotéine P et avec les médicaments altérant la fonction rénale. Les associations avec d'autres antithrombotiques sont à éviter.

Fin 2011, un traitement par *dabigatran* n'impose pas de surveillance de l'hémostase, alors que celui par antivitamine K impose une surveillance rigoureuse de l'INR. Mais il impose une surveillance de la fonction rénale dont l'altération augmente le risque hémorragique. On ne connaît pas d'antidote en cas de surdose de *dabigatran*, contrairement aux antivitamine K.

En pratique, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire à risque thrombotique modéré ou important, la *warfarine* reste la référence. En cas de risque modéré, l'*aspirine* est une autre option. En cas de risque important, lorsqu'il n'est pas possible de maintenir durablement l'INR dans la fourchette souhaitée malgré un suivi rigoureux, le *dabigatran* est l'alternative à la *warfarine* à envisager, à condition d'un suivi étroit des patients, en particulier de leur fonction rénale.

ÉVENTUELLEMENT UTILE



Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque thrombotique modéré ou important, selon un vaste essai, la balance bénéfices-risques du *dabigatran* ne semble pas meilleure que celle de la *warfarine* à dose ajustée dans les valeurs cibles de l'INR, tandis qu'il expose vraisemblablement à un petit surcroît d'infarctus du myocarde. Chez des patients à risque thrombotique important, lorsqu'il n'est pas possible de maintenir durablement l'INR dans la fourchette souhaitée malgré un suivi rigoureux, le *dabigatran* est l'alternative à la *warfarine* à envisager, à condition d'un suivi étroit des patients, en particulier de leur fonction rénale.

Rev Prescrire 2011 ; 31 (338) : 888-892.

La prévention des accidents thromboemboliques est un des principaux objectifs du traitement des patients atteints de fibrillation auriculaire. En cas de risque thrombotique important, le traitement préventif de référence est la *warfarine*, l'antivitamine K le plus éprouvé. En cas de risque modéré, antivitamine K ou *aspirine* sont des choix raisonnables à discuter avec les patients. Dans les autres situations, l'*aspirine* seule est l'option habituelle (lire en encadré page 890).

Le *dabigatran* *étéxilate* est un anticoagulant qui inhibe la thrombine (a)(1). Il est autorisé depuis 2008 pour la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique. Dans cette situation, sa balance bénéfices-risques n'est pas meilleure que celle d'une héparine de bas poids moléculaire (1).

rivaroxaban (XARELTO[®]) et fibrillation auriculaire

En rester à la warfarine, voire parfois au dabigatran

Résumé

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, en cas de risque thrombotique important, l'anticoagulant préventif de référence est la *warfarine*, un antivitamine K à dose ajustée selon l'INR. Le *dabigatran*, un antithrombine, est l'alternative quand il est impossible de maintenir l'INR dans la zone thérapeutique la plupart du temps. En cas de risque thrombotique modéré, la *warfarine* ou l'*aspirine* sont des choix raisonnables.

Le *rivaroxaban*, un inhibiteur du facteur Xa, a été autorisé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire à risque thrombotique modéré ou important, sans anomalie valvulaire associée.

Le dossier d'évaluation clinique est centré sur un essai randomisé de "non-infériorité", en double aveugle, *rivaroxaban* (1 prise par jour de 20 mg ou 15 mg selon la fonction rénale) versus *warfarine* à dose ajustée, chez 14 264 patients à risque thrombotique important. La majorité des patients ont été traités au moins 18 mois.

La mortalité globale n'a pas été statistiquement différente entre les deux

groupes (environ 5 % par an), de même que l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ou des embolies systémiques (2 % par an), sachant que la *warfarine* n'a pas été utilisée de manière optimale.

Une comparaison indirecte avec le *dabigatran* est trop hasardeuse pour être effectuée valablement. D'une manière générale, l'évaluation du *rivaroxaban* est moins probante que celle du *dabigatran*.

Environ 35% des patients dans les 2 groupes ont interrompu prématurément le traitement, surtout pour effets indésirables ou retrait du consentement. L'incidence globale des hémorragies a été voisine avec le *rivaroxaban* et avec la *warfarine* (15 % environ), y compris celles jugées graves (3,5 %). La mortalité par hémorragies a été moindre avec le *rivaroxaban* (0,24 % versus 0,48 %). Il y a eu plus d'hémorragies graves digestives avec le *rivaroxaban* (3,2 % versus 2,02 %), mais moins d'hémorragies intracrâniennes (0,8 % versus 1,2 %).

Les effets du *rivaroxaban* sont accrus en cas d'association avec des inhibiteurs du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P et avec les médi-

caments altérant la fonction rénale. Les associations avec d'autres antithrombotiques sont à éviter.

En pratique, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, en cas de risque thrombotique important, la *warfarine* reste la référence, et le *dabigatran* l'alternative dans certains cas délicats. Mi-2012, l'évaluation du *rivaroxaban* n'est pas assez probante pour modifier la pratique.

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU



Chez les patients en fibrillation auriculaire et à risque thrombotique important, selon un essai comparatif, il n'est pas démontré que la balance bénéfices-risques du *rivaroxaban* soit plus favorable que celle de la *warfarine* utilisée de manière non optimale. Mieux vaut ne pas modifier une pratique éprouvée, et en rester à la *warfarine* en général ; ou parfois au *dabigatran*, quand il est impossible de maintenir l'INR la plupart du temps dans la zone thérapeutique.

Rev Prescrire 2012 ; 32 (345) : 488-492.

Conclusions

Donc aucun intérêt déterminant pour préférer un NAC à un AVK:

- Ni en terme d'efficacité (*exception: dabigatran 150/ACFA?*)
- Ni en terme de sécurité

Pas de changement AVK/NAC en dehors d'INR instables

Attention aux co-morbidités et aux interactions

Respecter l'AMM