

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2013

THESE 2013 TOU3 2090

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

obtenu après soutenance du

**MEMOIRE**

**Du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités**  
*(conformément à l'arrêté ministériel du 4 octobre 1988 modifié par l'arrêté du 9 mai 2003)*

Présenté et soutenu publiquement devant le Jury Interrégional du Sud-Ouest

Le 3 Décembre 2013 à Toulouse

par

**Layla SALIBA**

Née le 10/02/1986 à Toulouse

**Utilisation des Anticoagulants Oraux dans la  
Fibrillation Atriale Non Valvulaire**

**Directeur de thèse**

Madame le Docteur Haleh BAGHERI

**JURY**

Président :	Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1er assesseur :	Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
2ème assesseur :	Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE
3ème assesseur :	Madame le Docteur Catherine RIOUFOL
4ème assesseur :	Madame le Docteur Haleh BAGHERI
5ème assesseur :	Monsieur le Docteur Pierre MONDOLY
6ème assesseur :	Monsieur le Docteur Fabien DESPAS

# REMERCIEMENTS

## **Au Professeur Brigitte SALLERIN,**

Merci d'avoir accepté avec gentillesse de présider ce Jury. L'humanité et l'empathie avec laquelle vous enseignez et exercez ne peuvent qu'imposer l'admiration et le respect.

## **A ma directrice de thèse, le Docteur Haleh BAGHERI,**

La liberté que vous m'avez accordée m'a permis de découvrir ce dont j'étais capable. Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche.

## **Au Professeur Jean-Louis Montastruc,**

Merci de m'avoir accueillie dans votre service de pharmacologie. Les deux années que j'y ai passées ont été très formatrices et resteront gravées dans ma mémoire.

## **Au Professeur Alessandra Bura-Rivière,**

Vous êtes la preuve que simplicité, humanité et excellence peuvent s'accorder parfaitement. Merci pour votre disponibilité et votre soutien depuis le tout début de ce projet.

## **Au Docteur Catherine Rioufol,**

Votre simplicité et votre soutien malgré votre emploi du temps chargé m'ont fait chaud au cœur. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

## **Au Docteur Pierre Mondoly,**

Je n'ai jamais autant aimé le lundi ! Tu m'as permis d'avoir, l'espace de 3 mois, une place privilégiée pour un interne en pharmacie. En m'entretenant avec les patients j'ai pu apprécier leur gentillesse, parfois répondre à leurs questions ou calmer leurs inquiétudes. S'ils m'ont accordé leur confiance, c'est grâce à toi. Merci pour ta disponibilité et ton implication dans ce projet.

**Au Docteur Fabien Despas,**

Tu as été un des premiers à me donner l'opportunité de faire mes preuves. J'espère avoir été à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée. Merci pour ta disponibilité et tes encouragements.

**Au Docteur Vanessa Rousseau,**

Merci pour tes précieux conseils et ta pédagogie. Sans ton aide, je serais encore perdue dans les méandres du monde de la biostatistique ! Tu es un élément essentiel du service de pharmacologie et j'espère avoir la chance de retravailler avec toi par la suite.

**Au Docteur Alexandre Duparc,**

Vous m'avez accordé votre confiance et m'avez considérée comme une consœur bien que je ne sois qu'interne en pharmacie. Votre humilité et votre empathie avec les patients font de vous un exemple pour tout professionnel de santé. Sans votre implication, ce projet n'aurait pas pu être mené à bien. Voyez en ces lignes l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma plus grande admiration.

**Aux infirmières et aux médecins des consultations de rythmologie du CHU de Toulouse,**

Votre accueil et votre humanité m'ont beaucoup touchée et j'ai beaucoup appris à vos côtés. Ces 3 mois passés avec vous font partie de mes meilleurs souvenirs de cette année. Trouvez ici l'expression de ma sincère admiration et de mon profond respect.

**A l'équipe du service de pharmacologie du CHU de Toulouse,**

Merci pour ces deux années passées à vos côtés. Vous m'avez beaucoup appris, tant professionnellement qu'humainement. Puissent nos chemins se recroiser un jour.

**Au Docteur Mathieu Tafani, aux services de radiopharmacie et de médecine nucléaire du CHU de Toulouse,**

Votre accueil, votre confiance et votre reconnaissance m'ont beaucoup émue. Merci de m'avoir permis de faire partie de la « grande famille radiopharmacie » l'espace de 6 mois. Les souvenirs que j'y ai forgés restent inoubliables et chers à mon cœur.

**Au Docteur Vincent Philip, au Docteur Caroline Baudet, et à l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie des Dispositifs Médicaux Stériles de l'Hôpital Haut-Lévêque,**

Vous m'avez accueillie pour mon premier stage en tant qu'interne et avez été les tous premiers à me donner l'opportunité de montrer ce dont j'étais capable. Merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et votre humanité.

**A Hélène,**

Tu m'as accueillie chez toi quand j'étais loin de ma ville, de ma maison et de mes amis. Tu restes ma plus belle rencontre de ces 6 mois à Bordeaux. Trouve ici l'expression de mon immense reconnaissance et de mon plus profond respect.

**A mes parents,**

Merci pour la vie que vous m'avez offerte, votre amour inconditionnel et votre soutien. Merci d'avoir toujours cru en moi. Ces choses-là n'ont pas de prix et ces quelques lignes sont bien peu de chose. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui et encore longtemps.

**A Akl et Salwa,**

Vous qui m'aimez comme votre fille, trouvez ici la preuve que les liens du sang ne souffrent pas de la distance.

**A ma sœur Sylvie,**

Je suis tellement fière de la merveilleuse jeune femme que tu es devenue. Merci pour ton infinie générosité et cette capacité que tu as de voir toujours le meilleur chez les gens. N'oublie pas de penser à toi.

**A Laurence,**

Il n'est rien que je pourrais écrire que tu ne saches déjà. Merci d'avoir toujours été là.

**A Charlotte,**

Tu m'as fait voir le verre à moitié plein et réappris à faire confiance. Sans toi je ne serais pas celle que je suis. Je ne te remercierai jamais assez.

**A Julie B,**

Tu m'as montré que la vie était simple. Merci pour la confiance que tu m'as accordée et ces si bons moments passés en ta compagnie. Puissent-ils être encore nombreux.

**A Julie D,**

La distance et les années n'ont fait que renforcer notre amitié. Merci pour ton soutien sans faille et ta joie de vivre depuis toutes ces années.

**A Pauline,**

La vie réserve parfois de belles surprises et tu es l'une d'entre elles. Merci de m'avoir rappelé que l'amitié n'attend pas le nombre des années.

**A tous ceux qui ont croisé ma route au cours de ces dix ans...**

*A mon parrain,*

*A mes grands-pères,*

*Au Liban.*

# Table des matières

## **PARTIE 1. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION ATRIALE ..... 14**

<b>1. LA FIBRILLATION ATRIALE.....</b>	<b>15</b>
<b>2. LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE.....</b>	<b>20</b>
2.1. La coagulation.....	20
2.2. Les scores de risque thromboembolique et de risque hémorragique .....	25
2.3. Recommandations thérapeutiques.....	27
<b>3. LES MEDICAMENTS DE LA PREVENTION THROMBO-EMBOLIQUE.....</b>	<b>29</b>
3.1. AntiAgréants Plaquettaires .....	29
3.2. AntiVitamines K (AVK).....	31
3.2.1. Pharmacologie des AVK.....	32
3.2.2. Les AVK dans la Fibrillation Atriale .....	44
3.3. Nouveaux Anticoagulants Oraux.....	50
3.3.1. Pharmacologie des NOAC .....	50
3.3.2. Les NOAC dans la Fibrillation Atriale .....	59
<b>4. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE.....</b>	<b>74</b>

## **PARTIE 2.**

# **ETUDE D'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE AU CHU DE TOULOUSE.....75**

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>76</b>
1.1. Problématique .....	76
1.2. Objectif .....	76
<b>2. MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>77</b>
2.1. Population étudiée.....	77
2.2. Critères d'évaluation.....	77
2.3. Recueil de données .....	78
2.4. Déroulement de l'étude.....	79
2.5. Traitement des données.....	80
2.5.1. Gestion des données .....	80
2.5.2. Analyse statistique.....	81
2.6. Considérations éthiques, réglementaires et juridiques.....	82
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>84</b>
3.1. Analyse des données de la population totale à l'inclusion .....	84
3.1.1. Description de la population .....	84
3.1.2. Description des facteurs associés à la prescription de NOAC .....	87
3.1.3. Description des médicaments concomitants à l'inclusion.....	89
3.2. Analyse au cours des 3 mois de suivi .....	91
3.2.1. Description de la population .....	91
3.2.2. Description des facteurs associés à la survenue d'événement .....	93
3.2.3. Description des médicaments concomitants à 3 mois de suivi .....	96
3.3. Analyse au cours des 6 mois de suivi .....	97
3.3.1. Description de la population .....	97
3.3.2. Description des facteurs associés à la survenue d'événement .....	99
3.3.3. Description des médicaments concomitants à la fin de la période de suivi .....	102
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>103</b>
<b>5. CONCLUSION.....</b>	<b>108</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Principales propriétés pharmacocinétiques des AVK. ....	33
<b>Tableau 2.</b> Principales propriétés pharmacocinétiques des NOAC .....	51
<b>Tableau 3.</b> Schéma des essais cliniques comparant les NOAC à la warfarine dans la FA non valvulaire : RELY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban) et ARISTOTLE (apixaban)....	61
<b>Tableau 4.</b> Principales caractéristiques des patients à l'inclusion .....	85
<b>Tableau 5.</b> Facteurs associés à la prescription de NOAC .....	88
<b>Tableau 6.</b> Palmarès des médicaments concomitants les plus fréquemment retrouvés à l'inclusion .....	89
<b>Tableau 7.</b> Type d'événement retrouvé en fonction de l'anticoagulant prescrit. ....	91
<b>Tableau 8.</b> Caractéristiques générales des patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion.....	92
<b>Tableau 9.</b> Facteurs associés à la survenue de l'événement .....	94
<b>Tableau 10.</b> Facteurs associés à la survenue d'événement hémorragique.....	95

# Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Exemples d'ECG de FA et de flutter .....	16
<b>Figure 2.</b> Représentation schématique de la cascade de la coagulation .....	22
<b>Figure 3.</b> Représentation schématique des sites d'action des anticoagulants oraux. ....	23
<b>Figure 4.</b> Scores de risque thromboembolique (CHA2DS2-VASc) et de risque hémorragique (HAS-BLED) .....	26
<b>Figure 5.</b> Efficacité de l'aspirine dans la prévention de l'AVC chez les patients porteurs de FA non valvulaire. ....	30
<b>Figure 6.</b> Mécanisme d'action des AVK.....	34
<b>Figure 7.</b> Rapports de côtes ajustés pour les AVC ischémiques et les hémorragiques intracrâniennes en fonction de l'intensité de l'anticoagulation dans les essais cliniques chez des patients porteurs de FA sous AVK, à partir des données de Hylek et al. ....	36
<b>Figure 8.</b> Apports en vitamine K issus de l'alimentation.....	38
<b>Figure 9.</b> Comparaison de la warfarine dose-ajustée au placebo dans la prévention de l'AVC chez les patients porteurs de FA non valvulaire, à partir des données de Hart et al. ....	44
<b>Figure 10.</b> Forrest plot présentant les résultats sur le critère de jugement principal dans les études RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, à partir de Tendera et al. ....	63
<b>Figure 11.</b> Comparaison indirecte des NOAC, à partir de Schneeweiss et al. ....	65
<b>Figure 12.</b> Courbe d'acceptabilité de cost-effectiveness des NOAC et de la warfarine, à partir de Harrington et al.....	73
<b>Figure 13.</b> Diagramme de flux avec les participants .....	84
<b>Figure 14.</b> Anticoagulants oraux prescrits à l'inclusion .....	87
<b>Figure 15.</b> Répartition des médicaments concomitants par classification ATC à l'inclusion .	90
<b>Figure 16.</b> Médicaments de la classe « Système cardiovasculaire » à l'inclusion.....	90
<b>Figure 17.</b> Répartition des médicaments concomitants selon la classification ATC chez les patients ayant présenté l'événement. ....	96

## Liste des Annexes

- Annexe 1.** Inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, inhibiteurs de la PgP
- Annexe 2.** Principaux résultats des essais cliniques évaluant les NOAC dans la FA non valvulaire.
- Annexe 3.** Exemple de fiche info patient sous NOAC
- Annexe 4.** Estimation de la cost-effectiveness des NOAC à partir des essais cliniques.
- Annexe 5.** Exemples de coûts attribués pour le calcul de la cost-effectiveness, à partir de Harrington et al.
- Annexe 6.** Formulaire de consentement éclairé.
- Annexe 7.** Note d'information patient.
- Annexe 8.** Note d'information médecin.
- Annexe 9.** Fiche de recueil des données.
- Annexe 10.** Avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS).
- Annexe 11.** Notification d'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).
- Annexe 12.** Scores de risque thromboembolique (CHA2DS2-VASc) et hémorragique (HAS-BLED) à l'inclusion.
- Annexe 13.** Médicaments concomitants à l'inclusion par classe ATC, selon le type d'anticoagulant prescrit.
- Annexe 14.** Scores de risque thromboembolique (CHA2DS2VASc) et hémorragique (HASBLED) chez les patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion.
- Annexe 15.** Médicaments concomitants après 3 mois de suivi chez l'ensemble des patients de la cohorte.

## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	AntiAgréant Plaquettaire
<b>ACO</b>	Anticoagulant oral
<b>AOMI</b>	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
<b>ATRIA</b>	AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVK</b>	AntiVitamine K
<b>CHADS2</b>	Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 65, Diabetes, Stroke
<b>CHA2DS2-VASc</b>	Congestive heart failure of left ventricular dysfunction, Hypertension, Age $\geq$ 65, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Age $\geq$ 75, Sex category (female).
<b>CYP450</b>	Cytochrome P450
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DFG</b>	Débit de Filtration Glomérulaire
<b>EIM</b>	Effet Indésirable Médicamenteux
<b>FA</b>	Fibrillation Atriale
<b>HAS-BLED</b>	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol
<b>HEMORR2HAGES</b>	Hepatic or renal disease Ethanol abuse, Malignancy, Older (age $\geq$ 75), Reduced platelet count of function, Rebleeding risk, Hypertension (uncontrolled), Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, Stroke
<b>HTA</b>	HyperTension Artérielle
<b>IC</b>	Insuffisance Cardiaque
<b>IC95%</b>	Intervalle de Confiance à 95%
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>IR</b>	Insuffisance Rénale
<b>NOAC</b>	Nouvel AntiCoagulant Oral (Novel Oral AntiCoagulant)
<b>SCA</b>	Syndrome Coronarien Aigü
<b>SRAA</b>	Système Rénine Angiotensine Aldostérone

**Partie 1.**

**Les Anticoagulants Oraux dans  
la Fibrillation Atriale**

# 1. LA FIBRILLATION ATRIALE

- **Définition et épidémiologie**

La Fibrillation Atriale (FA) ou fibrillation auriculaire, se définit comme une contraction anarchique et désynchronisée des oreillettes entraînant une inefficacité hémodynamique, pouvant à terme se compliquer d'insuffisance cardiaque. La FA est le trouble du rythme cardiaque chronique le plus fréquent avec une prévalence dans la population générale de l'ordre de 1 % et augmente rapidement avec l'âge, touchant près des 10 % des plus de 80 ans (1). Durant les 20 dernières années, les hospitalisations pour FA ont augmenté de plus de 50 % du fait du vieillissement de la population, de l'accroissement de la prévalence des cardiopathies chroniques et du diagnostic plus fréquent par enregistrement ambulatoire. Elle survient plutôt chez les hommes, hypertendus, diabétiques ou insuffisants cardiaques. Elle est fréquemment associée, précédée ou suivie d'un flutter auriculaire (2).

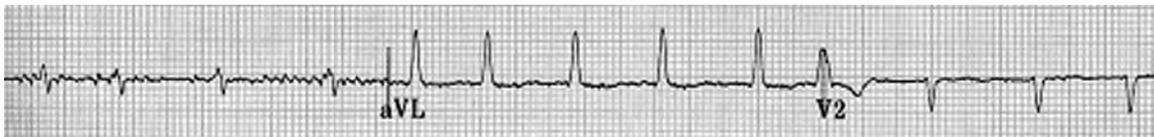
La FA peut être qualifiée de paroxystique, persistante ou permanente. La FA est dite « paroxystique » si le retour en rythme sinusal est spontané en moins de 7 jours (généralement en 48 heures). Des récurrences entrecoupées de retour en rythme sinusal sont fréquemment retrouvées. Les FA paroxystiques évoluent vers une forme dite « persistante », où le retour en rythme sinusal est obtenu en plus de 7 jours et/ou suite à une action de cardioversion (médicamenteuse ou électrique). Enfin, dans certains cas, la cardioversion n'a pas été tentée ou a été un échec. La FA est alors qualifiée de « permanente ».

- **Diagnostic (3,4)**

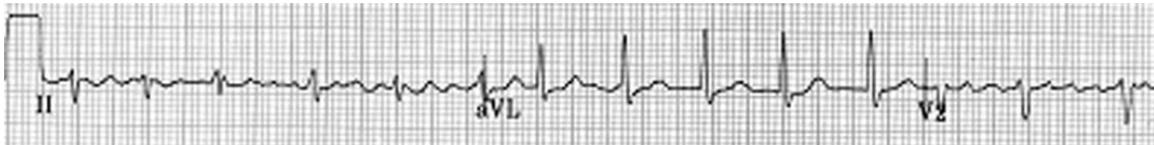
Les signes cliniques de la FA peuvent être absents ou intermittents. Le patient souffre d'une tachycardie irrégulière qui ne s'accélère que peu ou pas à l'effort. Il décrit fréquemment des palpitations, une dyspnée à l'effort avec hypersudation, une asthénie inexplicée et parfois un angor fonctionnel. Il convient d'apprécier la tolérance de la FA par le patient notamment par la mesure de la fréquence cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle, de la diurèse, ou de l'état de conscience. Les complications éventuelles telles que les signes d'insuffisance cardiaque ou d'embolie artérielle doivent être recherchées d'emblée.

La prise du pouls ou la description des symptômes par le patient sont insuffisants : il est impossible de différencier cliniquement une FA d'un flutter ou d'une tachysystolie atriale à conduction variable. C'est pourquoi, pour poser le diagnostic, la FA doit être documentée sur l'électrocardiogramme (ECG). Le monitoring par Holter-ECG permet d'augmenter les

chances de mettre en évidence la FA, les accès étant souvent assez espacés au début de l'évolution de la maladie et dans les formes paroxystiques. Sur l'ECG, les ondes P sont remplacées par des oscillations permanentes de la ligne isoélectrique, appelées ondes « f » de fibrillation, très rapides et variant dans leur fréquence (400 à 600 par minute) et leur amplitude. Généralement les ondes « f » revêtent un aspect à « petites mailles » (**Figure 1a**) avec des QRS fins (les QRS sont larges en cas de bloc de branche associé). Dans certains cas, les ondes « f » sont amples, rapides et irrégulières. On parle alors de FA à « grosses mailles » (**Figure 1b**), à ne pas confondre avec le flutter atrial (**Figure 1c**). Enfin, en cas de dilatation majeure des oreillettes, les ondes « f » sont si peu amples qu'elles deviennent presque invisibles sur le tracé ECG, avec un aspect de paralysie atriale. L'oreillette est alors totalement muette et inexcitable.



*1a. FA à petites mailles*



*1b. FA à grosses mailles.*



*1c. Flutter atrial.*

**Figure 1. Exemples d'ECG de FA et de flutter**

Les contractions atriales étant anarchiques, la transmission de l'activité électrique vers les ventricules l'est aussi. Elle dépend de l'état de la conduction auriculo-ventriculaire (AV), du tonus vagal et sympathique, et de l'effet des médicaments. Lorsque la conduction auriculo-ventriculaire est normale, le nœud AV joue son rôle de filtre : il divise la fréquence ventriculaire par 4 par rapport à la cadence atriale (passant de 400-600 à 120-160 battements par minute). Les intervalles entre les QRS sont très irréguliers. On parle donc d'arythmie « complète », d'où le terme de AC/FA (Arythmie Complète par Fibrillation Atriale). Lorsque la conduction auriculo-ventriculaire est altérée, les intervalles entre les QRS sont irréguliers et

lents. En cas de bloc auriculo-ventriculaire associé à la FA, les intervalles QRS sont fins et réguliers. En cas de rythme ventriculaire irrégulier et très rapide, avec des complexes QRS larges, il faut penser à une conduction passant par une voie accessoire dangereuse (Wolff-Parkinson-White). Lorsque cette voie est très perméable, la cadence ventriculaire peut être très rapide (> 300 battements par minute) et évoluer vers la fibrillation ventriculaire.

La FA peut survenir de façon isolée ou être associée à d'autres arythmies (tachycardies auriculaires ou jonctionnelles). La plus fréquente d'entre elles est le flutter auriculaire (**Figure 1c**), qui peut être spontané ou être un effet indésirable du traitement antiarythmique destiné à prévenir les récurrences de FA. Sur l'ECG, le flutter est caractérisé par une activité auriculaire en « dents de scie » (environ 300 par minute), particulièrement visible sur les dérivations II, III et aVF, sans ligne isoélectrique entre ces déflexions.

- **Physiopathologie (3)**

Chez le patient porteur de FA, les fibres auriculaires sont hypertrophiées, les périodes réfractaires électriques sont inhomogènes, et l'oreillette droite est dilatée. Ces paramètres pourraient jouer un rôle dans le déclenchement de la FA, de même qu'un processus inflammatoire ou auto-immun. Expérimentalement, « la FA engendre la FA » (5,6) : le remodelage auriculaire serait un facteur d'entretien de la maladie, ce qui expliquerait le taux de succès plus élevé de la cardioversion en cas de FA d'installation récente. D'autres facteurs tels que la présence d'extrasystoles auriculaires, l'activité du système nerveux autonome, l'ischémie atriale, l'étirement des fibres, la conduction anisotropique ou le vieillissement sont impliqués dans l'induction ou le maintien de la FA. Néanmoins, il semble qu'une masse critique de tissu myocardique soit nécessaire pour que la FA se perpétue, avec présence à la fois d'un trouble de la conduction et d'un trouble de l'excitabilité des cellules atriales.

D'après les études électrophysiologiques, la FA serait due à la dépolarisation anarchique de groupes de cellules myocardiques. D'une part, des foyers d'hyperexcitabilité de ces cellules, localisés préférentiellement au niveau des veines pulmonaires, donneraient naissance à des dépolarisations prématurées. D'autre part, l'hétérogénéité de conduction à travers l'atrium serait à l'origine d'une conduction irrégulière et ralentirait les influx. L'association de ces troubles de la conduction et de l'excitabilité atriale permettrait de créer des circuits multiples, variables en fonction des conditions locales de la conduction et de l'excitabilité des cellules atriales. La multitude de microcircuits, perpétuellement changeants,

serait responsable d'une contraction vermiculaire non systématisée et donc du déclenchement de la FA.

- **Causes et maladies associées**

Dans certains cas, la FA peut être secondaire à un événement aigu, réversible ou curable : intoxication alcoolique aiguë, infarctus du myocarde, péricardite ou myocardite aiguë, embolie pulmonaire, pneumopathie aiguë, syndrome d'apnée du sommeil, hyperthyroïdie, chirurgie cardiaque ou pulmonaire, phéochromocytome, électrocution, ... La FA peut alors ne jamais récidiver. L'hypokaliémie, la fièvre, la fatigue, l'ivresse ou une réaction vagale sont d'autres facteurs déclenchants de la FA.

Dans plus de 70 % des cas, la FA est associée à une cardiopathie sous-jacente. La plus fréquente est la cardiopathie hypertensive avec hypertrophie ventriculaire gauche, suivie des cardiopathies valvulaires, le plus souvent mitrales. On retrouve également les cardiopathies ischémiques, les cardiomyopathies dilatées ou hypertrophiques, les cardiopathies congénitales (communication inter-auriculaire notamment) ou les cardiopathies restrictives (amylose, hémochromatose, fibrose endocardique). Une péricardite chronique constrictive, des calcifications de l'anneau mitral ou un prolapsus valvulaire peuvent également être des causes de FA.

En outre, la FA est fréquemment associée à une autre tachycardie comme un flutter auriculaire par exemple. Enfin, dans certains cas, la FA peut survenir en l'absence de toute cardiopathie décelable. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et on parle alors de FA isolée ou idiopathique.

- **Complications**

Le principal risque de complication de la FA est imputable au risque thromboembolique. Ce risque est le même quel que soit le type de FA (paroxystique, persistante ou permanente). La stase sanguine due à la disparition de l'activité mécanique atriale, associée à une dysfonction endothéliale et un état d'hypercoagulation locale ou systémique favorisent la formation de thrombi, particulièrement dans l'auricule gauche. Les principaux facteurs de risque de thrombose auriculaire gauche sont un rétrécissement mitral, une dysfonction ventriculaire systolique, les antécédents d'AVC, ainsi que l'HTA, le diabète et l'âge supérieur à 65 ans. S'y ajoutent la taille de l'oreillette gauche (> 50 mm) ou l'existence d'un thrombus intra-auriculaire gauche. Les thrombi peuvent migrer, spontanément, ou à la faveur d'une reprise de la contraction atriale lors d'un retour spontané

en rythme sinusal. Les localisations les plus habituelles sont le cerveau (75 % des cas), la fourche aortique et les artères des membres inférieurs. Ainsi, la principale cause de mort prématurée liée à la FA est l'AVC : elle entraînerait 1 AVC sur 6 (7). En France, les données épidémiologiques estiment qu'un AVC survient toutes les 4 minutes, touchant plus de 130 000 personnes chaque année, avec une issue fatale dans près de 25 % des cas. C'est la 3<sup>e</sup> cause de mortalité chez les hommes et la 1<sup>ère</sup> chez les femmes (8). La mortalité serait doublée par rapport aux AVC non secondaires à la FA, et les séquelles plus importantes, pour un coût des soins supérieur (9). D'autre part, des embolies asymptomatiques pourraient contribuer au déclin cognitif des patients âgés (démences vasculaires). Enfin, le risque embolique dépend de la cardiopathie associée : il est multiplié par 5 dans la FA non valvulaire par rapport à la population générale, et par plus de 15 en cas de FA valvulaire.

La perte de la systole atriale et l'accélération de la fréquence ventriculaire peuvent s'accompagner d'une réduction marquée du débit cardiaque, particulièrement chez les patients à risque (dysfonction diastolique, HTA, cardiomyopathie hypertrophique, sténose mitrale,...), pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance cardiaque aiguë avec retentissement pulmonaire (œdème aigu du poumon) ou hépatique (foie cardiaque). La fonction systolique ventriculaire gauche peut par ailleurs être progressivement altérée en cas de FA rapide (>130 battements par minute). Le contrôle de la fréquence ventriculaire permet de faire régresser ce phénomène.

- **Traitement**

Le traitement de la FA comporte 2 objectifs : premièrement, le retour en rythme sinusal pour éviter l'évolution vers l'insuffisance cardiaque et, deuxièmement, la prévention du risque thromboembolique pour éviter la survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique. Le retour en rythme sinusal peut être obtenu grâce aux anti-arythmiques (bisoprolol, flecainide et amiodarone), un choc électrique (cardioversion) ou une ablation par radiofréquence (en l'absence de contre-indication). Il s'agit dans la plupart des cas d'un traitement destiné à améliorer la qualité de vie des patients, ceux-ci étant souvent peu ou asymptomatiques, avec un risque faible d'évolution vers l'insuffisance cardiaque. La FA ne provoque pas de mort subite. La prévention du risque thromboembolique passe par la prescription d'anticoagulant oral chez les patients porteurs de FA âgés d'au moins 65 ans ou ayant au moins un facteur de risque thromboembolique (10).

## 2. LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE

Le maintien en rythme sinusal permet de ralentir l'évolution vers la fibrose ou la dilatation atriale mais n'a pas d'impact sur la morbi-mortalité. Seule la prévention du risque thromboembolique permet de la diminuer (11). La prévention des complications thromboemboliques de la FA repose sur une prise en charge pharmacologique avec au choix : les Anti-Vitamines K (AVK), qui sont les plus anciens et les mieux connus, et les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NOAC) d'apparition récente.

### 2.1. La coagulation

L'hémostase se définit comme l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux. Elle comprend trois temps : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse. En cas de lésion vasculaire, les plaquettes s'agrègent pour former le « thrombus blanc » ou « clou plaquettaire », qui permet de fermer la brèche (hémostase primaire). Ce « thrombus blanc » est ensuite consolidé par un réseau de fibrine et d'hématies (coagulation) pour former le « thrombus rouge ». Une fois le tissu réparé, le thrombus rouge est dissout lors de l'étape de fibrinolyse.

D'un point de vue physiopathologique, les thrombi retrouvés chez le patient porteur de FA sont généralement riches en fibrine (thrombus « rouge ») (12,13). Par conséquent, afin de prévenir le risque thromboembolique lié à la FA, il convient d'agir sur la cascade de la coagulation (**Figure 2**).

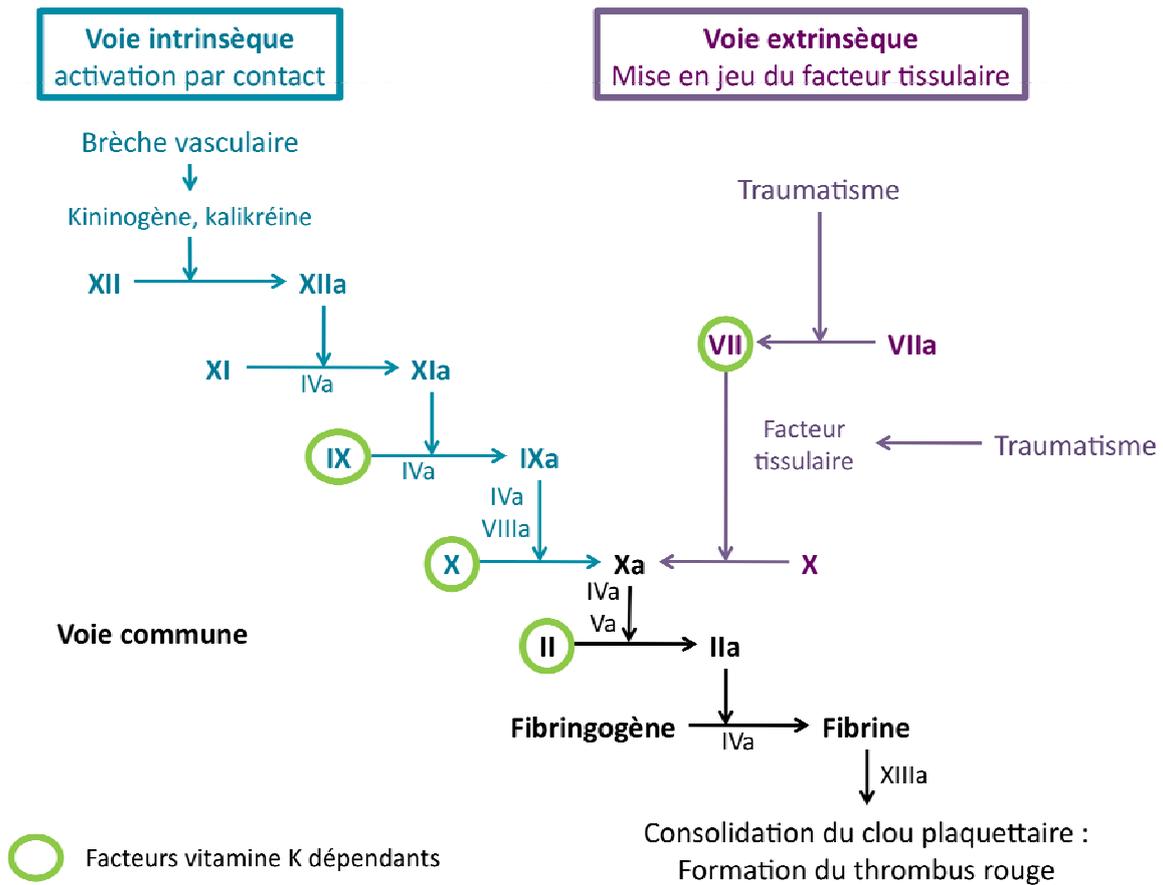
Les facteurs de la coagulation (voir **encadré**) sont des sérines protéases synthétisés principalement par le foie sous forme de précurseurs inactifs, activés par protéolyse partielle. Ils sont essentiels à la mise en œuvre d'une coagulation efficace. On appelle « cascade de la coagulation » l'activation successive de ces facteurs à la suite d'un stimulus : le contact (voie intrinsèque) ou le facteur tissulaire (voie extrinsèque). En cas de brèche vasculaire (phase de contact), la voie intrinsèque est activée. Le facteur XII est transformé en facteur XIIa (XII activé), qui active le facteur XI en XIa, qui lui-même active le facteur IX en IXa. Le facteur IXa, en utilisant comme cofacteur le facteur VIIIa, active le facteur X en facteur Xa. Le calcium (facteur IV) est un cofacteur essentiel dans la cascade de la coagulation et de l'activation plaquettaire, notamment pour l'activation des facteurs XI, IX, X, II et de la

formation de la fibrine. En cas d'activation par le facteur tissulaire, dans le cadre d'un traumatisme par exemple, le facteur VII est activé en facteur VIIa, qui lui-même transforme le facteur X en Xa sous l'effet du facteur tissulaire. Le facteur X une fois activé transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa) en utilisant le facteur V comme cofacteur. La thrombine permet la transformation du fibrinogène (facteur I) en fibrine (facteur Ia), qui, sous l'action du facteur XIIIa, va consolider le clou plaquettaire pour former le thrombus rouge. Elle active par ailleurs les cofacteurs IV, V, VIII et XIII pour potentialiser la coagulation.

***Encadré. Facteurs de la coagulation***

<b>Facteur I</b>	Fibrinogène
<b>Facteur II</b>	Prothrombine
<b>Facteur III</b>	Thromboplastine tissulaire (ancienne thrombokinase)
<b>Facteur IV</b>	Calcium (sous forme d'ions Ca <sup>++</sup> )
<b>Facteur V</b>	Pro-accélélerine
<b>Facteur VI</b>	Accélélerine
<b>Facteur VII</b>	Proconvertine
<b>Facteur VIII</b>	Facteur antihémophilique « A »
<b>Facteur IX</b>	Facteur antihémophilique « B » ou P.T.C : Plasma Thromboplastin Component
<b>Facteur X</b>	Facteur Stuart ou F. Stuart-Power
<b>Facteur XI</b>	Facteur de Rosenthal ou P.T.A : Plasma Thromboplastin Antecedent
<b>Facteur XII</b>	Facteur Haegeman
<b>Facteur XIII</b>	F.S.F : Facteur de Stabilisation de la Fibrine

Certains facteurs de la coagulation sont dits « vitamine K dépendants » car leur synthèse nécessite la vitamine K comme cofacteur. Il s'agit des facteurs II, VII, IX et X ou PPSB (Prothrombine Proconvertine Stuart Facteur anti-hémophilique « B »). Une protéolyse partielle par gamma-carboxylation de l'extrémité N-terminale des précurseurs permet leur activation et leur ancrage sur les phospholipides par l'intermédiaire de ponts « calcium ». En cas de déficit en vitamine K, les facteurs II, VII, IX et X nouvellement synthétisés son inactifs (voir 3.2. *Pharmacologie des AVK, mécanisme d'action*).



*Figure 2. Représentation schématique de la cascade de la coagulation*

Les anticoagulants oraux permettent de prévenir la formation de thrombi liés à la FA en interférant au niveau de la cascade de la coagulation (**Figure 3**). Les antivitamines K (AVK) empêchent la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants fonctionnels (II, VII, IX, X) et les NOAC sont des inhibiteurs directs de la thrombine (« -gatrans ») ou du facteur X activé (« -xabans »).

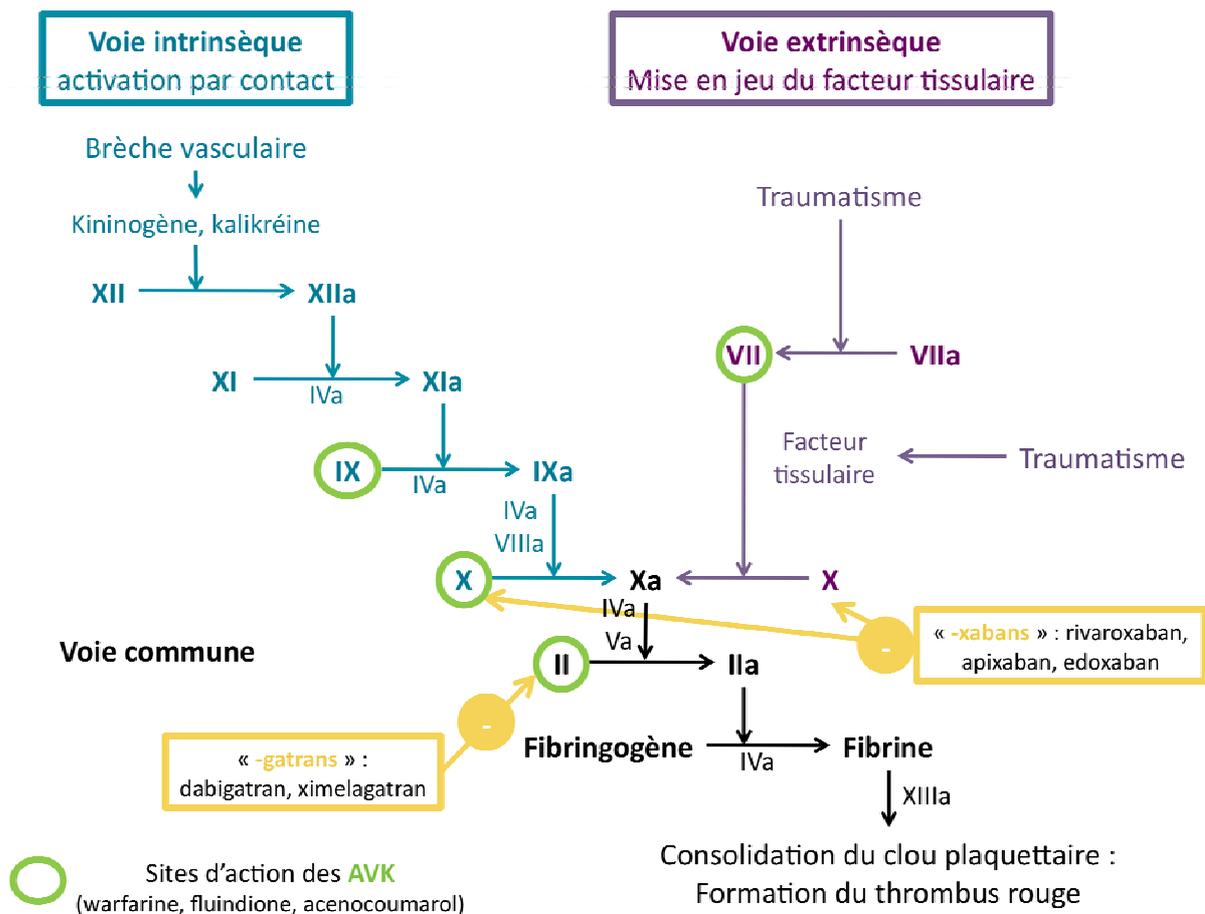


Figure 3. Représentation schématique des sites d'action des anticoagulants oraux.

- **Tests biologiques de la coagulation**

De nombreux tests biologiques permettent de mesurer la capacité de l'organisme à effectuer une coagulation efficace. Les tests les plus fréquemment utilisés dans le cadre d'un traitement par anticoagulant oral sont présentés rapidement ci-dessous.

Les tests sanguins de routine les plus contributifs sont le Temps de Prothrombine, le Temps de Thrombine et le Temps de Thromboplastine Partiellement activé.

Le **Temps de Prothrombine (TP)** ou **Temps de Quick** explore la voie extrinsèque de la coagulation. Le test est réalisé par l'ajout de calcium et de thromboplastine (facteur tissulaire) à un échantillon de plasma citraté pauvre en plaquettes. Il permet de mesurer le temps nécessaire à la formation du caillot de fibrine (N = 12-13 secondes). Il est surtout sensible aux déficits en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, et X) ainsi qu'aux carences en facteur V. Le TP est aussi utilisé pour apprécier la capacité du foie à synthétiser des protéines, et surtout pour monitorer et adapter la dose de certains

anticoagulants oraux, les AVK : plus le TP augmente, plus l'effet anticoagulant est important. Les thromboplastines utilisées pour le dosage peuvent avoir diverses origines (humaine ou animale) et modes de préparation (recombinante ou extraction), ce qui veut dire qu'un même plasma donnera un TP différent selon le réactif utilisé. C'est pourquoi, pour le monitoring des AVK, le résultat est exprimé en *International Normalized Ratio* (INR), qui correspond au temps de Quick normalisé en fonction des réactifs utilisés (sensibilité des thromboplastines). L'INR est le rapport du TP du patient sur le TP du témoin, le tout élevé à la puissance ISI :  $INR = (TP_{\text{patient}}/TP_{\text{témoin}})^{ISI}$ . L'ISI ou International Sensivity Index est un coefficient allant de 1 à 2, attribué à chaque thromboplastine afin d'ajuster la valeur du TP pour obtenir des valeurs de l'INR standardisées. Le coefficient est attribué par le laboratoire par rapport à la thromboplastine de référence, d'origine humaine, fournie par l'OMS : plus l'ISI est proche de 1, plus la thromboplastine est proche de celle de référence et donc de bonne qualité. En théorie, cette technique est censée permettre au patient d'effectuer son INR dans le laboratoire qu'il souhaite sans être obligé de retourner au même endroit, et d'ajuster la posologie de l'anticoagulant selon la valeur de l'INR. En réalité, la standardisation n'est pas optimale et les résultats peuvent changer d'un réactif à l'autre si l'ISI a été mal attribué à la thromboplastine. Il est préférable de retourner dans le même laboratoire pour s'assurer que les résultats soient comparables d'une prise de sang à l'autre (14–16).

Le **Temps de Thromboplastine Partiellement Activé (TTPa)** (N = 25-35 secondes) explore la voie intrinsèque de la coagulation. La coagulation du plasma du patient est provoquée in vitro par le mélange avec des phospholipides et une substance activatrice. Le TTPa est généralement élevé si le taux d'un des facteurs descend au-dessous de 30-40 % de la normale, ce qui est le cas par exemple en présence d'anticoagulants (héparine, NOAC ou AVK). Le TTPa est corrélé de façon linéaire à l'activité anticoagulante mais ne prédit pas de façon robuste le risque de saignement et sa sensibilité dépend du réactif utilisé (14,17).

La thrombine (IIa) est le facteur de la coagulation qui permet la transformation du fibrinogène en fibrine. Le **Temps de Thrombine (TT)** explore la fibrino-formation et est sensible à la présence de composants exerçant une activité anti-IIa comme l'héparine ou le dabigatran.

Le dosage de l'**activité anti-Xa** permet la mesure de l'activité anticoagulante des agents antithrombotiques actifs sur ce paramètre, tels que l'héparine ou les « -xabans ». La mesure de l'activité anti-Xa chromogénique du rivaroxaban nécessite une configuration adaptée et n'est pour l'instant disponible que dans les centres spécialisés.

Le **Temps de Céphaline avec Activateur (TCA)** mesure le temps nécessaire au sang total pour coaguler en présence de phospholipides après activation des facteurs de la phase de contact (N = 114-184 secondes ou 80-120 % du témoin). Il explore les facteurs de la voie endogène et du tronc commun de la coagulation. Il est peu spécifique et donc peu contributif pour les AVK et les NOAC.

D'autres tests sont plus spécifiques mais moins fréquemment réalisés : l'Hémoclot<sup>®</sup>, le Temps de Coagulation Prothrombinase-induit (PiCT<sup>®</sup>) et le test chromogénique de l'écarine. Le **TT dilué (Hémoclot<sup>®</sup>)** est un test spécifique utilisé pour doser les inhibiteurs directs de la thrombine dans du plasma dilué. Il permet de mesurer l'activité anti-IIa et donc d'estimer l'effet anticoagulant du médicament. Le **test chromogénique de l'écarine (ECA** pour Ecarin Chromogenic Assay) est une méthode de dosage quantitative utilisée pour les inhibiteurs directs de la thrombine comme l'hirudine, l'argatroban ou les « -gatrans » (18). Il se base sur l'utilisation de l'écarine, une protéase purifiée extraite du venin de la vipère *Echis carinatus*, qui transforme la prothrombine en meizothrombine, capable de cliver un substrat chromogène. La meizothrombine est sensible à l'action inhibitrice des anti-IIa directs mais est insensible à l'héparine et ses dérivés, ou à l'antithrombine.

## 2.2. Les scores de risque thromboembolique et de risque hémorragique

Le risque thromboembolique lié la FA justifie une anticoagulation chez tous les patients de score CHA2DS2-VASC supérieur ou égal à 1 (10), c'est-à-dire de plus de 65 ans ou présentant au moins un facteur de risque thromboembolique (**Figure 4**).

En 2001, Gage et al. ont validé un score simple et facilement mémorisable permettant de se prononcer rapidement sur la nécessité d'une anticoagulation : le score CHADS2 (19). Ce score est depuis 2011 remplacé par le score CHA2DS2-VASc sur lequel se basent les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'*European Society of Cardiology* (ESC). Il permet de mieux identifier les patients à risque « faible mais réel » que le CHADS2 tout en identifiant aussi bien les patients à haut risque (10). Le CHA2DS2-VASc est un score allant de 0 à 9 points et permettant d'évaluer le risque thrombo-embolique du patient. Tous les critères comptent 1 point sauf l'AVC qui compte double (**Figure 4**). Ce score est une aide à la décision pour la mise en route d'une anticoagulation par le praticien. Si le score CHA2DS2-VASc est égal à 0, l'anticoagulation n'est pas recommandée. Si le score

CHA2DS2-VASc est supérieur ou égal à 1, elle est recommandée par la HAS et l'ESC. Autrement dit, tout patient porteur de FA d'au moins 65 ans ou ayant au moins un facteur de risque thrombo-embolique (sauf genre féminin) est éligible à une anticoagulation (10).

<b>Score de risque thrombo-embolique (CHA2DS2-VASc)</b>	
<b>C</b> : Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection altérée (Congestion)	1 point
<b>H</b> : Hypertension artérielle, traitée ou non, équilibrée ou non	1 point
<b>A</b> : Age $\geq$ 75 ans	2 points
<b>D</b> : Diabète, traité ou non, équilibré ou non	1 point
<b>S</b> : AVC ou antécédent d'AVC (Stroke)	2 points
<b>V</b> : maladie vasculaire (Vascular disease)	1 point
<b>A</b> : Age 65-74 ans	1 point
<b>Sc</b> : Genre féminin (Sex category)	1 point

<b>Score de risque hémorragique (HAS-BLED)</b>	
<b>H</b> : HTA	1 point
<b>A</b> : Insuffisance rénale, hépatique (Abnormal renal/liver function)	1 point chacun
<b>S</b> : AVC ou antécédent d'AVC (Stroke)	1 point
<b>B</b> : Hémorragie ou antécédent d'hémorragie (Bleeding)	1 point
<b>L</b> : INR labile (Labile INR)	1 point
<b>E</b> : Age $\geq$ 65 ans (Elderly)	1 point
<b>D</b> : Médicaments à risque hémorragique, alcool (Drugs)	1 point chacun

*Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral, INR : International Normalized Ratio*

**Figure 4. Scores de risque thromboembolique (CHA2DS2-VASc) et de risque hémorragique (HAS-BLED)**

Pour compléter les informations fournies par le score CHA2DS2-VASc, des critères non cliniques peuvent aussi être recherchés. Par exemple, certains marqueurs biologiques sanguins (facteur von Willebrand, D-dimères,...) (20,21) ou urinaires (protéinurie, clairance de la créatinine ou débit de filtration glomérulaire) (22), certaines techniques d'imagerie cardiaque (échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne) ou cérébrale (IRM, scanner) peuvent fournir des précisions supplémentaires pour stratifier le risque thromboembolique du patient.

Pour évaluer le risque hémorragique du patient, l'ESC, la *Canadian Cardiovascular Society*, l'*European Heart Rythm Association* (EHRA) et le groupe de travail de l'ESC sur les thromboses recommandent l'utilisation du score HAS-BLED, plutôt que le score HEMORR2HAGES (plus compliqué), ou le score ATRIA (moins précis). Le score HAS-BLED est par ailleurs le seul corrélé au risque d'hémorragie intracrânienne (10,23,24). Ce score, allant de 0 à 9, permet d'évaluer le risque hémorragique du patient et d'en tenir compte, outre d'autres facteurs éventuels (médicaments, risque de chute), au moment de décider de prescrire un anticoagulant (**Figure 4**). En revanche, ce score ne doit pas empêcher la prescription d'un anticoagulant. Même chez les patients à haut risque hémorragique (HAS-BLED  $\geq$  3), l'efficacité des AVK a été démontrée : par exemple, la warfarine serait bien plus efficace sur le risque ischémique chez les patients à haut risque hémorragique et ce bénéfice ne serait pas compensé par l'augmentation du risque hémorragique iatrogène (25).

### 2.3. Recommandations thérapeutiques

Il convient de séparer deux cas de figure : la FA valvulaire et la FA non valvulaire.

En cas de FA valvulaire (principalement secondaire à un rhumatisme articulaire aigu), le risque ischémique est élevé (x 15) et une anticoagulation par AVK est recommandée, avec un objectif d'*International Normalized Ratio* (INR) compris entre 2,5 et 3,5. Les NOAC ont démontré une augmentation de la mortalité dans la FA valvulaire (26,27). Ils sont donc contre-indiqués et réservés à la FA non valvulaire.

En cas de FA non valvulaire, la décision d'une anticoagulation dépend du score CHA2DS2-VASc : s'il est égal à 0, la HAS et l'ESC recommandent l'abstention thérapeutique. S'il est supérieur ou égal à 1, une anticoagulation par AVK ou NOAC est recommandée, avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3 pour les AVK (10).

Ces recommandations doivent bien entendu être confrontées à la balance bénéfice/risque individuelle afin de vérifier l'absence de contre-indication à l'utilisation d'un anticoagulant. La prescription ne peut se faire qu'avec l'accord du patient, après information éclairée.

D'après les recommandations ESC 2012 (10), chez certains patients à haut risque thromboembolique, non éligibles à l'utilisation d'un anticoagulant oral, la fermeture de

l'auricule par un dispositif médical (WATCHMANN<sup>®</sup>) peut être considérée comme alternative (recommandation de Classe IIb). L'auricule gauche est une zone de l'oreillette gauche dans laquelle se forment préférentiellement les thrombi : sa fermeture pourrait permettre de diminuer le risque thromboembolique et notamment le risque d'AVC. Cette technique a montré sa non-infériorité par rapport à la warfarine dans l'essai PROTECT-AF (28) sur un critère composite d'AVC, mortalité cardiovasculaire et embolie systémique, au prix d'une augmentation des effets indésirables, surtout en période péri-opératoire et chez l'opérateur peu expérimenté (29).

### 3. LES MEDICAMENTS DE LA PREVENTION THROMBO- EMBOLIQUE

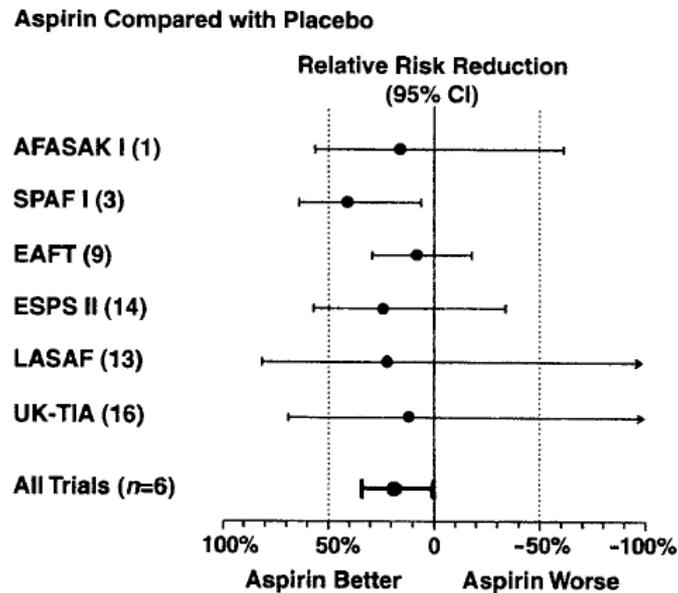
Plusieurs médicaments permettant de prévenir les complications thromboemboliques de la FA sont disponibles. Cet arsenal thérapeutique comprend différentes classes pharmacologiques et s'est encore enrichi ces dernières années. Nous nous intéresserons tout d'abord rapidement aux antiagrégants plaquettaires et notamment à l'aspirine, puis plus longuement aux médicaments les plus utilisés dans cette indication : les anticoagulants oraux (AVK et NOAC).

#### 3.1. AntiAgrégants Plaquettaires

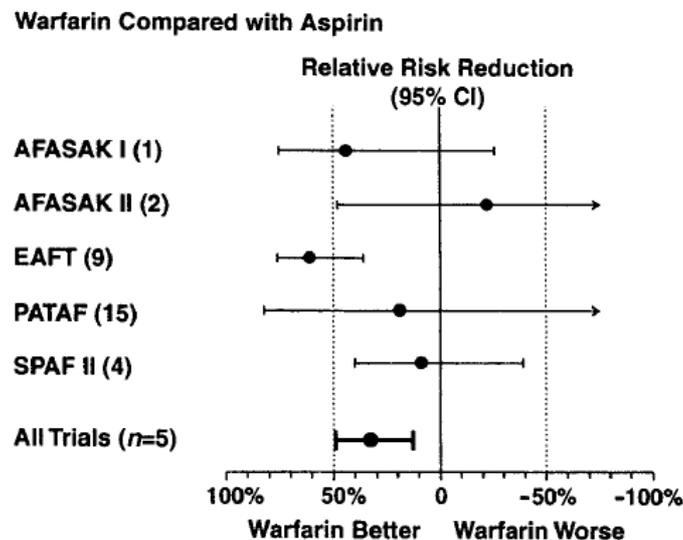
D'un point de vue physiopathologique, les thrombi retrouvés chez le patient porteur de FA sont généralement riches en fibrine (thrombus « rouge »), contrairement à ceux retrouvés chez le coronarien, riches en plaquettes (thrombus « blanc »). Ceci explique pourquoi les anticoagulants sont utilisés dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA, et les AntiAgrégants Plaquettaires (AAP) chez le coronarien (12,13).

Si l'aspirine a démontré son efficacité dans la prévention thromboembolique de la FA (30) (**Figure 5a**), elle n'est pas le médicament de choix dans cette indication, pour les raisons évidentes de physiopathologie ci-dessus. Pourtant, l'aspirine est souvent préférée aux AVK chez les patients âgés, même si elle n'est pas aussi efficace et pas forcément plus sûre. En effet, dans une méta-analyse sur 16 essais cliniques (9874 patients porteurs de FA), Hart et al. (30) ont montré que les AVK étaient plus efficaces que l'aspirine (RR 0,64 IC95% [0,14-0,52]) (**Figure 5b**). Une autre méta-analyse réalisée sur 4052 patients par Van Walraven et al. (31) va dans le même sens, avec une réduction du taux d'AVC avec les AVK par rapport à l'aspirine (HR 0,55 [0,43-0,71],  $p < 0,001$ ). Le taux d'hémorragies majeures était significativement supérieur avec les AVK (1,71 [1,21-2,41]), mais pas suffisamment important pour anihiler le bénéfice sur la survie obtenu par la prévention du risque thromboembolique : traiter 1000 patients porteurs de FA par AVK plutôt que par aspirine permettrait de prévenir 23 AVC ischémiques de plus pour 9 hémorragies majeures supplémentaires. Enfin, l'étude BAFTA (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment for the

Aged study), a montré le bénéfice des AVK par rapport à l'aspirine chez les patients âgés de plus de 75 ans sur le risque d'AVC (RR 0,46 IC95% [0,26-0,79],  $p = 0,03$ ), sans augmentation significative du taux d'événements hémorragiques (0,96 [0,53-1,75],  $p = 0,90$ ).



5a. Comparaison de l'aspirine au placebo, à partir des données de Hart et al. (30).



5b. Comparaison de l'aspirine à la warfarine dose-ajustée, à partir des données de Hart et al. (30).

Figure 5. Efficacité de l'aspirine dans la prévention de l'AVC chez les patients porteurs de FA non valvulaire.

L'association clopidogrel/aspirine n'est quant à elle pas recommandée, même chez les patients non éligibles aux AVK. En effet, l'étude ACTIVE-W a été prématurément arrêtée en raison d'une supériorité évidente des AVK par rapport à l'association aspirine/clopidogrel : meilleure prévention de l'AVC ischémique pour un moindre taux d'événement hémorragiques

(RR = 1,41 IC95% [1,19-1,67], p < 0,001) (32). D'autre part, l'étude ACTIVE-A a montré que si l'association aspirine/clopidogrel permet une diminution du taux d'AVC (RR = 0,72 IC95% [0,62-0,83], p < 0,001), elle est aussi responsable d'une augmentation du risque hémorragique (RR = 1,68 IC95% [1,52-1,85], p < 0,001) (33).

Enfin, lors de l'étude AVERROES (n = 5600), Granger et al. ont comparé l'efficacité de l'apixaban (n = 2808) à celle de l'aspirine (n = 2791) chez les patients porteurs de FA non valvulaire, à risque thromboembolique faible (CHADS2 1 ou 2) et non traités par AVK (34). AVERROES a été prématurément interrompu en raison d'une supériorité évidente du NOAC sur l'antiagrégant sur la prévention du risque thromboembolique (HR = 0,45 IC95% [0,32-0,62], p < 0,001), sans différence significative sur la mortalité (0,79 [0,62-1,02], p = 0,07) ou les hémorragies majeures (1,13 [0,74-1,75], p = 0,57). Une légère augmentation des hémorragies mineures a été retrouvée dans le groupe « apixaban » (NNH = 91). Le nombre d'hémorragies intracrâniennes était inférieur avec l'apixaban (11 contre 13 avec l'aspirine). Enfin, l'apixaban réduisait le risque d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire par rapport à l'aspirine (12,6 au lieu de 15,9 % par an, p < 0,001). Les autres NOAC n'ont pas fait l'objet d'étude similaire.

### **3.2. AntiVitamines K (AVK)**

La vitamine K (pour « Koagulation ») a été découverte en 1929 de façon fortuite. La vitamine K1 (phylloquinone) et la vitamine K2 (ménaquinones) ont été isolées et caractérisées dans la décennie suivante. Le premier AVK, la warfarine, a été découvert au début des années 1940. Pourtant, son mécanisme d'action ne sera compris que 30 ans plus tard (35). Les AVK sont utilisés depuis de nombreuses années dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA. En France, plus d'1 million de patients sont traités par AVK (environ 1,8 % de la population), sachant que 12 % des 75 ans et plus sont concernés (36). Parmi les utilisateurs d'AVK, 7,5 % sont aussi traités par AAP.

Les AVK peuvent être classés en deux groupes distincts selon leur structure chimique : les dérivés coumariniques, tels que la warfarine (COUMADINE<sup>®</sup>) et l'acénocoumarol (SINTROM<sup>®</sup>), et les dérivés de l'indane-dione dont le seul représentant est la fluindione (PREVISCAN<sup>®</sup>). La fluindione est l'AVK le plus utilisé en France (81,4 % des patients sous AVK), bien que la référence reconnue au niveau international soit la warfarine.

### 3.2.1. Pharmacologie des AVK

- **Propriétés pharmacocinétiques des AVK (37)**

Le **tableau 1** présente les principales propriétés pharmacocinétiques des AVK. Ces médicaments sont bien résorbés par voie digestive, ce qui permet de les administrer par voie orale. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 95 %) et métabolisés par les cytochromes P450 (principalement le CYP3A4) hépatiques d'où leurs nombreuses interactions. La demi-vie d'élimination des AVK varie selon le médicament : celle de l'acénocoumarol est courte (8-10 heures), celle de la fluindione plus longue (30 h) et celle de la warfarine l'est encore davantage (35 heures). En théorie, les concentrations des anticoagulants à demi-vie longue fluctuent moins à l'état d'équilibre mais l'impact sur l'efficacité thérapeutique n'est pas certain. En revanche, pour tout anticoagulant, la vitesse d'obtention d'un nouvel état d'équilibre est comprise entre 4 et 5 demi-vies après toute modification de posologie. Autrement dit, plus la demi-vie est longue, et plus le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre sera long. Ceci fait état de l'hétérogénéité des médicaments de cette même classe à marge thérapeutique étroite, pour lesquels l'état d'équilibre se doit d'être atteint et maintenu afin de garantir une anticoagulation efficace et sûre.

**Tableau 1. Principales propriétés pharmacocinétiques des AVK (38).**

	<b>Warfarine (COUMADINE®)</b>	<b>Fluindione (PREVISCAN®)</b>	<b>Acenocoumarol (SINTROM®)</b>
Mécanisme d'action	AntiVitamines K : blocage du cycle d'oxydoréduction de la vitamine K entraînant la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants inactifs (II, VII, IX, X)		
Structure chimique	Coumarinique	Indane dione	Coumarinique
Voie d'administration	orale	orale	orale
LPP %	95 %	95 %	95 %
Transporteur	Pgp	Pgp	Pgp
Demi-vie, h	35	30	8-10
Délai d'action, h	36-48	24-48	18-24
Métabolisme (CYP)	Hépatique (CYP2C9, 3A4, 1A2)	Hépatique (CYP3A4)	Hépatique (CYP3A4)
Élimination	Rénale : métabolites inactifs		
Posologie	Dose ajustée à la valeur de l'INR : valeur cible entre 2 et 3 sauf haut risque thromboembolique (FA valvulaire, prothèse mécanique : cible entre 3,5 et 4,5)		

*Abréviations : CYP : cytochrome P450, h : heure, INR : International Normalized Ratio, LPP :*

*Liaison aux Protéines Plasmatiques, Pgp : glycoprotéine P.*

- **Mécanisme d'action des AVK (37,39–41)**

Dans les années 1970, la découverte d'un nouvel acide aminé commun à toutes les vitamines K, l'acide gamma-carboxyglutamique (Gla), a permis de comprendre leur mécanisme d'action.

La vitamine K est principalement impliquée dans la gamma-carboxylation des protéines vitamine K dépendantes, appelées protéines Gla. Les facteurs de la coagulation dits « vitamine K dépendants » (II, VII, IX et X) ainsi que les protéines C et S en font partie. La vitamine K sous forme réduite (vitamine KH<sub>2</sub> ou hydroquinone) sert de cofacteur pour la gamma-carboxylase (**Figure 6**). Elle donne à l'enzyme une paire d'électrons pour lui permettre de carboxyler les protéines Gla en modifiant les résidus glutamate (Glu) en résidus gamma-carboxyglutamate (Gla). La vitamine K sous forme oxydée (époxyde) est ensuite recyclée en hydroquinone (vitamine KH<sub>2</sub>), réduite par la Vitamine K OxydoRéductase (VKOR) à l'aide de NADH réduit (Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduit).

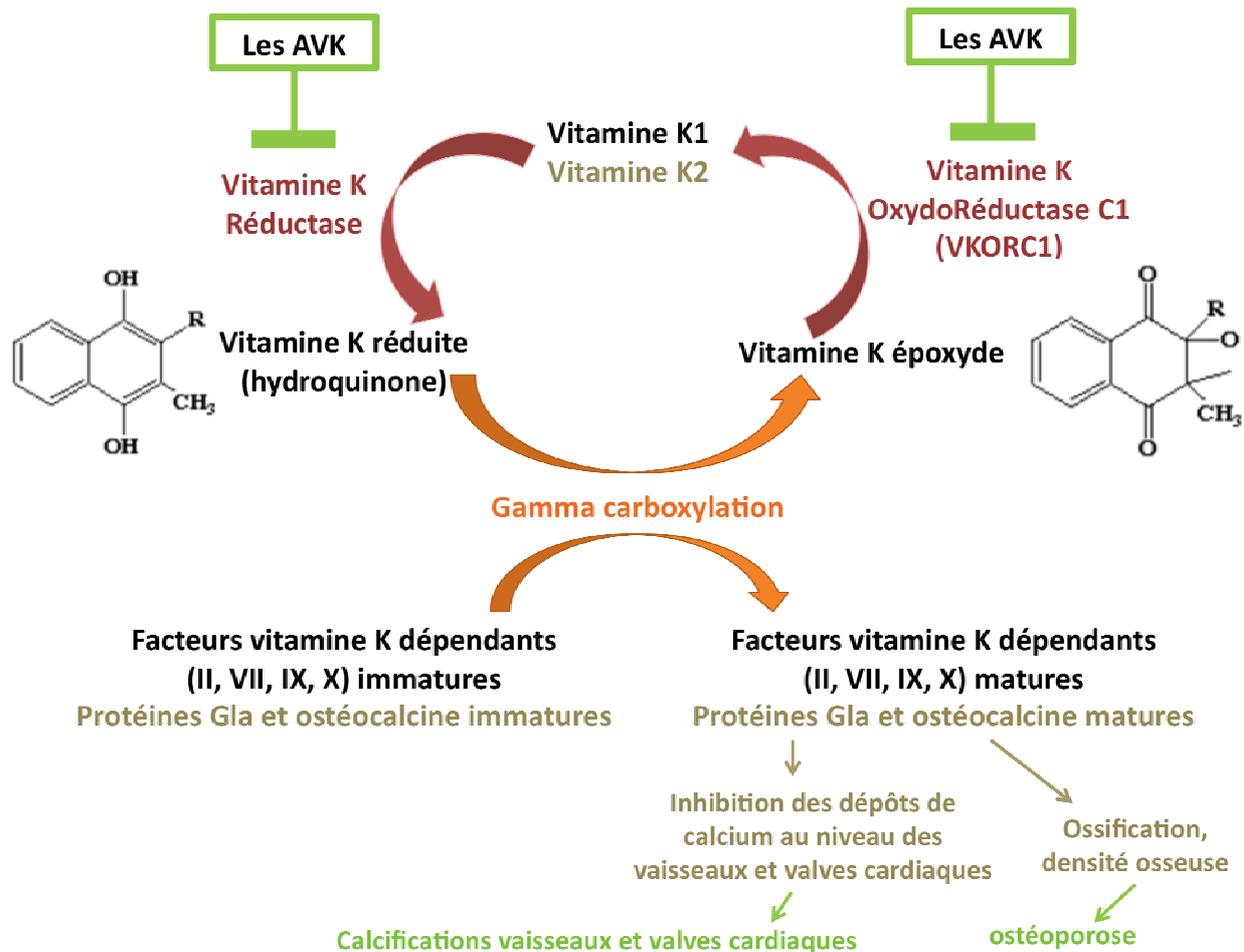


Figure 6. Mécanisme d'action des AVK.

Les AVK bloquent le cycle d'oxydoréduction de la vitamine K en inhibant de façon compétitive la VKOR, enzyme recyclant la vitamine K réduite. La vitamine K reste sous forme oxydée et ne peut plus servir de cofacteur pour la gamma-carboxylation. Les précurseurs des facteurs II, VII, IX et X, non carboxylés, sont inactifs. Les protéines C et S ne sont pas fonctionnelles pour la même raison. L'effet pharmacologique des AVK sur la coagulation n'est effectif qu'après synthèse de nouveaux facteurs et décroissance des facteurs actifs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X). C'est pourquoi les AVK ont un délai d'action pouvant aller jusqu'à 4 jours.

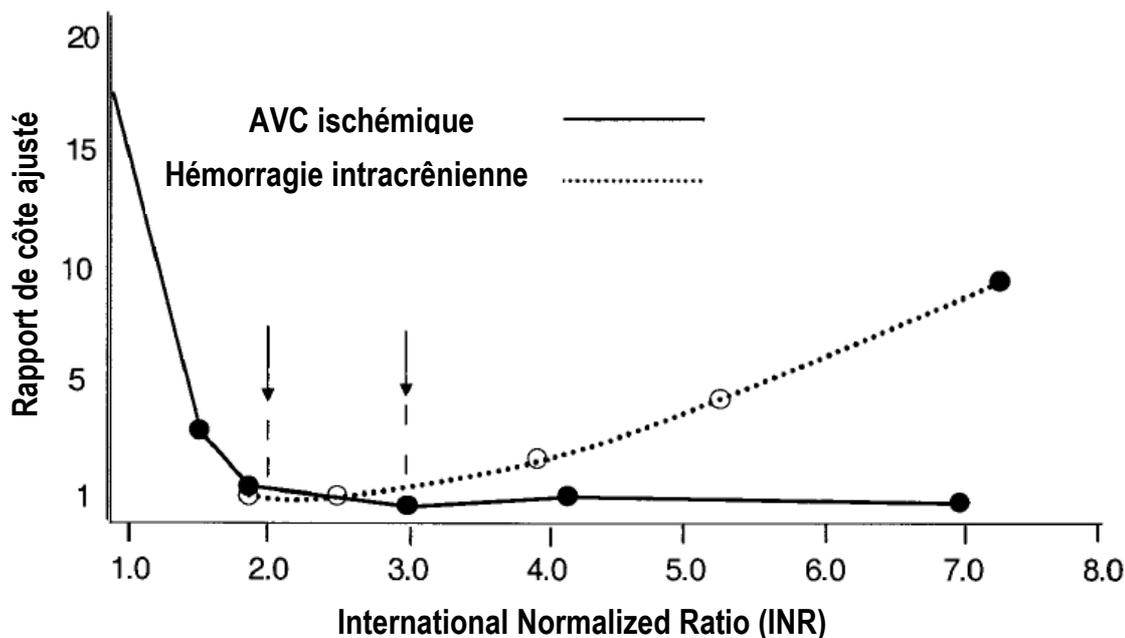
Il existe 2 vitamines K. La vitamine K1 (phylloquinone), d'origine végétale, est nécessaire à la maturation des facteurs de la coagulation. Les ménaquinones sont un groupe de vitamines K regroupées sous le nom de vitamine K2. Elles sont d'origine microbienne et permettent la synthèse de protéines matures : l'ostéocalcine et les protéines Gla matricielles. Les protéines Gla de la matrice empêchent le dépôt du calcium au niveau des vaisseaux et des valves cardiaques. L'ostéocalcine, quant à elle, est mise en jeu dans l'ossification et la densité

osseuse. Ainsi, l'utilisation au long cours d'AVK expose à un risque d'ostéoporose et de calcification des vaisseaux et des valves cardiaques (40). Selon Atkins et al., la vitamine K2 favoriserait la transition ostéoblaste/ostéocyte tout en diminuant le potentiel ostéoclastogène de ces cellules.

- **Surveillance biologique des AVK (36)**

Les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ils sont contraignants en pratique clinique. Ils nécessitent l'adaptation de la dose par la mesure d'un des temps de la coagulation, le temps de Quick (ou Temps de Prothrombine TP). Le résultat est normalisé en fonction des réactifs utilisés (sensibilité des thromboplastines) et exprimé en *International Normalized Ratio* (INR). Chez un sujet normal, en dehors de tout traitement par AVK, l'INR est de 1. Pour la majorité des patients traités par AVK, l'INR doit être compris entre 2 et 3, avec une valeur cible de 2,5. L'INR augmente avec la dose d'AVK. Ainsi, la posologie du médicament sera modifiée en fonction des valeurs de l'INR, pour toujours rester dans cette fourchette. Un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et un INR supérieur à 3 est le signe d'un excès d'anticoagulation. Dans certains cas (FA valvulaire, prothèse valvulaire mécanique), la fourchette cible de l'INR peut être fixée entre 3,5 et 4,5 en raison du risque thromboembolique élevé.

L'équilibre de l'INR est capital pour permettre une anticoagulation efficace et sûre : un INR inférieur à 2 expose le patient au risque thromboembolique et un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique. En effet, le risque hémorragique augmente de façon exponentielle au-dessus de 3 (**Figure 7**).



*Figure 7. Rapports de côtes ajustés pour les AVC ischémiques et les hémorragies intracrâniennes en fonction de l'intensité de l'anticoagulation dans les essais cliniques chez des patients porteurs de FA sous AVK, à partir des données de Hylek et al. (30).*

L'AVK est instauré après exclusion de tout trouble de l'hémostase (hémophilie, maladie de Willebrand, ...) qui pourrait contre-indiquer l'utilisation du médicament en raison d'un risque hémorragique trop élevé.

L'efficacité des AVK n'est pas immédiate, puisque ces médicaments agissent au niveau de la synthèse des facteurs de la coagulation. Le temps de produire de nouveaux facteurs, la protection contre le risque thromboembolique est assurée par un anticoagulant par voie injectable : l'héparine. Celle-ci doit être maintenue à posologie efficace jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique recherchée durant 2 jours consécutifs.

Le premier contrôle de l'INR a lieu après la 3<sup>e</sup> prise d'AVK pour détecter une éventuelle hypersensibilité individuelle : un INR d'ores et déjà supérieur à 2 devra faire diminuer la posologie. Le deuxième contrôle permet d'évaluer l'efficacité du médicament (dans les 3 à 6 jours suivant le premier contrôle). Par la suite, des contrôles sont réalisés 1 à 2 fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec un espacement progressif sans jamais dépasser un intervalle d'un mois. Plusieurs semaines sont parfois nécessaires pour obtenir l'équilibre de l'INR, surtout avec les médicaments à demi-vie longue (warfarine). A chaque changement de posologie, le cycle recommence (3 jours, 2 puis 1 fois par semaine,

tous les 15 jours, tous les mois). Il en est de même lors de toute modification de la situation clinique (insuffisance hépatique, rénale, ...) ou d'un médicament concomitant (introduction ou arrêt) afin d'éviter les conséquences d'une éventuelle interaction.

En cas d'oubli d'une dose, la prise peut se faire jusqu'à 8 heures après l'heure d'administration initialement prévue. Au-delà de 8 heures, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée. En revanche, il est important qu'il note l'oubli dans son carnet de suivi et le signale lors de la prochaine mesure de l'INR.

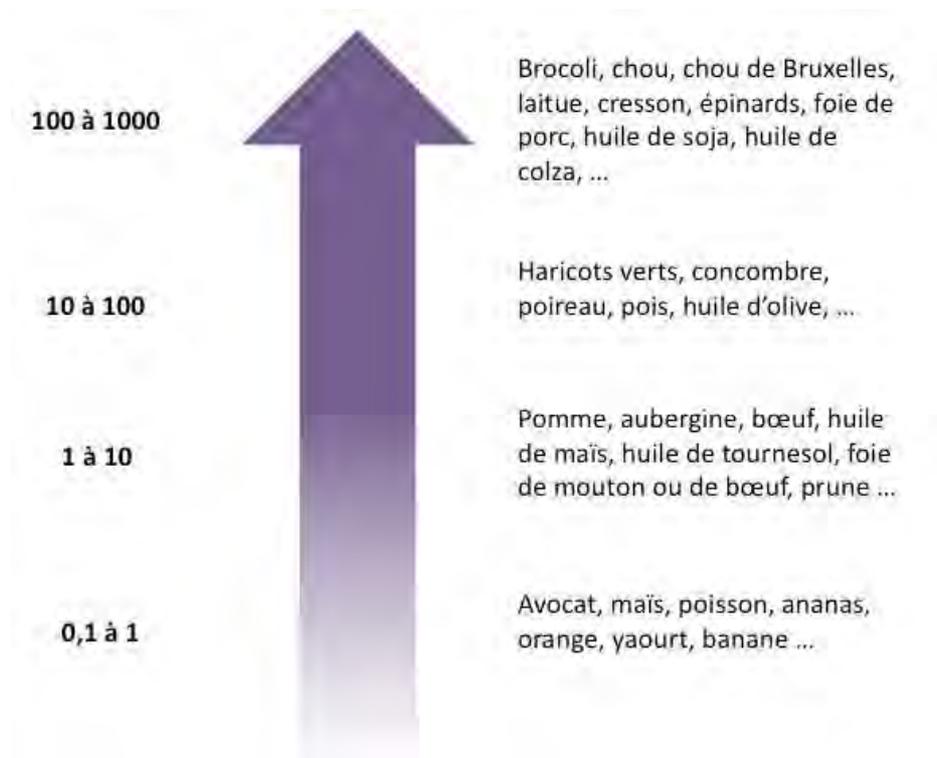
Les symptômes retrouvés en cas de surdosage en AVK sont des hémorragies d'intensités très diverses, allant de l'ecchymose ou l'épistaxis à l'hémorragie mortelle. Un antidote est disponible : il s'agit de la vitamine K. La posologie utilisée et les modalités d'administration dépendent de l'importance du surdosage et de la valeur de l'INR (42). Une hémorragie non grave (ou un surdosage asymptomatique) nécessitera l'administration de vitamine K par voie orale si l'INR est supérieur ou égal à 6 (ou bien tout simplement de sauter une prise d'AVK). En cas d'hémorragie grave, la vitamine K (reçue par voie orale ou intraveineuse) est associée à l'administration en urgence de facteurs de la coagulation (concentrés de complexes prothrombiniques CCP ou PPSB), quelle que soit la valeur de l'INR. Le recours à la transfusion de culots globulaires est possible si nécessaire.

- **Interactions avec les AVK (43)**

#### *Interactions avec l'alimentation*

La vitamine K est indispensable à la synthèse de certains facteurs de la coagulation. L'apport journalier en vitamine K issu de l'alimentation est d'environ 55 µg/j pour les femmes et 70 µg/j pour les hommes. La moitié de la vitamine K que nous assimilons est produite par les bactéries du colon. L'autre moitié est issue de l'alimentation. Ainsi, l'apport en vitamine K peut modifier la production de ces facteurs et l'action des antivitamines K. Les aliments les plus riches en vitamine K1 sont les crucifères et les légumes verts, suivis par les huiles végétales puis les pois, haricots, tomates et carottes. La vitamine K2 est en partie produite par les bactéries du côlon (peu absorbée) et aussi retrouvée dans les aliments d'origine animale (viande, vitellus de l'œuf, beurre, fromages) et les germes de soja. Il ne s'agit pas de supprimer les aliments riches en vitamine K, mais de conserver des apports relativement constants afin de ne pas déséquilibrer l'INR. Le patient doit par conséquent

savoir distinguer, parmi les aliments qu'il consomme, ceux qui sont riches en vitamine K (**figure 8**), afin d'équilibrer ses apports sur la semaine.



**Figure 8. Apports en vitamine K issus de l'alimentation.**

Indépendamment des apports en vitamine K, certains aliments peuvent être responsables d'interactions pharmacocinétiques avec les AVK, en interférant avec leur métabolisme hépatique : par exemple, le jus de pamplemousse, inhibe le CYP3A4 et risque donc d'augmenter la concentration sanguine de l'AVK en diminuant sa dégradation. Là encore, il ne s'agit pas d'interdire le jus de pamplemousse au patient mais de conserver un équilibre. Ainsi, si un patient habitué à boire un jus de pamplemousse tous les matins arrête brusquement, la quantité d'AVK métabolisée va être plus importante avec un risque de sous-dosage. Si un patient ne buvant jamais de jus de pamplemousse en consomme brusquement des quantités importantes régulièrement, il risque un surdosage objectivé par une augmentation de l'INR.

Au contraire, le millepertuis (*Hypericum perforatum*, St John's Wort) est un inducteur du CYP3A4. Il peut diminuer l'efficacité des AVK en augmentant leur métabolisme hépatique. Après l'introduction du médicament, l'induction peut mettre du temps à se mettre en place et elle peut perdurer quelques temps après l'arrêt du millepertuis. Il faut donc tenir

compte de ce délai pour apprécier l'influence de cette interaction sur les modifications de l'INR.

Par ailleurs, l'alcool éthylique aurait un effet variable sur la warfarine. Une consommation modérée d'alcool chez un patient ayant une fonction hépatique normale ne pose généralement pas de problème. En revanche, une baisse de l'effet anticoagulant peut être observée en cas de consommation élevée régulière, en raison de l'effet inducteur enzymatique de l'alcool. Au contraire, une augmentation de l'effet de la warfarine peut être observée en cas d'intoxication alcoolique aiguë ainsi qu'en cas d'atteinte hépatique liée à l'alcool. Cette augmentation du risque hémorragique s'explique par une diminution du métabolisme de la warfarine (par saturation des enzymes) et une moindre capacité de synthèse des facteurs de la coagulation.

Enfin, certaines plantes telles que l'ail, le ginkgo biloba, le sabal (palmier de Floride), le ginseng ou la canneberge, augmenteraient le risque hémorragique (44). Si ce type d'interaction a rarement des répercussions cliniques, leur méconnaissance et l'accès libre à ce type de produit, même en dehors du circuit des pharmacies, justifient l'attention toute particulière qui devrait leur être portée. Il convient bien évidemment d'informer le patient sur ce type d'interaction.

### *Interactions médicamenteuses*

Outre le cas de certains aliments, les AVK interagissent également avec de nombreux médicaments, ce qui peut être la raison d'un déséquilibre de l'INR.

Le premier type d'interactions médicamenteuses retrouvé est d'ordre pharmacocinétique. En effet, les AVK sont substrats de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, enzyme métabolisant de nombreux médicaments disponibles sur le marché. Par conséquent, la concentration plasmatique de l'AVK peut être modifiée si un inhibiteur ou un inducteur enzymatique est associé au médicament (**Annexe 1**). Ainsi, tout inhibiteur de ce cytochrome (amiodarone, quinidine, ritonavir, ticagrelor, clarithromycine,...) diminue le métabolisme de l'AVK et augmente le risque hémorragique. Lors de l'arrêt de l'inhibiteur, il faut tenir compte de sa demi-vie d'élimination plasmatique pour apprécier les conséquences sur l'INR qui peuvent se manifester plus ou moins tardivement. Ainsi, l'utilisation d'un médicament comme l'amiodarone, à demi-vie longue (20 à 100 jours), justifie une surveillance particulière de l'INR pendant plusieurs mois suivant l'introduction ou l'arrêt de l'amiodarone. Certains inhibiteurs enzymatiques sont fréquemment utilisés chez les patients sous anticoagulants comme certains anti-arythmiques (amiodarone, dronedarone, diltiazem,

vérapamil) ou le ticagrelor. Des macrolides (clarithromycine, érythromycine), des antifongiques azolés (dont le fluconazole et l'itraconazole), des antirétroviraux (ritonavir, nelfinavir, indinavir, ...), l'imatinib ou la cimétidine sont aussi des inhibiteurs du CYP3A4. Tout inducteur augmente au contraire la dégradation de l'AVK avec pour conséquence un sous-dosage et une mauvaise protection contre le risque thromboembolique. Les médicaments inducteurs fréquemment retrouvés sont la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine ou le millepertuis. L'effet est variable selon la puissance de l'inducteur. Il peut mettre deux à trois semaines à se développer complètement et le même délai après la dernière prise. Certains AVK, comme la warfarine, sont également métabolisés par le cytochrome P450 2C9. Ainsi, le polymorphisme génétique ou d'éventuels inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome peuvent être responsables d'une variabilité interindividuelle de l'efficacité ou de la sécurité du médicament. Par exemple, l'imatinib est inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 peut augmenter la valeur de l'INR ainsi que le risque de saignement.

Le second type d'interaction est d'ordre pharmacodynamique : certains médicaments exposent le patient à un risque hémorragique qui se cumule à celui des AVK. Les plus fréquents sont les AAP et les AINS.

Les associations avec les AAP sont déconseillées sauf indications particulières, en raison de l'augmentation du risque hémorragique. Lorsque l'utilisation des AAP est indispensable et qu'un anticoagulant est de rigueur, les AVK restent la classe pharmacologique de choix (45). C'est également le cas en cas d'utilisation des nouveaux AAP (prasugrel, ticagrelor), même si une attention particulière devra être portée au ticagrelor qui est inhibiteur du CYP3A4 (46,47). L'association ne pose pas de problème en cours de traitement puisque ces deux médicaments sont utilisés généralement au long cours. En revanche, si le ticagrelor venait à être arrêté, il serait nécessaire de mesurer plus fréquemment l'INR afin de s'assurer d'une couverture suffisante contre le risque thromboembolique.

En empêchant la synthèse de prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase, la plupart des AINS ont un effet antiagrégant plaquettaire et entraînent des lésions digestives susceptibles de saigner. L'hémorragie n'étant pas due à un surdosage en AVK mais à un cumul des effets des deux médicaments, les lésions sont susceptibles de saigner sans signe d'alerte préalable, même avec des valeurs de l'INR dans la fourchette thérapeutique. Les formes topiques ne protègent pas le patient des effets indésirables des AINS, puisque l'absorption du médicament par voie percutanée n'est pas négligeable. Cette toxicité digestive est plus ou moins importante selon le médicament mais elle existe pour tous les AINS. Les patients doivent éviter de les associer aux AVK et leur préférer un antalgique avec un moindre

risque d'interaction tel que le paracétamol ou la codéine selon l'intensité de la douleur. L'information du patient sur cette interaction avec les AINS est essentielle car l'aspirine et l'ibuprofène sont des médicaments très fréquemment consommés et disponibles sans ordonnance.

Certains antibiotiques pourraient modifier l'absorption de la AVK ou la production de vitamine K par modification de la flore intestinale et ainsi augmenter le risque hémorragique du patient. De même, l'acide valproïque (par diminution du fibrinogène, allongement du TS, thrombopénie ou effet AAP), les hypolipémiants (ezetimibe, fibrates, statines) ainsi que certains cytotoxiques (responsables de thrombopénie) ou antidépresseurs (IRS, provoquant des troubles d'agrégation plaquettaire) peuvent également augmenter le risque hémorragique du patient.

D'autres médicaments interagissent avec les AVK : l'allopurinol, la cimétidine, le cisapride, l'oméprazole, la colchicine, le disulfirame, l'orlistat, le piracetam, la sibutramine,...

Enfin, certains médicaments augmentent le risque thromboembolique. On retrouve par exemple les contraceptifs hormonaux et l'hormonothérapie substitutive de la ménopause, certains anti-œstrogènes (raloxifène, tamoxifène), les inhibiteurs de l'aromatase (exemestane, letrozole, anastrozole) certains cytotoxiques (thalidomide, lenalidomide), les epoétines, les neuroleptiques, certains immunosuppresseurs (sirolimus, everolimus), les coxibs et certains autres AINS ou encore les immunoglobulines par voie IV. Il est préférable de les éviter chez ces patients déjà à risque thromboembolique en raison de la FA.

Certaines associations sont formellement contre-indiquées avec les AVK : le miconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4 (même en gel buccal), la phénylbutazone, qui augmente l'INR, et les salicylés à forte dose, dont le risque hémorragique se cumule à celui de l'AVK.

De façon générale, il est important de tenir compte de ces interactions lors de la prescription de tout médicament chez un patient sous AVK, ainsi que lors de la délivrance de médicaments, particulièrement en cas d'automédication.

- **Effets indésirables des AVK**

Le profil d'effets indésirables des AVK n'est pas idéal : les hémorragies sous AVK sont au 1<sup>er</sup> rang des accidents iatrogènes et leur prévention est un enjeu de Santé Publique. Les hémorragies sont les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec les

anticoagulants et peuvent s'avérer graves. Afin de minimiser le risque, le respect des recommandations est essentiel.

Chaque année, 5000 à 6000 accidents mortels sont liés aux hémorragies sous AVK (36). Malgré les recommandations, les AVK représentent toujours la 1<sup>e</sup> cause d'hospitalisation pour accident iatrogène. Avec le vieillissement de la population, la prise d'anticoagulants concerne de plus en plus de patients et il convient de tout faire pour éviter de tels effets indésirables. Les enquêtes ENEIS 1 et 2 (48) ont mis en évidence que les anticoagulants, principalement représentés par les AVK, sont au 1<sup>er</sup> rang des médicaments les plus responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des effets indésirables médicamenteux – EIM – graves). En 2007, l'étude EMIR (49) a montré que les AVK sont la classe pharmacologique responsable de la plus forte incidence d'hospitalisations pour EIM (12,3 %). Le risque d'hémorragie majeure est environ doublé avec les AVK par rapport à l'aspirine (31,50), même si certaines études rapportent un risque identique (51). Si l'on compare les AVK au placebo, le risque d'hémorragie majeure extra-cérébrale augmente de 0,3 % par an (50) et celui d'hémorragie intracrânienne, responsable de 90 % des décès par hémorragie chez les patients porteurs de FA anticoagulés (52), est doublé (53,54).

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque hémorragique dû aux AVK. Tout d'abord, l'incidence des hémorragies fatales liées aux AVK augmente avec l'âge. Elle est de 0,75 % par an chez les moins de 50 ans et de 3,38 % par an chez les plus de 80 ans (RR = 4,6 IC95% [1,2-18,1]) (55). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les personnes âgées sont plus sensibles aux AVK que les plus jeunes : leur INR serait plus élevé pour les mêmes doses d'AVK (56–58). Il est donc important de réaliser des contrôles de l'INR plus fréquemment chez ces patients. D'autre part, il semblerait que le risque hémorragique soit plus important dans les trois mois suivant l'introduction des AVK, le temps de faire le relais héparinique afin d'équilibrer l'INR et d'ajuster la posologie (57–59). Par ailleurs, les hémorragies sont favorisées par la présence de lésions sous-jacentes susceptibles de saigner (cancers digestifs, ulcère gastro-duodéal) et certaines associations médicamenteuses (AAP, inhibiteurs du CYP450 3A4, substrats de la PgP).

Afin de prévenir les complications hémorragiques d'un traitement par AVK, il convient de prendre plusieurs précautions. Tout d'abord, l'INR doit être mesuré fréquemment et ses résultats doivent être transmis et lus par le médecin afin d'adapter la posologie du médicament si nécessaire. De plus, le patient doit éviter de modifier de façon trop importante son régime alimentaire pour limiter les variations d'apport en vitamine K. Par ailleurs, il faudra rester vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses à chaque prescription d'un

nouveau médicament concomitant, ainsi qu'en cas d'automédication. Pour toutes ces raisons, l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage tient une place capitale dans la prévention des hémorragies sous AVK (60).

La vitamine K est nécessaire à la synthèse de l'ostéocalcine et des protéines Gla qui jouent un rôle dans le métabolisme osseux (40). En inhibant la synthèse des protéines Gla, les AVK peuvent être responsables de calcifications valvulaires, coronaires et aortiques en cas de traitement au long cours. De plus, l'inhibition de la synthèse d'ostéocalcine provoque une diminution de la densité osseuse pouvant évoluer vers l'ostéoporose et se compliquer de fractures (41,61,62).

La fluindione peut être responsable d'effets indésirables immunoallergiques parfois graves (63). DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est un acronyme utilisé pour décrire un syndrome qui regroupe un ensemble de symptômes touchant de nombreux organes et dont l'issue peut se révéler fatale. La fluindione en est une cause relativement fréquente : elle est à l'origine de près de 17 % de l'ensemble des notifications de DRESS et de 80 % des DRESS sous AVK (63–66). Lors d'une étude menée sur la Banque Nationale de Pharmacovigilance, Daveluy et al. (65) ont analysé les notifications de DRESS sous fluindione de 2000 à 2009. Dans 26 notifications sur les 36 analysées, la fluindione était le seul médicament suspect. Des tests de sensibilité cutanée avaient été effectués chez 10 patients et étaient positifs pour la fluindione chez 9 d'entre eux. Quelques cas d'atteinte hépatique sous fluindione ont également été rapportés, associés ou non à une atteinte rénale et une hyperéosinophilie (67–70). Enfin, dans de rares cas, la fluindione peut provoquer les néphropathies tubulo-interstitielles immuno-allergiques (63,71,72). Certains patients présentent des signes associés pouvant évoquer un DRESS avec hyperéosinophilie, fièvre, microalbuminurie, hématurie microscopique et insuffisance rénale. L'arrêt de l'anticoagulant et l'administration de corticoïdes permettent en général de rétablir une fonction rénale normale. Malgré ces EIM potentiellement graves, la fluindione reste l'AVK le plus prescrit en France.

- **Contre-indications aux AVK**

En cas d'impossibilité de surveillance du traitement ou de risque hémorragique trop élevé a priori (AVC récent, lésions susceptibles de saigner par exemple), les AVK sont contre-indiqués en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable.

D'autre part, ces médicaments sont métabolisés par le foie et éliminés par le rein. Ils sont par conséquent contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère et l'insuffisant hépatique sévère en raison d'un risque d'hémorragie par accumulation du médicament. Le risque de saignement est d'autant plus important chez l'insuffisant hépatique sévère en raison d'une synthèse insuffisante de facteurs de la coagulation.

Enfin, les AVK passent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel. Ils exposent l'enfant à un risque malformatif au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et à un risque hémorragique au 3<sup>e</sup> trimestre. Ces médicaments sont donc contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. L'héparine, trop volumineuse pour passer la barrière placentaire, leur est alors préférée.

### 3.2.2. Les AVK dans la Fibrillation Atriale

- **Efficacité des AVK sur le risque thromboembolique dans la FA**

Les AVK ont montré une diminution de la morbi-mortalité en prévenant des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire (11,30,53,73). Les résultats de méta-analyses d'essais cliniques montrent que la warfarine dose-ajustée permet de prévenir efficacement le risque d'AVC, qu'il soit ischémique ou hémorragique (RR 0,39 IC95% [0,29-0,53]), en prévention primaire comme secondaire (**Figure 9**). Autrement dit, un AVC est évité pour 32 patients à risque traités par warfarine.

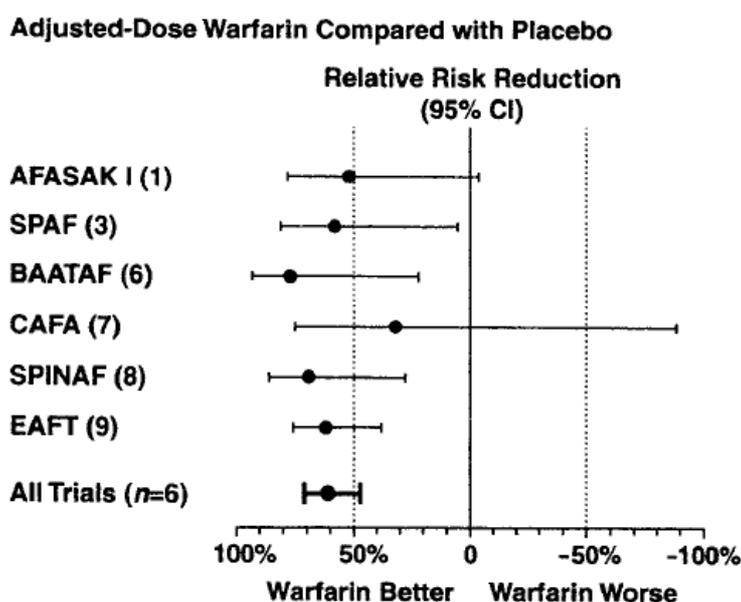


Figure 9. Comparaison de la warfarine dose-ajustée au placebo dans la prévention de l'AVC chez les patients porteurs de FA non valvulaire, à partir des données de Hart et al. (30).

Malgré leur efficacité, les AVK sont sous-prescrits : on estime que seul un malade sur deux éligible à une anticoagulation orale est traité et cette tendance s'accroît chez le patient âgé (74,75). Le taux de prescription d'anticoagulants oraux est estimé entre 28 et 64 % selon les études (75–78). En 2010, Oglivie et al. ont réalisé une revue systématique de la littérature sur la sous-utilisation des anticoagulants oraux dans la FA (79). Parmi les 29 études portant sur des patients souffrant de FA éligibles aux anticoagulants, 25 faisaient état d'une sous-prescription avec plus de 30 % des patients non traités voire même plus de 40 % dans 21 d'entre eux. D'après une étude ambulatoire menée en Grande-Bretagne sur près de 5000 patients (80), les facteurs limitant la prescription d'AVK seraient l'âge > 75 ans, le risque de chute (20 %), l'hypertension artérielle non contrôlée (17 %), le manque de compliance (15 %) et un antécédent d'hémorragie digestive ou urinaire dans les 6 mois (3 %). D'autres facteurs sont parfois évoqués, tels que le lieu de prescription (75,76), le type de FA avec moins de prescription en cas de FA paroxystique (77,81) ou la barrière de la langue (76).

L'âge avancé est un facteur limitant la prescription retrouvé dans de nombreuses études en Europe et dans le monde (53,75,76,82,83). En effet seuls 30 % des patients âgés de plus de 75 ans atteints de FA seraient anticoagulés, alors que 75 % d'entre eux n'ont pas de contre-indication à ces médicaments. Pourtant, le bénéfice des AVK est supérieur au risque chez les patients porteurs de FA, même après 75 ans. En effet, si le risque hémorragique augmente avec l'âge, il en est de même pour le risque thromboembolique et la résultante est en faveur des AVK (84–86). D'autres facteurs majeurs limitant la prescription des anticoagulants sont le risque hémorragique et le risque de chute (78). En 2006, Choudhry et al. ont montré que les médecins avaient tendance à moins prescrire les AVK de façon générale si un de leurs patients avait présenté un effet indésirable hémorragique sous AVK. En revanche, en cas d'AVC, les habitudes de prescription ne changent pas : la warfarine n'est pas davantage prescrite (87). La méta-analyse de Garwood et al. sur l'utilisation des anticoagulants dans la FA chez les patients âgés à risque de chute a montré que l'utilisation de warfarine est préférable à l'aspirine ou à l'abstention thérapeutique même chez ces patients (88). Si un tiers des plus de 65 ans chute au moins une fois par an, les chutes sous warfarine sont moins compliquées d'hémorragies que celles sous double antiagrégation plaquettaire ou même que celles chez les patients non traités (89). Selon Man-Son-Hing (90), il faudrait qu'un sujet fasse plus de 295 chutes par an pour que l'AVK ne soit plus le médicament de choix chez les plus de 75 ans. Ainsi, la prescription d'anticoagulant est difficilement évitable chez le patient âgé. Le bénéfice des AVK a été démontré y compris chez les patients de risque

hémorragique élevé (HASBLED  $\geq 3$ ) (**Figure 4**) (25). Le risque thromboembolique et le risque hémorragique augmentant tous les deux avec l'âge (86), il convient de limiter les complications hémorragiques en encourageant l'éducation thérapeutique du patient âgé sous anticoagulant.

Le terme « *effectiveness* » désigne l'efficacité en vie réelle d'un médicament. Elle est appréciée grâce à des études pharmaco-épidémiologiques menées après l'obtention de l'AMM et la mise sur le marché du médicament. Il est à distinguer de l'« *efficacy* » qui est l'efficacité propre (brute) du médicament, telle qu'évaluée dans les essais cliniques. Le respect des conditions nécessaires pour démontrer l'« *efficacy* » du médicament imposent une sélection rigoureuse des patients des essais cliniques et les rendent souvent peu représentatifs des conditions de vie réelle. Pour les anticoagulants par exemple, les plus grands essais cliniques sont menés sur 10 000 ou 20 000 patients recrutés au niveau mondial alors que les patients susceptibles d'utiliser le médicament sont, pour la seule France, plus de 500 000. La mesure de l'« *efficacy* » est indispensable au développement du médicament mais seule l'« *effectiveness* » permet de démontrer son efficacité en conditions de vie réelle, dans la population de patients réellement exposés au médicament.

En 1999, Caro et al. (91), ont mené une étude observationnelle sur 221 patients provenant d'un hôpital local et d'un hôpital universitaire canadiens. Malgré une population de patients plus âgée et plus fragile que celle des essais cliniques, les résultats suivaient la même tendance : la warfarine était associée à une diminution du risque d'AVC (RR 0,34 IC95% [0,12-0,99] et une augmentation du risque de saignement (1,79 [1,07-3,00]) par rapport aux patients non anticoagulés.

Les AVK ont donc démontré à la fois leur « *efficacy* » et leur « *effectiveness* » dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA.

- **Education thérapeutique du patient sous AVK**

Des programmes d'éducation thérapeutique permettent au patient traité par AVK d'être informé sur sa maladie et son médicament. La Clinique des AntiCoagulants du CHU de Toulouse a été l'une des premières à permettre une meilleure prise en charge du patient sous anticoagulants. Lors de l'initiation d'un AVK au CHU de Toulouse, la Clinique des AntiCoagulants est informée et prend en charge le patient le temps d'équilibrer l'INR et de lui apprendre à gérer sa maladie. Un carnet de suivi lui est remis afin de suivre correctement

l'évolution de l'INR sur plusieurs mois et de lui rappeler les précautions et informations essentielles relatives à la prise de l'AVK (92).

Le patient est porteur d'une carte indiquant qu'il est traité par anticoagulant avec le nom du médicament en question ainsi qu'une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence. Il doit toujours la conserver sur lui afin d'informer les professionnels de santé en cas de besoin urgent (accident, nécessité de transfusion ou d'intervention en urgence, ...).

Les AVK sont des médicaments d'utilisation contraignante et il est capital que le patient ait conscience de l'importance des modalités de suivi afin de garantir une anticoagulation efficace et sûre. Il doit connaître les valeurs cibles de l'INR ainsi que les modalités et la fréquence à laquelle doivent être réalisés les dosages. Si le patient souhaite se procurer un dispositif d'auto-surveillance de l'INR, il est primordial qu'il apprenne à s'en servir, à réaliser les dosages à la bonne fréquence et à interpréter les valeurs du boîtier. L'utilisation de cet outil ne doit pas dissuader le patient de s'adresser à un médecin. Le patient doit connaître la posologie de son médicament (dose, rythme des prises) ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise. La compréhension de la maladie, de ses complications et du bénéfice de l'anticoagulant garantissent une meilleure observance. Pour limiter au maximum la gravité des complications hémorragiques éventuelles, il est important que le patient sache prévenir ce risque hémorragique, connaisse les signes évocateurs d'un saignement et la conduite à tenir en cas d'hémorragie. L'éducation thérapeutique est l'occasion de fournir ces informations au patient et d'être sûr qu'il les ait correctement assimilées.

Il est par ailleurs essentiel de sensibiliser le patient aux interactions médicamenteuses possibles avec les AVK et notamment les médicaments contre-indiqués. Le patient doit comprendre qu'il est important de signaler au professionnel de santé qu'il prend des AVK et que le médecin ou le pharmacien devra en tenir compte lors de la prescription ou la délivrance de médicaments. Une attention toute particulière doit être portée aux médicaments disponibles sans ordonnance, puisque certains d'entre eux peuvent interagir avec les AVK et augmenter le risque hémorragique (les AINS notamment). Les interactions avec l'alimentation doivent aussi être abordées. Il est important que le patient comprenne qu'il n'est pas nécessaire d'interdire totalement les aliments riches en vitamine K : l'objectif est de conserver un équilibre de l'INR. Pour cela, les apports en vitamine K doivent être le plus constants

possible, ce qui implique de connaître approximativement la teneur des différents aliments en vitamine K, afin d'équilibrer les apports sur une semaine.

L'éducation thérapeutique est un élément primordial de la prise en charge du patient sous AVK. Il ne s'agit pas de transformer le patient en médecin ou en pharmacien en quelques séances, mais de lui apprendre à gérer sa maladie au quotidien pour être le plus autonome possible. En relais de ce programme, le patient a l'occasion de s'entretenir avec son médecin traitant lors de chaque renouvellement de prescription à propos de sa maladie et de son suivi. Il dispose également chaque année d'au moins deux entretiens personnalisés avec son pharmacien, afin de consolider ses connaissances sur le médicament et de poser toutes les questions qu'il souhaite. Ces actions sont coordonnées au niveau pharmaceutique par le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la PHARMacie Française (CESPHARM, au sein de l'Ordre National des Pharmaciens), chargé d'aider les pharmaciens à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention (93).

- **Perspectives pour un meilleur usage des AVK**

Certains facteurs génétiques peuvent être responsables d'une variabilité interindividuelle de l'efficacité de la warfarine. Il s'agit des variants du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et de la vitamine K epoxyde réductase complexe sous unité 1 (VKORC1 C1173T et VKORC1 1639G/A). Le cytochrome P450 2C9 est la principale enzyme métabolisant la warfarine et son polymorphisme contribue à la variabilité de la réponse au médicament. La présence des variants CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 se traduit par une sensibilité particulière à la warfarine avec une dose efficace inférieure à celle d'un patient de génotype sauvage et donc un risque de surdosage. VKORC1 est la cible de la warfarine : il s'agit de l'enzyme qui réduit la vitamine K. La présence du variant VKORC1 1639G/A est le signe d'une hypersensibilité à l'efficacité de la warfarine par rapport au génotype sauvage, alors que d'autres mutations peuvent entraîner des résistances. Enfin, les données récentes s'intéressent au cytochrome P450 4F2, une autre enzyme métabolisant la warfarine, dont le polymorphisme génétique pourrait également contribuer à la variabilité interindividuelle d'efficacité de la warfarine (94,95). Ainsi, une stratégie de prédiction de la dose efficace de warfarine basée sur un dépistage génétique a été envisagée. Ceci permettrait de cibler plus rapidement la dose d'équilibre à atteindre et donc d'obtenir une anticoagulation efficace plus précocément chez le patient.

Depuis 2007, des appareils d'automesure de l'INR sont disponibles (COAGUCHECK<sup>®</sup>, INRATIO<sup>®</sup>). Ils ont été développés sur le même principe que les lecteurs de glycémie pour les diabétiques et permettent au patient de surveiller son INR à domicile. En revanche, ces appareils ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie (sauf en pédiatrie). Leur prix est fixé à 790 € pour l'appareil, et 120 € pour le coffret de 24 bandelettes (soit 5 € par bandelette). Le non remboursement de ces dispositifs peut être un frein à leur distribution et leur utilisation chez les patients sous AVK. Pourtant, ils pourraient aussi constituer une solution beaucoup plus pratique pour le patient, qui considère souvent la surveillance de l'INR comme contraignante. Il est toutefois important de rappeler que ce type d'appareil ne doit être proposé qu'à des patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique, capables de gérer leur maladie au quotidien, et qu'il ne les dispense pas du suivi médical rapproché.

Les comprimés de PREVISCAN<sup>®</sup>, quadri-sécables en forme de trèfle, ont été fréquemment confondus avec d'autres spécialités de forme similaire comme le lisinopril (96). Afin de limiter les erreurs médicamenteuses, le conditionnement de PREVISCAN<sup>®</sup> a été modifié (97). Depuis le 1<sup>er</sup> mars 2013, l'unique blister de 30 comprimés a été remplacé par deux blisters de 15 comprimés. Chaque comprimé est identifié grâce à l'inscription au regard de chaque alvéole du blister du nom de la spécialité, de la dénomination commune internationale et du dosage. D'autres mesures visant à améliorer les erreurs médicamenteuses avec PREVISCAN<sup>®</sup> sont en cours d'élaboration. Des confusions ont aussi été retrouvées entre PREVISCAN<sup>®</sup> et le complément alimentaire PRESERVISION<sup>®</sup> (98) : l'anticoagulant a parfois été délivré à la place du complément alimentaire (posologie usuelle 2-3 comprimés par jour), entraînant dans 5 cas des hémorragies nécessitant une hospitalisation avec transfusion sanguine chez un des patients.

- **Données de consommation et de coût des AVK**

En 2012, les anticoagulants oraux ont représenté un coût de 51 724 590 € pour l'Assurance Maladie, uniquement pour le remboursement des médicaments. Les AVK comptent pour 60 % de ces dépenses. Ils ne sont pas génériqués : les seules spécialités disponibles sont PREVISCAN<sup>®</sup> (fluindione) à 20 mg, COUMADINE<sup>®</sup> (warfarine) à 2, 5 ou 10 mg, SINTROM<sup>®</sup> et MINISINTROM<sup>®</sup> (acénocoumarol) respectivement à 4 et 1 mg (99).

En 2012, 6 406 743 boîtes de 30 comprimés de fluindione PREVISCAN<sup>®</sup> à 20 mg ont été remboursées par l'Assurance Maladie pour un coût de 22 762 612 €. En ce qui concerne les spécialités à base de warfarine COUMADINE<sup>®</sup>, 1 842 260 boîtes de 20 comprimés à 2 mg, 370 233 boîtes de 30 comprimés à 5 mg et 4 boîtes de 30 comprimés à 10 mg ont été

remboursés par l'Assurance Maladie, pour un coût de 6 281 238 €. Enfin, 464 224 boîtes de 30 comprimés de SINTROM® à 4 mg et 328 712 boîtes de 20 comprimés de MINI-SINTROM® à 1 mg ont été remboursées pour un coût de 1 844 521 €.

Au total en 2012, les AVK ont représenté un coût de 30 888 371 € pour l'Assurance Maladie, dont 74 % imputables à la fluindione. Contrairement aux NOAC, qui sont prescrits à posologie standardisée, la posologie des AVK dépend de la valeur de l'INR. Il est par conséquent plus difficile d'estimer le coût journalier du traitement pour le patient. En prenant comme base une posologie de 1 comprimé par jour, la fluindione revient à 0,12 € par jour, la warfarine de 0,10 à 0,20 € par jour et l'acénocoumarol à 0,09 € par jour.

### **3.3. Nouveaux Anticoagulants Oraux**

Au cours des dernières années, de nombreuses tentatives pour développer des anticoagulants à administration orale, plus faciles d'utilisation que les AVK se sont révélées infructueuses. Parmi eux, une héparine sodique par voie orale (100) ou le ximélagatran, premier inhibiteur direct de la thrombine, retiré du marché en 2006 en raison de sa toxicité hépatique (101).

Si les AVK ont longtemps été les seuls anticoagulants oraux disponibles, de nouveaux anticoagulants oraux ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en 2012 dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA. Il s'agit du dabigatran (PRADAXA®), inhibiteur direct de la thrombine (facteur II), et du rivaroxaban (XARELTO®), inhibiteur du facteur X activé (**Tableau 2**).

#### **3.3.1. Pharmacologie des NOAC**

- **Propriétés pharmacocinétiques des NOAC (Tableau 2)**

La biodisponibilité des « -xabans » leur permet d'être administrés par voie orale. Le dabigatran etexilate est un promédicament, transformé en dabigatran actif par des estérases et carboxy-estérases microsomales. Pour être correctement absorbé, le dabigatran doit être dans un environnement acide, de pH inférieur à 4. Les NOAC sont tous transportés par la glycoprotéine P, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Par ailleurs, le rivaroxaban est, comme de nombreux médicaments, métabolisé par le cytochrome P450 3A4.

**Tableau 2. Principales propriétés pharmacocinétiques des NOAC**

	<b>Dabigatran etexilate (RELY) (102,103)</b>	<b>Rivaroxaban (ROCKET-AF) (104)</b>	<b>Apixaban (ARISTOTLE) (105)</b>
Mécanisme d'action	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Voie d'administration	orale	orale	orale
Biodisponibilité, %	6	60-80	50
LPP %	35	> 90	87
Transporteur	Pgp	Pgp	Pgp
Demi-vie, h	12-17	5-13	9-14
Délai d'action, h (Cmax)	2	2-4	1-3
Métabolisme (CYP), %	0	32 (3A4, 2J2)	15 (3A4)
Élimination	80 % rénale	2/3 hépatique, 1/3 rénale	25 % rénale, 75 % fécale
Posologie	150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x 2/j
<i>Chez l'IR</i>	<i>110 mg x 2/j</i>	<i>15 mg x 1/j</i>	<i>2,5 mg x 2/j</i>

*Abréviations : LPP : Liaison aux Protéines Plasmatiques, Pgp : glycoprotéine P*

- **Mécanisme d'action des NOAC**

Les « -gatrans » sont des inhibiteurs directs du facteur II, la thrombine (**thrombin antagonists**). Le seul représentant de cette sous-classe est à l'heure actuelle le dabigatran (PRADAXA®). Son prédécesseur, le ximelagatran (EXANTA®), a été retiré du marché en 2006 pour toxicité hépatique majeure (101).

Les « -xabans » sont des inhibiteurs directs du facteur X activé (**Xa**). Le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®) sont les deux membres de cette sous-classe à détenir à l'heure actuelle l'AMM dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA. L'apixaban étant en cours de négociations pour la fixation du prix, le rivaroxaban est le seul disponible à ce jour. L'edoxaban (LIXIANA®) est encore en cours d'évaluation.

L'inhibition du facteur Xa empêche la formation de thrombine (facteur IIa) à partir de la prothrombine (facteur II) mais n'a aucun effet sur la thrombine déjà formée. De plus, le facteur Xa, en dehors d'un hypothétique effet proinflammatoire, n'est mis en jeu que dans les voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque). En revanche, la thrombine, elle, est un promoteur de la coagulation et a également un effet mitogène. Ainsi, si l'inhibition du facteur IIa s'arrête, un effet rebond est possible, avec une surproduction de thrombine. De plus, la thrombine ne sert pas uniquement à transformer le fibrinogène en fibrine mais potentialise

aussi la coagulation en activant les facteurs V, VIII, XI et XIII ainsi que l'agrégation plaquettaire par activation des récepteurs plaquettaires (PAR-1 et PAR-4). Ainsi, en théorie, l'inhibition du facteur Xa pourrait être plus sûre que celle de la thrombine (106), mais ces suppositions nécessitent d'être confirmées par une comparaison directe des deux classes médicamenteuses, laquelle comparaison est aujourd'hui inexistante (107).

- **Surveillance biologique des NOAC (108,109)**

A la différence des AVK, les NOAC ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) ni d'ajustement du dosage : la posologie est standardisée. Cependant, la fonction rénale doit être surveillée attentivement, notamment chez les patients fragilisés, avec une mesure de la clairance de la créatinine au moins une fois par an. En effet, aucun test biologique de routine susceptible de donner l'alerte en cas de surdosage n'est effectué. Or, les NOAC sont des médicaments à élimination rénale. Il est donc essentiel de s'assurer de la normalité du débit de filtration glomérulaire : une fonction rénale altérée entraînerait l'accumulation du médicament et l'augmentation du risque hémorragique (110). Ceci aurait davantage d'impact sur l'effet du dabigatran que sur celui des « -xabans » car la part du rein dans son élimination est plus importante (80 % pour le dabigatran contre 66 % pour le rivaroxaban et 25 % pour l'apixaban). Une attention toute particulière doit être portée aux patients à fonction rénale modérée ou limite, puisque celle-ci peut se détériorer d'un moment à l'autre à l'occasion d'une déshydratation, d'un surdosage en diurétique ou d'une décompensation aiguë de maladie chronique. Etant donnée l'absence de monitoring de routine avec les NOAC, la prudence est de rigueur. Il est par conséquent préférable de ne pas prescrire ces médicaments chez les insuffisants rénaux dont les valeurs de la clairance à la créatinine sont trop proches de 30 mL/minute.

Les NOAC ont une demi-vie relativement courte. Par conséquent, la compliance et l'adhérence sont primordiales avec ces médicaments puisqu'en cas d'oubli ne serait-ce que d'une prise, les patients ne seraient plus correctement protégés. En cas d'oubli, le comprimé oublié peut être pris jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran, le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban. Les NOAC sont efficaces quelques heures après la première dose. Le relais héparine/anticoagulant n'est donc plus nécessaire.

L'avantage majeur des NOAC réside dans leur grande facilité d'utilisation puisque ces médicaments sont utilisés à posologie standardisée et ne nécessitent pas de mesure de l'INR. En revanche, il est difficile d'apprécier l'efficacité de ces médicaments à l'aide de tests de l'hémostase de routine. Les NOAC modifient les valeurs des tests de la coagulation, mais

l'amplitude voire l'existence même de ces modifications peuvent varier en fonction du réactif utilisé pour le dosage. La combinaison de trois types de tests pourrait permettre d'estimer l'intensité de l'anticoagulation chez les patients traités par NOAC (111) : la concentration plasmatique en anticoagulant, des tests de la coagulation avec étalons spécifiques ou des tests standardisés permettant une estimation précise des doses de médicament, et enfin des tests non spécifiques de la coagulation pour obtenir des informations d'ordre qualitatif (présence ou absence du médicament, estimation grossière d'une concentration plutôt élevée ou basse). En revanche, aucun de ces tests ne permet un monitoring du médicament ou un ajustement posologique. Par ailleurs, la concentration sanguine en NOAC n'est pas forcément corrélée à l'efficacité (ou la sécurité) clinique.

Les « -xabans » (rivaroxaban et apixaban) augmenteraient le TP et le TTPa ainsi que l'activité anti-Xa. En revanche, les résultats pourraient varier selon le réactif utilisé et à l'inverse de l'INR, ne sont pas standardisés. Si un réactif suffisamment sensible est utilisé (NEOPLASTINE<sup>®</sup> par exemple), un TP normal signe une absence d'effet anticoagulant. Ceci signifie une protection insuffisante contre le risque thromboembolique si le patient est en cours de traitement, ou une absence d'effet résiduel si le médicament a été volontairement arrêté (surdosage, relais AVK, intervention nécessitant une fenêtre thérapeutique). Le dosage de l'activité anti-Xa fournit une mesure précise de l'effet anticoagulant des « -xabans ». C'est le test de la coagulation de choix pour ces médicaments (111,112).

Les « -gatrans » (dabigatran) augmenteraient le TTPa, le TT, le TT dilué (Hémoclot<sup>®</sup>), l'ECA ainsi que de façon moins systématique le TP. En l'absence d'autre cause d'augmentation, un TTPa élevé est un signe de présence du dabigatran. Si le TTPa est normal, il est peu probable que l'effet anticoagulant soit cliniquement significatif. Le TT est très sensible à la présence du dabigatran : un TT normal exclut la présence du médicament. Le test Hémoclot<sup>®</sup> est un TT dilué réalisé à l'aide d'un étalon interne pour le dabigatran. Ses résultats sont reproductibles et corrélés de façon linéaire à la concentration plasmatique du médicament. L'ECA est aussi très corrélé à la concentration de dabigatran mais reste un test réservé au secteur de la recherche. Le TP n'augmente pas systématiquement en présence de dabigatran et n'est donc pas un test fiable pour estimer l'effet anticoagulant de ce médicament. D'autres tests moins fréquemment réalisés en routine mais plus spécifiques sont modifiés par le dabigatran. Le PiCT<sup>®</sup> est un test sensible mais en présence de fortes concentrations de dabigatran (au-delà de 360 ng/mL), ses valeurs n'augmentent plus (113). Il n'est donc pas approprié pour mettre en évidence un surdosage chez des patients à risque de saignement. Ainsi, en routine, il est possible d'utiliser la combinaison TT et TTPa pour

estimer la concentration en dabigatran : un TTPa normal associé à un TT anormal suggère une concentration en dabigatran infra-thérapeutique alors que si les deux temps sont allongés, l'effet anticoagulant recherché est atteint. Par exemple, un patient présentant un AVC sous dabigatran devra être considéré anticoagulé si le TTPa est élevé et ne recevra pas de thrombolytique (114–116). Toutefois, l'Hémoclot<sup>®</sup> est plus sensible, reproductible, facile à utiliser et automatisable. Ces caractéristiques et son excellente corrélation linéaire à la concentration de dabigatran, quelle que soit la dose, en font le test de choix pour ce médicament (111–113).

L'expression du TP en INR n'est pas facultative chez un patient traité par NOAC : elle n'a aucun intérêt. En effet, la posologie des NOAC est standardisée : par exemple dans la FA, elle est de 150 mg deux fois par jour pour le dabigatran et de 20 mg une fois par jour pour le rivaroxaban. Parfois, en raison d'un risque hémorragique plus élevé, certains patients peuvent bénéficier d'une posologie réduite, avec là encore une dose standardisée : 110 mg deux fois par jour pour le dabigatran et 15 mg une fois par jour pour le rivaroxaban (110). Par exemple, en cas d'Insuffisance Rénale (IR) modérée à sévère (clairance de la créatinine entre 15 et 59 ml/min), la posologie de rivaroxaban est réduite de 20 mg à 15 mg une fois par jour. Pour le dabigatran, si le risque hémorragique est modéré, (âge 75-80 ans, IR modérée, gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien), la posologie peut être de 150 ou 110 mg deux fois par jour selon les facteurs de risque hémorragique ou thrombotique. Si le risque hémorragique est élevé (âge > 80 ans, risque hémorragique élevé, prise concomitante de vérapamil), la posologie est réduite à 110 mg deux fois par jour au lieu de 150 mg deux fois par jour.

Un âge avancé (75 ans ou plus), un faible poids (moins de 60 kg) ou une insuffisance rénale peuvent augmenter la concentration plasmatique des NOAC. Or, en cas de surdosage, aucun antidote n'est disponible à l'heure actuelle (10). Deux médicaments sont en développement mais n'ont toujours pas été testés chez l'homme : le aDabi-Fab<sup>®</sup> (futur antidote des « -gatrans ») et le r-Antidote<sup>®</sup> (futur antidote des « -xabans »). Le aDabi-Fab<sup>®</sup> est un fragment d'anticorps humanisé qui se lie au dabigatran et antagonise son effet in vitro et in vivo (117). Ce médicament sera bientôt testé chez l'homme. Le r-Antidote<sup>®</sup> (PT064445) est une protéine recombinante analogue au facteur Xa qui se lie au « -xaban ». A l'inverse du Xa, elle ne présente pas de site gamma-carboxyglutamique et ne peut donc pas se lier à la membrane. Une fois lié au r-Antidote<sup>®</sup>, le « -xaban » n'a aucun effet. Ce médicament permettrait également d'antagoniser l'action des héparines et du fondaparinux (118).

Malgré la marge thérapeutique supposée plus large que celle des AVK permettant une

prescription à posologie standardisée et la demi-vie plus courte des NOAC, le risque persiste chez les métaboliseurs lents, qui auraient besoin de plus de temps pour éliminer le médicament, et qui ne seraient pas forcément identifiables en routine. C'est pourquoi le GIHP et le GEHT recommandent de réaliser une fenêtre thérapeutique en cas de chirurgie ou d'actes interventionnels programmés (119) : en cas de risque hémorragique faible, le NOAC sera arrêté 24h avant et repris 24h après le geste. Si le risque hémorragique est plus important, le NOAC devra être arrêté 5 jours avant et repris par la suite plus ou moins rapidement selon la nature de l'intervention. Enfin, l'absence d'antidote reste un problème en cas de surdosage ou de nécessité de chirurgie dans l'urgence (120). Dans ce cas, la date de la dernière prise doit être connue et la chirurgie doit être retardée au maximum si elle est hémorragique. Compte tenu de la demi-vie relativement courte de ces médicaments, on a essentiellement recours à un traitement de support. Il s'agit d'arrêter le médicament et d'attendre ou d'activer son élimination, éventuellement par exupration extra-rénale ou l'utilisation de charbon activé (dabigatran). Un support transfusionnel et l'administration de facteurs de la coagulation (facteur VII activé, complexe prothrombinique) peuvent être associés au reste de la prise en charge bien que leur efficacité n'ait pas toujours été prouvée dans ce contexte (111) (112). Eerenberg et al. (121) ont démontré que l'administration de complexe prothrombinique pouvait antagoniser immédiatement et complètement l'effet anticoagulant du rivaroxaban mais pas celui du dabigatran. Ceci pourrait refléter les différences entre l'inhibition du IIa et du Xa (106).

- **Interactions avec les NOAC (43)**

#### *Interactions alimentaires*

Contrairement aux AVK, les NOAC sont supposés ne pas interagir avec les aliments. En réalité, la prise alimentaire aurait un effet non négligeable sur la pharmacocinétique de ces médicaments, notamment le rivaroxaban (38). Pour le dabigatran et le rivaroxaban, il semblerait que la prise alimentaire retarde le T<sub>max</sub> et diminue la variabilité interindividuelle. Elle ne modifierait pas la C<sub>max</sub> et l'AUC du dabigatran, mais augmenterait l'absorption du rivaroxaban (augmentation de l'AUC de 39 % et de la C<sub>max</sub>) et par voie de conséquence, son effet pharmacodynamique. Ainsi, pour une efficacité optimale, il serait souhaitable de prendre le rivaroxaban au moment du repas. (122).

Le rivaroxaban est substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, des interactions sont possibles avec le jus de pamplemousse, le millepertuis et l'alcool, sur le

même principe que pour les AVK. De même que pour les AVK, certaines plantes sont susceptibles d'augmenter le risque hémorragique des NOAC et nécessitent une attention particulière.

### *Interactions médicamenteuses*

Les NOAC n'interagissent pas avec autant de médicaments que les AVK, mais font tout de même l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses. En effet, ils sont tous substrats de la glycoprotéine P (Pgp), qui est une protéine mise en jeu dans le transport de nombreux médicaments, ce qui peut avoir un impact important sur les interactions médicamenteuses (123). De plus, le rivaroxaban est métabolisé aux 2/3 par les cytochromes CYP3A4 et CYP2J2.

Les premières interactions médicamenteuses mettant en jeu les NOAC sont d'ordre pharmacocinétique. Les médicaments inhibiteurs de la Pgp peuvent être responsables d'une augmentation de la concentration plasmatique des NOAC. Or, ces inhibiteurs sont fréquemment des médicaments prescrits chez les patients concernés par la prescription d'anticoagulants tels que certains anti-arythmiques (amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil, diltiazem, bépridil) ou l'atorvastatine. Certains macrolides (clarithromycine, érythromycine), des antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole), ainsi que certains inhibiteurs de protéase du VIH (ritonavir, saquinavir) ou la ciclosporine sont aussi concernés. La dronédarone est contre-indiquée en association avec le dabigatran. C'était également le cas pour l'amiodarone dans les premiers mois de commercialisation du NOAC. Elle est aujourd'hui non plus contre-indiquée mais déconseillée en association avec le dabigatran. L'amiodarone augmente l'AUC du dabigatran de 60 % et sa Cmax de 50 % (38). Les inducteurs tels que la rifampicine ou le pantoprazole (avec le dabigatran seulement) seraient à l'inverse responsables d'un sous-dosage et donc d'une anticoagulation insuffisante. Le dabigatran n'est que peu soluble dans un milieu de pH supérieur à 4. Ainsi, la biodisponibilité du dabigatran diminue en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons tels que le pantoprazole.

Les inhibiteurs du CYP3A4 tels que la clarithromycine ou le ritonavir diminuent le métabolisme du rivaroxaban. Les inducteurs de cette même isoenzyme augmentent de leur métabolisme, exposant le patient à un sous-dosage (**Annexe 1**). Par exemple, l'administration concomitante de rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue la demi-vie du rivaroxaban, et divise par deux son AUC et ses effets pharmacodynamiques (38).

D'autre part, les médicaments néphrotoxiques peuvent augmenter le risque hémorragique par accumulation des NOAC, éliminés par voie rénale. Le rivaroxaban est lui-même à risque d'insuffisance rénale (IR), risque qui s'ajoute à celui des autres médicaments néphrotoxiques. Certains médicaments exposent le patient à un risque d'IR fonctionnelle : les diurétiques induisent une hypovolémie par natriurèse élevée ; les AINS diminuent la pression de perfusion rénale ; l'aliskirène, les IEC et les sartans inhibent la régulation de la perfusion glomérulaire. D'autres médicaments sont responsables d'IR organique, avec principalement : certains anti-infectieux (aminosides, vancomycine, amphotéricine B, antiviraux, ...), des cytotoxiques (méthotrexate, sels de platine, ifosfamide, raltitrexed), des immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, immunoglobulines IV), le deferasirox, le mannitol, le lithium ou les produits de contraste iodés.

Par ailleurs, les NOAC font l'objet d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacodynamique : tout médicament augmentant le risque hémorragique potentialise l'action des NOAC. Par conséquent, les AINS ou les AAP par exemple sont à éviter en association avec ces nouveaux anticoagulants. D'une part, il convient d'apporter une attention particulière aux AINS tels que l'ibuprofène, médicaments fréquemment utilisés en automédication et au risque d'interaction bien réel. D'autre part, les nouveaux antiagrégants plaquettaires (prasugrel, ticagrelor) n'ont que peu été étudiés en association avec les NOAC. C'est pourquoi les AVK leur sont préférés dans ce cas (46,47). Quant aux AAP usuels tels que l'aspirine ou le clopidogrel, l'anticoagulant oral de choix à leur associer en cas de besoin reste l'AVK, qui est mieux connu et avec lequel le risque hémorragique est mieux maîtrisé (45,124,125).

Une attention toute particulière doit être apportée à ces interactions médicamenteuses puisqu'il n'existe aucun moyen pour savoir si un patient est correctement anticoagulé avec les NOAC, les posologies étant standardisées et la concentration sanguine de l'anticoagulant n'étant pas dosée en routine. Ainsi, la présence d'une interaction médicamenteuse pourrait exposer le patient à un risque hémorragique ou thromboembolique majeur sans que celui-ci soit mesurable avant la survenue d'un événement indésirable.

- **Effets indésirables des NOAC**

Le risque hémorragique est commun à tous les anticoagulants. De nombreux facteurs peuvent potentialiser le risque hémorragique lié aux AVK et aux NOAC. Sont par exemple concernés les interactions d'ordre pharmacodynamique (AAP, AINS, corticoïdes par voie systémique, autres anticoagulants), la présence de lésions susceptibles de saigner (AVC

notamment) ou d'hémorragies digestives, certaines thrombopénies chimio-induites, ou encore les patients de score HAS-BLED élevé. L'absence de surveillance de l'équilibre de l'anticoagulation à l'aide de tests de l'hémostase n'est pas synonyme de sécurité. Lors des essais cliniques, un risque plus important d'hémorragies gastro-intestinales a été retrouvé avec les NOAC par rapport aux AVK mais ils provoqueraient moins d'hémorragies cérébrales (102,104,105). Ces médicaments semblent avoir pour l'instant un profil de sécurité favorable en vie réelle (126) mais il convient de poursuivre le suivi afin de s'en assurer. Ces médicaments font d'ailleurs l'objet d'un suivi européen dans le cadre des Plans de Gestion des Risques ainsi que d'un suivi renforcé de pharmacovigilance au niveau national. Il s'agit de vérifier l'efficacité et la sécurité de ces médicaments en vie réelle (« effectiveness » et « safetiness ») à l'aide d'études de cohortes non-interventionnelles, et de créer des documents d'information sur le risque hémorragique validés par l'ANSM (guide de prescription, carte de surveillance patient). Les laboratoires commercialisant le rivaroxaban XARELTO<sup>®</sup> (Bayer) et le dabigatran PRADAXA<sup>®</sup> (Boeinger-Ingenehm) ont mis en place des registres afin de recueillir les EIM thrombotiques ou hémorragiques survenant chez les patients sous NOAC (Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD) pour le rivaroxaban, et Global registry on Long-term ORal Antithombotic treatment In pAtients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) pour le dabigatran). (127,128)

En dehors du risque hémorragique, plusieurs signaux ont été mis en évidence pour le dabigatran lors des essais cliniques. En effet, l'étude RELY (102) et une méta-analyse ultérieure menée par Uschino et al. (129) ont mis en évidence une élévation du risque de syndrome coronarien chez les patients traités par dabigatran. A l'heure actuelle, les données disponibles en vie réelle ne permettent pas de confirmer ce signal mais il convient de rester vigilant. Le dabigatran est soluble à pH très acide (inférieur à 4), ce qui explique les troubles dyspeptiques décrits dans RELY (12 % contre 6 % avec la warfarine soit le double). Ces effets peuvent être à l'origine d'un manque d'observance de la part du patient. En effet, si seulement 19 % des patients ayant présenté des dyspepsies ont arrêté le médicament, les conditions de suivi rapproché de l'essai clinique laissent supposer qu'ils seront beaucoup plus nombreux en vie réelle. Or, l'observance est capitale pour une prévention correcte des complications thromboemboliques de la FA. Enfin, le ximélagatran ayant été retiré du marché pour hépatotoxicité, l'effet du dabigatran sur les enzymes hépatiques a été observé dans RELY. Aucune différence significative avec la warfarine n'a été retrouvée.

- **Contre-indications des NOAC**

Les NOAC ont démontré une augmentation de la mortalité chez les patients porteurs de FA valvulaire (26,27). Ils sont donc contre-indiqués pour de tels patients et réservés à la FA non valvulaire.

Les NOAC traversent la barrière placentaire et sont retrouvés dans le lait maternel (130). Peu de données sont disponibles chez la femme enceinte. Avec le dabigatran, les études précliniques rapportent une diminution de la fertilité par diminution des implantations et augmentation des échecs avant implantation chez les femelles exposées à 70 mg/kg (représentant un taux d'exposition plasmatique 5-fois plus élevé par rapport à celui des patients). Aucun autre effet sur la fertilité des femelles n'a été observé et la fertilité des mâles n'a pas été affectée. A des doses toxiques pour les mères (exposition plasmatique 5 à 10-fois supérieure à celle des patients), une diminution du poids corporel et de la viabilité foeto-embryonnaire associée à une augmentation des variations fœtales ont été observés chez le rat et le lapin. Dans une étude pré- et post-natale, une augmentation de la mortalité fœtale a été observée à des doses toxiques pour les mères (131). Avec le rivaroxaban, des études chez l'animal ont rapporté une toxicité embryofœtale (fausse-couche post-implantatoire, retard/progression de l'ossification, tâches multiples colorées hépatiques) et une incidence accrue des malformations courantes ainsi que des modifications placentaires ont été observées à des taux plasmatiques cliniquement pertinents. Lors de l'étude prénatale et postnatale chez le rat, une réduction de la viabilité de la descendance a été observée à des doses toxiques pour la mère (132). Ainsi, les NOAC sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. L'héparine reste donc l'anticoagulant de choix chez la femme enceinte ou allaitante.

Les NOAC sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère, à titre de précaution en raison d'un manque de données de sécurité suffisantes (patients exclus des essais cliniques) et de la probabilité pharmacologique d'un surdosage chez ce type de patient. Ces médicaments, métabolisés par le foie, sont aussi contre-indiqués chez l'insuffisant hépatique sévère, en raison d'un risque d'hémorragie par accumulation du médicament et synthèse insuffisante de facteurs de la coagulation.

En cas d'impossibilité de surveillance du traitement ou de risque hémorragique trop élevé a priori (AVC récent, lésions susceptibles de saigner par exemple), les NOAC, comme les AVK, sont contre-indiqués en raison d'une balance bénéfice/risque défavorable.

### **3.3.2. Les NOAC dans la Fibrillation Atriale**

Les NOAC étaient présentés comme promis à remplacer les AVK en raison de leur plus grande facilité d'utilisation : ils ne nécessitent pas de mesure de l'INR et présenteraient moins d'interactions que les AVK. Pourtant, selon la Haute Autorité de Santé, ces médicaments n'apportent pas d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport à la warfarine (ASMR V).

- **Efficacité des NOAC sur le risque thromboembolique dans la FA (133)**

Les essais cliniques disponibles comparent les NOAC à l'AVK de référence, c'est-à-dire la warfarine. L'acénocoumarol et la fluindione étant essentiellement utilisés en France, il n'existe pas d'essais cliniques comparant ces médicaments aux NOAC. La tendance évolue vers un report progressif des prescriptions de ces deux médicaments vers la warfarine, mais la fluindione reste à ce jour l'AVK le plus prescrit en France. Ainsi, seules des études pharmaco-épidémiologiques permettront de comparer en vie réelle l'efficacité (« effectiveness ») et la sécurité (« safetiness ») des NOAC à celles de l'acénocoumarol et de la fluindione.

Les schémas des essais cliniques comparant les NOAC à la warfarine sont présentés dans le **tableau 3** et leurs résultats en **Annexe 2** : RELY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy, 2009) (102), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prévention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation, 2011) (104) et ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other ThromboemboLic Events in atrial fibrillation, 2012) (105). Il s'agit d'études de non-infériorité comparant chacune un NOAC à la warfarine dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire. La première (RELY) compare en ouvert la warfarine dose-ajustée au dabigatran à 110 ou 150 mg deux fois par jour, avec une attribution en insu des doses de dabigatran. Les deux autres (ROCKET-AF et ARISTOTLE) ont été réalisées en double insu : rivaroxaban vs warfarine dose ajustée sur l'INR et apixaban vs warfarine dose ajustée.

L'analyse statistique n'a pas été réalisée de la même façon dans les 3 études : dans RELY et ARISTOTLE, les analyses principales ont été réalisées en intention de traiter (ITT). Pour ROCKET-AF, l'analyse principale a été réalisée per protocole, et l'analyse en ITT n'était que secondaire.

**Tableau 3. Schéma des essais cliniques comparant les NOAC à la warfarine dans la FA non valvulaire : RELY (dabigatran), ROCKET-AF (rivaroxaban) et ARISTOTLE (apixaban) (10).**

	<b>RELY (102,103)</b>	<b>ROCKET-AF (104)</b>	<b>ARISTOTLE (105)</b>
<b>Caractéristiques de l'étude</b>			
Schéma de l'étude	Non infériorité Randomisée, ouvert : Warfarine dose ajustée vs doses de dabigatran en insu	Non infériorité Randomisée double insu : Warfarine dose ajustée vs rivaroxaban 20 mg x 1/j	Non infériorité Randomisée double insu : Warfarine dose ajustée vs apixaban 5 mg x 2/j
Nombre de patients	18111 (951 centres, 44 pays) - Warfarine (n = 6022) - D150 (n = 6076) - D110 (n = 6015)	14264 (1178 centres, 45 pays) - Warfarine (n = 7133), - Rivaroxaban (n = 7131)	18201 (1034 centres, 39 pays) - Warfarine (n = 9081) - Apixaban (n = 9120)
Suivi, mois	24	19	22
<b>Caractéristiques des patients</b>			
Age, années	71,5 ± 8,7 (moyenne ± ET)	73 [65-78] (médiane [IQR])	70 [63-76] (médiane [IQR])
Genre masculin, %	63,6	61,3	64,5
CHADS2 moyen	2,1	3,5	2,1
<b>Critère de jugement principal</b>			
Efficacité	AVC ou Embolie Systémique	AVC ou Embolie Systémique	AVC ou Embolie Systémique
Sécurité	Hémorragie majeure	Hémorragie cliniquement significative (composite)	Hémorragie majeure
<b>Résultats (Comparateur : warfarine)</b>			
Efficacité	supérieur (D150) ou non inférieur (D110)	non inférieur	supérieur
Sécurité	Moins d'hémorragies intracrâniennes mais davantage d'hémorragies digestives		Moins d'hémorragies intracrâniennes

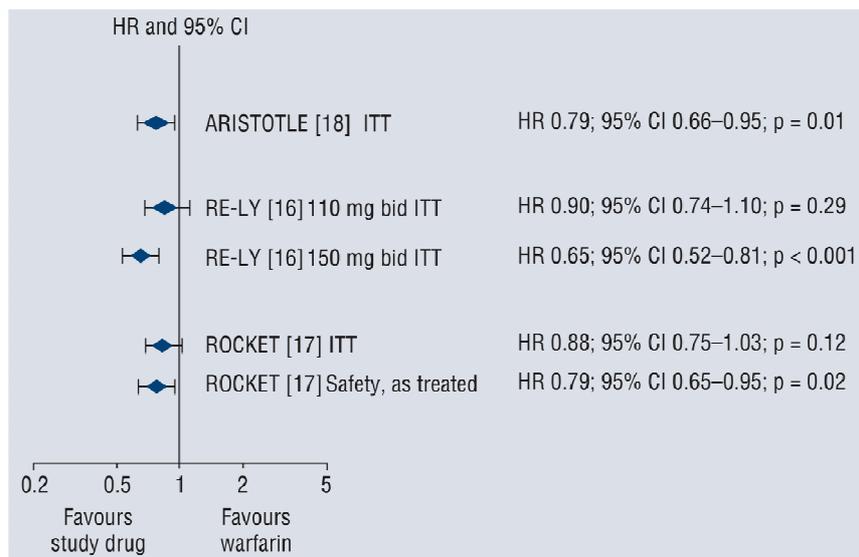
*Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral, ET : Ecart-type, IQR : intervalle interquartile, CHADS2 : score de risque thromboembolique, D150 : dabigatran à 150 mg 2 x/j, D110 : dabigatran à 110 mg 2 x/j.*

Le dabigatran pris à la posologie de 150 deux fois par jour permettrait, pour 1000 patients traités, d'éviter 6 AVC ou embolies systémiques et 4 hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine sans différence sur la mortalité (p = 0,051) mais au prix d'hémorragies digestives. Le dabigatran à la posologie de 150 mg deux fois par jour a démontré sa supériorité par rapport à la warfarine sur la prévention des complications thromboemboliques

de la FA (RR = 0,66 IC95% [0,53-0,82],  $p < 0,001$ ) sans augmenter le risque hémorragique (0,93 [0,81-1,07],  $p < 0,310$  pour les hémorragies majeures). A ce dosage, le dabigatran diminuerait à la fois des AVC ischémiques ( $p = 0,030$ ) et des AVC hémorragiques ( $p < 0,001$ ). Quant au dabigatran à la posologie de 110 mg deux fois par jour, il a démontré sa non infériorité par rapport à la warfarine (0,91 [0,74-1,11],  $p < 0,001$ ) avec une diminution des hémorragies majeures (0,80 [0,69-0,93],  $p < 0,003$ ). L'incidence d'hémorragies intracrâniennes était moins élevée chez les patients traités par dabigatran, quelle que soit la dose (respectivement pour 150 et 110 mg :  $RR_{D150 \text{ vs } W} = 0,40$  [0,27-0,60],  $p < 0,001$  et  $RR_{D110 \text{ vs } W} = 0,31$  [0,20-0,47],  $p < 0,001$ ). En revanche, une augmentation des hémorragies digestives ( $RR_{D150 \text{ vs } W} = 1,50$  [1,19-1,89],  $p < 0,001$ ) ainsi que du nombre d'infarctus du myocarde (0,66 [0,53-0,82],  $p < 0,001$ ) a été retrouvée avec le dabigatran par rapport à la warfarine.

Le rivaroxaban est le seul NOAC ne nécessitant qu'une prise journalière, ce qui est un avantage en termes de facilité d'utilisation et donc d'observance. Il permettrait, pour 1000 patients traités, d'éviter 5 AVC et 3 hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine sans différence sur la mortalité toutes causes ( $p = 0,070$ ). Le rivaroxaban a démontré sa non-infériorité par rapport à la warfarine dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA (HR = 0,79 [0,66-0,96],  $p < 0,001$  en per protocole). Il serait en par ailleurs responsable de moins d'AVC hémorragiques (0,59 [0,37-0,93],  $p = 0,024$ ) et d'hémorragies intracrâniennes (0,67 [0,47-0,93],  $p = 0,002$ ) que la warfarine mais provoquerait davantage d'hémorragies digestives ( $p < 0,001$ ).

Pour 1000 patients traités, l'apixaban permettrait d'éviter 6 AVC (4 hémorragiques et 2 ischémiques) par rapport à la warfarine, 15 saignements majeurs et 8 décès toutes causes. Dans un souci d'exhaustivité, l'apixaban est présenté ici bien qu'il ne soit pas disponible sur dans l'indication qui nous intéresse à l'heure actuelle. Ce médicament a démontré un bénéfice dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA (HR = 0,79 IC95% [0,66-0,95],  $p < 0,001$ ) mais aussi sur la mortalité toutes causes (0,89 [0,80-0,99],  $p < 0,047$ ). Il serait par ailleurs responsable de moins d'hémorragies majeures (0,69 [0,60-0,80],  $p < 0,001$ ), d'AVC hémorragiques (0,51 [0,35-0,75],  $p < 0,001$ ) et d'hémorragies intracrâniennes (0,42 [0,30-0,58],  $p < 0,001$ ) que la warfarine.



**Figure 10. Forrest plot présentant les résultats sur le critère de jugement principal dans les études RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, à partir de Tendera et al (107).**

*Abréviations : HR : Hazard Ratio, CI : Intervalle de Confiance, ITT : analyse en Intention de Traiter, p : niveau de significativité pour la supériorité*

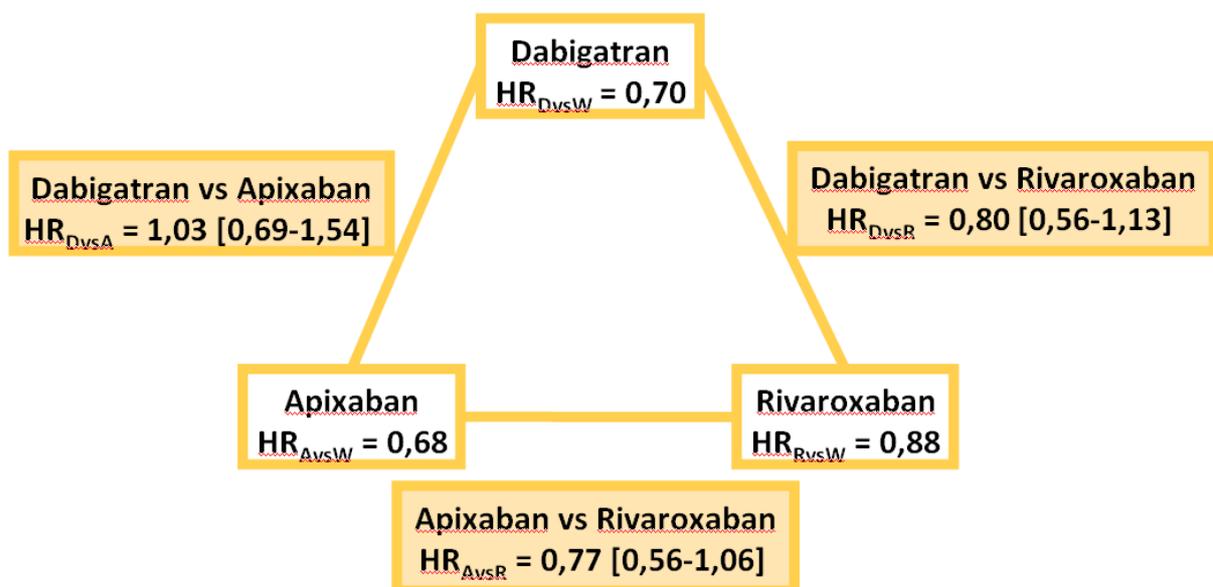
Les essais cliniques effectués avec les NOAC dans la FA ont tous été construits de façon à comparer un NOAC à la warfarine. Aucun essai clinique ne compare les NOAC entre eux. En revanche, de nombreux articles compilent les résultats de RELY, ARISTOTLE et ROCKET, et ont tenté une comparaison des NOAC avec plus ou moins de succès (107,134–136).

Les trois NOAC ont démontré leur non-infériorité par rapport à la warfarine sur le critère de jugement principal (**Figure 9**), avec une tendance à la supériorité, mais qui n'était significative que pour l'apixaban, le dabigatran à forte dose. Pour le rivaroxaban, la supériorité était significative dans l'analyse per protocole mais pas en ITT. De plus, dans le groupe warfarine de ROCKET-AF, seuls 55 % des valeurs des INR des patients étaient compris dans la marge thérapeutique alors que la protection du risque thromboembolique nécessite qu'elles soient d'au moins 70 %. Seul le dabigatran à forte dose était supérieur à la warfarine sur le critère AVC ischémique. Quant au critère de sécurité, les NOAC semblent diminuer l'incidence d'AVC hémorragique et d'hémorragie intracrânienne, ce qui pourrait être un grand avantage par rapport à la warfarine, mais ils semblent augmenter les hémorragies digestives. Il est peu probable que des médicaments augmentent le risque hémorragique sélectivement au niveau de certains organes. Aussi, la diminution des hémorragies cérébrales pourrait simplement représenter une diminution des transformations

d'AVC ischémiques en AVC hémorragiques : la baisse du nombre d'AVC ischémiques avec le dabigatran diminuerait le nombre d'AVC susceptibles de transformation hémorragique. Une autre hypothèse est la baisse globale du risque hémorragique avec le dabigatran, comme semblent le suggérer certaines études post-AMM (126) mais ceci reste à vérifier. Enfin, une tendance non significative à l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été retrouvée avec le dabigatran dans RELY, mais les données en vie réelle ne confirment pas pour l'instant ce signal (126). D'après Hohnloser et al., il existerait même une diminution des événements vasculaires par rapport à la warfarine chez le coronarien (137).

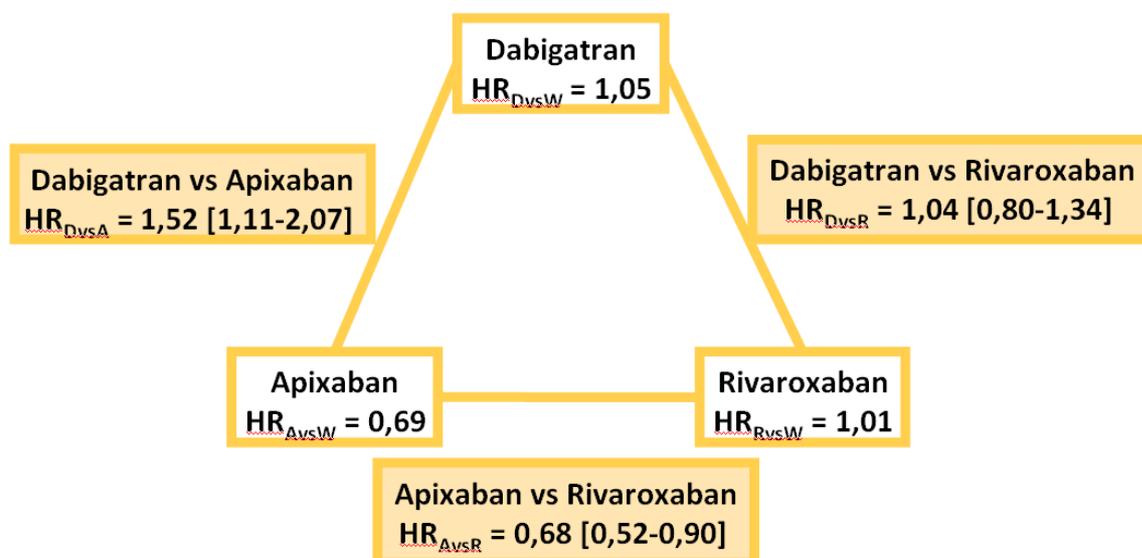
ARISTOTLE met en évidence une baisse significative de la mortalité toutes causes avec l'apixaban par rapport à la warfarine. Ceci n'a pas été retrouvé avec le dabigatran ou le rivaroxaban.

Les critères d'inclusion étaient différents selon les essais : ROCKET-AF ne concernait que les patients de score CHADS au moins égal à 2 alors qu'une quantité non négligeable de patients de RELY et ARISTOTLE avaient un score de 0 ou 1. C'est pourquoi le NIH a réalisé une méta-analyse en se concentrant sur les patients de score CHADS au moins égal à 2, c'est à dire l'ensemble des patients des patients de ROCKET-AF et un nombre réduit de patients de RELY et ARISTOTLE. Les NOAC diminueraient tous les trois le risque thromboembolique et l'apixaban diminuerait significativement le risque hémorragique par rapport aux deux autres (136). Les résultats de la comparaison indirecte sont présentés dans la **figures X a et b**.



#### 10a. Critère principal d'efficacité (AVC/ES)

Abréviations : HR : Hazard Ratio, A : apixaban, D : dabigatran 150 mg deux fois par jour, R : rivaroxaban, W : warfarine.



10b. Critère principal de sécurité (hémorragie majeure).

Figure 11. Comparaison indirecte des NOAC, à partir de Schneeweiss et al. (136).

Abréviations : HR : Hazard Ratio, A : apixaban, D : dabigatran 150 mg deux fois par jour, R : rivaroxaban, W : warfarine.

Enfin, les NOAC étant des médicaments récents, aucune étude évaluant leur efficacité en vie réelle (effectiveness) n'a été réalisée, même si certains auteurs utilisent à tort le terme de « comparative effectiveness » pour parler de comparaisons indirectes des NOAC à partir des essais cliniques (138).

- **Education thérapeutique du patient sous NOAC**

Sur le principe de la Clinique des AntiCoagulants et des AVK, un programme d'éducation thérapeutique destiné au patient sous NOAC est actuellement en cours de développement au CHU de Toulouse. Une collaboration entre les services de cardiologie, de médecine vasculaire et de pharmacie permettra d'élaborer un programme adapté, dans la lignée de ce qui se fait déjà pour les AVK. Des fiches destinées au patient ont déjà été rédigées (**Annexe 3**) afin de lui apporter toutes les informations nécessaires sur le médicament.

L'éducation thérapeutique est un élément fondamental de la prise en charge du patient sous anticoagulant. Comme pour les AVK, le patient sous NOAC est porteur d'une carte indiquant qu'il est traité par anticoagulant, avec le nom du médicament en question ainsi qu'une adresse et un numéro de téléphone à contacter en cas d'urgence. Il doit toujours la

conserver sur lui afin d'informer les professionnels de santé en cas de besoin urgent (accident, nécessité de transfusion ou d'intervention en urgence, ...).

Si les NOAC ne nécessitent pas de suivi biologique de l'INR, il est important que les patients comprennent qu'il s'agit tout de même de médicaments auxquels il faut apporter une attention particulière. En effet, l'absence de surveillance biologique ne signifie pas que les NOAC sont moins dangereux que les AVK mais est uniquement la conséquence d'un mécanisme d'action différent. Il est primordial que le patient ait conscience des effets indésirables potentiels de ces médicaments et notamment du risque hémorragique, identique à peu de chose près à celui des AVK. Il doit connaître les précautions à adopter afin de prévenir ce risque, les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, hématomes, ...) ainsi que la conduite à tenir en cas d'hémorragie. L'observance est elle aussi très importante puisqu'en raison de la courte demi-vie de ces médicaments, l'oubli ne serait-ce que d'une prise ne garantit plus une protection optimale contre le risque thromboembolique. Le patient doit le savoir et connaître la posologie de son médicament (dose, rythme des prises) ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise. La compréhension de la maladie, de ses complications et du bénéfice de l'anticoagulant garantissent une meilleure observance. L'éducation thérapeutique est l'occasion de fournir ces informations au patient et d'être sûr qu'il les ait correctement assimilées.

Enfin, ces patients, parfois inquiets en raison du caractère récent de ces médicaments, doivent aussi être rassurés. Si l'on dispose encore de peu de données en vie réelle, le suivi national de pharmacovigilance de ces médicaments ne rapporte pour l'instant aucun signal particulier et atteste que les effets indésirables notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance ainsi que l'utilisation des NOAC est conforme à leurs RCP respectifs.

- **Perspectives pour un bon usage des NOAC**

Les NOAC sont des médicaments récents, pour lesquels nous disposons de peu de données en vie réelle à l'heure actuelle. Pourtant, ils sont d'ores et déjà considérés comme révolutionnaires par certains praticiens qui n'hésitent pas à prescrire ces médicaments à la fois chez les patients naïfs de tout anticoagulant et chez ceux déjà sous AVK. Il convient de rappeler qu'en l'état actuel des connaissances, il est recommandé de ne pas changer d'anticoagulant chez un patient correctement équilibré sous AVK (110). Ces précautions sont confirmées par une analyse secondaire des données de RELY qui montre que le dabigatran serait plus efficace et plus sûr chez les patients mal équilibrés que chez les patients avec un

INR satisfaisant (139). La facilité d'utilisation des NOAC n'est pas un argument suffisant pour les prescrire chez ce type de patient. D'autant plus que l'absence de test sanguin rend la vérification de l'observance impossible : bien que la nécessité de mesurer l'INR avec les AVK soit contraignante, elle permet au médecin de contrôler l'observance et les valeurs de l'hémostase du patient. Ceci n'est pas possible avec les NOAC. Pourtant, un patient peu observant sous AVK le sera très certainement aussi sous NOAC. Ainsi, la seule différence dans ce cas sera l'absence de visibilité du sous-dosage.

Dans le cas où un passage des AVK aux NOAC serait effectué (ou inversement), il convient de respecter certaines précautions afin d'éviter un cumul des propriétés anticoagulantes des deux médicaments voire une interaction médicamenteuse (les AVK et le rivaroxaban étant tous deux métabolisés par le CYP3A4) qui pourraient exposer le patient à un risque et hémorragique élevé (110). Si le relais s'effectue des AVK vers les NOAC, l'AVK doit être arrêté avant l'initiation du NOAC. Après arrêt de l'AVK, le dabigatran peut être débuté dès que l'INR est inférieur ou égal à 2 et le rivaroxaban, dès que l'INR est inférieur ou égal à 3. Si le relais s'effectue des NOAC vers les AVK, l'AVK devra être débuté avant l'arrêt du NOAC. Le rivaroxaban sera ensuite arrêté dès que l'INR est supérieur ou égal à 2. Le dabigatran sera arrêté 3 jours après le début de l'AVK en cas de fonction rénale normale, et 2 jours avant si la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/minute. Après interruption du NOAC, il faudra attendre 24 heures après la dernière dose de rivaroxaban pour avoir une mesure fiable de l'INR, ou 48 heures après la dernière dose de dabigatran.

Comme précisé plus haut, il existe une sous-prescription des AVK chez les patients âgés au profit de l'aspirine ou de l'abstention thérapeutique. Or, les NOAC bénéficient d'une réputation plutôt favorable compte tenu des essais cliniques : ils feraient moins saigner que les AVK (notamment au niveau cérébral), pour une efficacité identique et une plus grande facilité d'utilisation. Par conséquent, un report de prescription pourrait être observé de l'aspirine vers les NOAC, afin de mieux protéger le patient contre le risque thrombo-embolique sans l'exposer au risque hémorragique important des AVK. Cette tendance pourrait même aller jusqu'à exposer à un NOAC un patient jugé trop « sensible » pour être traité par AVK ou aspirine. Si ceci pourrait permettre une meilleure couverture de la population cible, il convient toutefois de rester prudent. En effet, rappelons que dans tous les essais cliniques, l'évaluation de la sécurité (et donc les hémorragies) n'était que l'objectif secondaire : les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. D'autre part, même si l'âge moyen des patients des essais cliniques était d'un peu plus de 70 ans (10), les patients retrouvés en pratique clinique et

faisant l'objet de sous-prescription sont plus âgés (75 ans et plus) et ne sont pas forcément bien représentés dans ces essais. Enfin, l'absence d'antidote en cas de surdosage n'est pas vraiment un critère rassurant pour un praticien inquiet quant au risque hémorragique iatrogène.

Certains patients ont bénéficié d'une prescription des NOAC avant qu'ils ne bénéficient de l'AMM dans cette indication. En effet, l'étude faisant la preuve de l'efficacité du dabigatran dans la FA non valvulaire a été publiée en 2009 (102,103), alors que l'AMM n'a été obtenue dans cette indication qu'en 2012. Entre ces deux périodes, les dosages disponibles dans le cadre de l'AMM en orthopédie après pose de prothèse de hanche ou de genou ont été prescrits par certains praticiens dans le cadre de la FA. Or, les dosages utilisés en orthopédie ne sont pas les mêmes que ceux utilisés dans la FA. Le rivaroxaban est prescrit à 10 mg par jour en orthopédie contre 20 mg par jour dans la FA. Le dabigatran est prescrit à 220 mg une fois par jour en orthopédie (2 gélules de 110 mg en une prise) alors qu'il est prescrit à 150 mg deux fois par jour dans la FA. Les patients traités par les mauvais dosages étaient donc insuffisamment protégés contre le risque thromboembolique. Il est par ailleurs possible que ces patients n'aient pas bénéficié d'un ajustement de posologie depuis, et qu'ils soient toujours traités par un dosage trop bas. Enfin, pour le dabigatran, les modalités d'administration sont différentes dans les deux indications : une seule prise par jour en orthopédie et deux prises par jour dans la FA. Ceci peut être une source de confusion pour le patient et un risque important de mésusage : en l'absence d'AMM dans la FA, les seules consignes disponibles sur le dabigatran sont celles relatives à la prévention des événements thrombo-emboliques veineux post chirurgies de prothèse de hanche ou de genou. Autrement dit, sauf explication précise et insistante du prescripteur, le patient aura tendance à se conférer à la posologie usuelle de la notice, c'est-à-dire 220 mg en une prise au lieu de 300 mg en deux prises par jour.

Il semblerait que la peur du risque hémorragique ou le caractère récent des NOAC influe sur les pratiques de prescription de ces médicaments. Une hémorragie, EIM attendu pharmacologiquement, est en effet plus facilement imputable à un anticoagulant qu'un AVC qui pourrait être le résultat d'une inefficacité du médicament mais qui pourrait également avoir une toute autre cause. Ainsi, certains praticiens prescriraient les posologies réduites même chez des patients sans facteur de risque particulier. Or, comme le préconise l'ANSM (110), les posologies réduites doivent être utilisées uniquement chez les patients à risque hémorragique élevé (voir paragraphe *Surveillance biologique* plus haut), c'est-à-dire de façon

générale les patients insuffisants rénaux ou âgés de plus de 80 ans. Là encore, ces patients seraient insuffisamment protégés.

Enfin, les NOAC et notamment le dabigatran, sont contre-indiqués chez les patients porteurs de prothèse valvulaire. Leur prescription dans cette indication n'est pas déconseillée faute de données, mais bien contre-indiquée en raison d'une augmentation de la mortalité dans les essais cliniques. L'étude RE-ALIGN (Randomized, phase II study to Evaluate the sAfety and pharamcokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt) devait comparer l'efficacité du dabigatran à celle de la warfarine chez les patients porteurs de FA valvulaires (26,27). Cet essai a été prématurément interrompu en raison d'une augmentation avec le « dabigatran » du nombre d'AVC (n = 8 AVC pour 160 patients (5 %) sous dabigatran, aucun dans le groupe warfarine) et d'hémorragies majeures (n = 6 soit 3,8 % sont 5 épanchements péricardiques hémorragiques contre n = 1 soit 1,1 %). Compte tenu de ces résultats, l'ANSM (140) et la FDA (141) ont communiqué pour rappeler la contre-indication du dabigatran dans la FA valvulaire.

- **Données de consommation et de coût des NOAC**

En 2012, les anticoagulants oraux ont représenté un coût de 51 724 590 € pour l'Assurance Maladie, uniquement pour le remboursement des médicaments (99). Les NOAC comptent pour 40 % de ces dépenses. Le rivaroxaban XARELTO<sup>®</sup> coûte environ 2 € par jour pour le patient traité dans le cadre de la FA. Le coût journalier d'un traitement par dabigatran PRADAXA<sup>®</sup> est de 2 à 4 € par jour (soit 1 à 2 € le comprimé) : 2 € par jour pour la posologie à 150 mg deux fois par jour et jusqu'à 4 € pour la posologie à 110 mg deux fois par jour. Autrement dit, ils coûtent 20 fois plus cher que les AVK (environ 10 centimes par jour).

Une enquête observationnelle Cegedim réalisée sur l'année 2009, montre que 0,9 % des patients ayant consulté au moins une fois un médecin sur cette période quel que soit le motif (plus de 60 millions de patients) ont eu un diagnostic de FA. Parmi ces patients, 88 % soit environ 500 000 avaient un score CHADS2  $\geq$  1, recommandant chez eux une anticoagulation. Sur ces bases, la population cible des NOAC est estimée à environ 500 000 patients (142,143). Si l'on considère que ces patients sont traités chacun par 20 mg de rivaroxaban par jour ou 300 mg de dabigatran, le coût pour l'Assurance Maladie pour un an serait de 365 milliards d'euros (2 € x 365 x 500 000) soit 730 € par patient.

En 2012, 37 881 boîtes de 60 comprimés de dabigatran PRADAXA<sup>®</sup> à 150 mg et 140 584 boîtes de 60 comprimés à 110 mg ont été remboursées par l'Assurance Maladie, pour un coût total de 14 736 352 €. Le dosage à 110 mg est utilisé dans les deux indications (FA et

orthopédie) mais le conditionnement de 60 comprimés est adapté au patient porteur de FA, contenant les 60 comprimés nécessaires pour 1 mois de traitement. Les dosages du rivaroxaban XARELTO<sup>®</sup> appropriés dans la FA sont ceux à 15 et à 20 mg. En 2012, 63 326 boîtes de 28 comprimés de rivaroxaban XARELTO<sup>®</sup> à 20 mg et 3682 boîtes de 14 comprimés ont été remboursées par l'Assurance Maladie, pour un coût total de 3 996 274 €. D'autre part, 3 403 boîtes de 42 comprimés de XARELTO<sup>®</sup> à 15 mg, 27 450 boîtes de 28 comprimés et 3 565 boîtes de 14 comprimés ont été remboursées, pour un coût total de 2 103 593 € (99). Ainsi, en 2012, les NOAC utilisés dans l'indication FA auraient coûté plus de 20 millions d'euros à l'Assurance Maladie (plus de 14 millions d'euros pour le dabigatran et près de 6 millions pour le rivaroxaban). Il s'agit sûrement d'une sous-estimation puisque ces chiffres ne tiennent pas compte des éventuelles utilisations des conditionnements adaptés aux indications d'orthopédie dans le cadre de la FA. Les NOAC ayant été commercialisés au milieu de l'année 2012, il est hautement probable que ces chiffres soient doublés en 2013.

Le coût direct des NOAC est clairement plus élevé que celui des AVK mais il est important de le rapporter à l'efficacité et l'« effectiveness » du médicament. Les études de « *cost-effectiveness* » permettent d'estimer le rapport coût/efficacité du médicament en vie réelle. Parmi elles, celle de Deitelzweig et al. en 2012 compare le coût de l'utilisation des NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) dans la FA par rapport à la warfarine (144), en termes d'événements évités et d'effets indésirables (le prix du médicament n'est pas pris en compte). Les résultats sont en faveur des NOAC, qui permettraient d'économiser respectivement 179 US\$ IC95% [-424;+71], 89 US\$ [-301;+135], ou 485 US\$ [-741;-252] pour le dabigatran, le rivaroxaban, et l'apixaban, par rapport à la warfarine. Rappelons que le coût de la prise en charge peut varier d'un pays à l'autre et que d'autres variables doivent être prises en compte (notamment le prix du médicament). Ces résultats sont donc à considérer avec prudence.

Peu de vraies études de « *cost-effectiveness* » sur les NOAC existent à ce jour, en raison de leur mise sur le marché récente. En revanche, plusieurs études médico-économiques ont tenté d'estimer la future « *cost-effectiveness* » des NOAC en extrapolant les données des essais cliniques (**Annexe 4**). De telles études, si elles apportent des informations intéressantes, sont à considérer avec précaution puisqu'elles extrapolent à l'échelle d'une vie (35 ans pour un patient diagnostiqué à 65 ans par exemple) des données provenant d'un suivi n'ayant duré que deux ans. En outre, elles ne tiennent pas compte des coûts indirects puisqu'ils sont impossibles à extrapoler à partir des données des essais cliniques. L'utilisation de modèles de Markov a permis d'estimer les coûts totaux relatifs au nombre d'événements évités ou d'effets

indésirables, notamment les AVC et hémorragies intracrâniennes qui représentent un coût important pour la société (environ 50 000 US\$ par événement aux Etats-Unis, soit 34 milliards de dollars en 2008 selon l'*American Heart Association*), ainsi que le nombre de QALY (Quality-Adjusted Life-Years c'est-à-dire le nombre d'années passées en bonne santé) gagnés à l'échelle d'une vie. Un exemple des coûts considérés pour les calculs est présenté en **Annexe 5** (145). Les coûts totaux sont calculés en utilisant l'ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), c'est-à-dire ici, le coût additionnel nécessaire pour gagner 1 QALY (Tableau X). Enfin, la probabilité pour le médicament d'être « cost-effective » a été estimée grâce au NMB (Net Monetary Benefit), qui traduit les critères cliniques et économiques en coûts en se basant sur le seuil de WTP (Willingness To Pay), c'est à dire le prix que la société est prête à payer pour gagner 1 QALY pour 1 patient. Le WTP varie selon le pays (146–149). L'OMS considère qu'une intervention de santé est « cost-effective » si elle coûte jusqu'à 3 à 5 fois le Produit Intérieur Brut moyen par habitant par DALY (disability adjusted life year) pour un pays ou une région (150). Par exemple, le WTP est compris généralement entre 20 000 et 30 000 Can\$ par QALY au Canada (151), entre 50 000 et 100 000 US\$ par QALY aux Etats-Unis (147) et autour de 30 000 £ par QALY en Grande-Bretagne (152). En France, il est d'environ 100 000 € par QALY (153).

Selon Freeman et al. (154), le dabigatran permettrait de gagner 0,42 (faible dose : D110) à 0,56 (forte dose : D150) QALY par rapport à la warfarine, au prix de 21 516 US\$ (D110) ou 25 408 US\$ (D150), soit un ICER de 51 229 \$ (D110) ou 45 372 US\$ (D150). Il serait d'autant plus « cost-effective » que le risque thromboembolique et le risque d'hémorragie intracrânienne seraient élevés. Le D150 serait plus « cost-effective » que la warfarine à partir d'un WTP de 35 000 US\$ par QALY. En-deçà, la warfarine serait plus avantageuse. Après la découverte de nouveaux événements dans RELY, Freeman a refait les calculs et trouve un ICER de 12 386 US\$ pour le D150. Kamel et al. (155) ainsi que Harrington et al. (145) retrouvent les mêmes tendances avec des ICER respectifs de 25 000 et 11 150 US\$. La « cost-effectiveness » du dabigatran par rapport à la warfarine a été étudiée dans plusieurs pays, avec des coûts et WTP différents (Etats-Unis, Canada, Grande-Bretagne) et les résultats sont tous en faveur du NOAC (156,157). Il convient toutefois de rappeler que ces résultats proviennent d'une extrapolation à 35 ans d'informations d'un seul essai clinique, c'est-à-dire d'une population de patients insuffisamment représentative, suivis sur un délai très court (deux ans). Ils sont donc à interpréter avec précautions. D'après Lee et al. (158), le rivaroxaban permettrait de gagner 0,215 QALY par rapport à la warfarine (respectivement 10,03 et 9,81) pour un coût de 5 912 US\$ (94 456 US\$ contre 88 544 US\$) soit 27 498 US\$

par QALY. Selon Kansal et al. (159), le dabigatran serait économiquement plus avantageux que le rivaroxaban (moins cher et plus « effective »): il permettrait d'augmenter le nombre de QALY (6,17 vs 6,01 avec le rivaroxaban) et de diminuer le nombre d'hémorragies intracrâniennes (RR = 0,38 [0,21-0,67]), d'AVC ischémiques (0,62 [0,45-0,87]). La diminution de l'ICER avec le dabigatran (52 314 Can\$ contre 53 638 Can\$ pour le rivaroxaban) permettrait de surpasser la différence de prix entre les deux médicaments (7 299 Can\$ contre 6 128 Can\$). Le dabigatran aurait une meilleure probabilité d'être « cost-effective » aux seuils usuels de WTP (93 % pour un seuil de WTP de 20 000 Can\$ par QALY). Au seuil de 30 000 Can\$/QALY, le NMB net serait de 5 297 Can\$ par patient pour le dabigatran et 580 Can\$ pour le rivaroxaban. Ainsi, le réel avantage du dabigatran résiderait dans le bénéfice clinique (4 717 Can\$ par patient) bien supérieur au gain en terme d'ICER (seulement 153 Can\$ par patient). En suivant cette logique, Ainsi, le bénéfice resterait en faveur du dabigatran même si le rivaroxaban coûtait la moitié de son prix actuel (avec un gain de 1 656 Can\$ par patient). Cette étude est une comparaison indirecte du rivaroxaban et du dabigatran : elle ne peut se substituer à une comparaison directe des deux médicaments. Enfin, Harrington (145) a réalisé une comparaison indirecte des données des essais cliniques des trois NOAC (apixaban, rivaroxaban, dabigatran). Cette étude n'est pas d'un niveau de preuve suffisant pour se substituer à un essai clinique qui comparerait directe les trois médicaments mais permet de donner une tendance. Les NOAC seraient tous trois « cost-effective » par rapport à la warfarine (**Figure 11**). L'apixaban serait le plus avantageux, avec un gain de 0,5 QALY par rapport à la warfarine pour un coût de 7 513 \$ soit un ICER de 15 026 US\$ par QALY, bien inférieur au seuil de 50 000 US\$ accepté aux Etats-Unis. Ces résultats suivent la même tendance que ceux de Kamel et al. (160) qui trouvaient un gain de 0,28 QALY par rapport à la warfarine pour un ICER de 11 400 US\$ par WALY.

Pour un seuil de WTP inférieur à 8 000 US\$ par QALY, la warfarine serait le médicament le plus « cost-effective ». Au-delà, les NOAC seraient plus avantageux, avec le rivaroxaban entre 8 000 et 30 000 US\$ par QALY, le dabigatran entre 30 000 et 40 000 et l'apixaban au-delà.

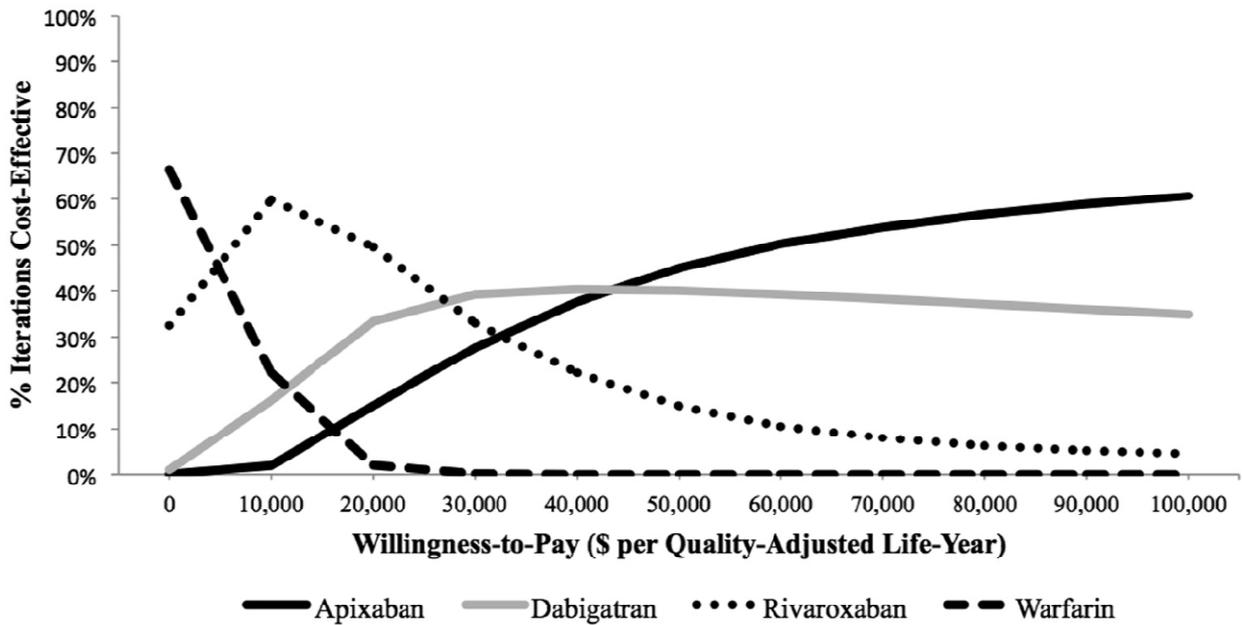


Figure 12. Courbe d'acceptabilité de cost-effectiveness des NOAC et de la warfarine, à partir de Harrington et al. (145).

Lee et al. ont utilisé les données d'AVERROES pour comparer l'apixaban à la warfarine en termes de « cost-effectiveness » dans un modèle à 10 ans de suivi (161). L'apixaban permettait de gagner 0,36 QALY au bout de 10 ans de suivi par rapport à l'aspirine, pour un ICER de 1253 US\$ par QALY, bien inférieur au seuil de 50 000 US\$ par QALY. Il est intéressant de noter qu'en réalisant la même comparaison sur la durée de l'essai clinique (1 an), l'apixaban n'était pas plus efficace que l'aspirine en termes de QALY (0,96 QALY gagnés dans les 2 groupes) mais coûtait près de deux fois plus cher.

## 4. CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

La FA est une maladie fréquente pouvant avoir de graves complications. L'augmentation de la morbi-mortalité chez ces patients est inhérente au risque thromboembolique (notamment l'AVC), qu'il importe de prévenir. C'est pourquoi les patients porteurs de FA âgés de plus de 65 ans ou présentant au moins un facteur de risque thromboembolique sont éligibles à une anticoagulation par voie orale. Les médicaments disponibles dans cette indication sont de deux classes pharmacologiques différentes : les AVK et les NOAC.

Les AVK sont des médicaments connus depuis de nombreuses années et ayant fait la preuve de leur efficacité à la fois dans les essais cliniques et en vie réelle. Leur profil de sécurité n'est pas satisfaisant puisqu'ils sont la première cause d'hospitalisation pour EIM, mais en cas de surdosage, un antidote est disponible et la conduite à tenir est bien connue des praticiens. Enfin, ces médicaments sont d'utilisation contraignante puisqu'ils sont prescrits à posologie ajustée sur la valeur de l'INR, ce qui nécessite un suivi biologique rigoureux et fréquent, et font l'objet de nombreuses interactions d'ordre alimentaire ou médicamenteux.

Pour pallier ces inconvénients, de nouveaux anticoagulants, les NOAC, ont été développés et récemment mis sur le marché dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire. D'après les données des essais cliniques, ils seraient aussi efficaces que les AVK. Ces agents inhibent de façon isolée certains facteurs de la coagulation (facteur X activé ou thrombine) et sont prescrits à posologie standardisée, ce qui permet de s'affranchir du suivi biologique. Ils seraient par ailleurs mis en jeu dans un nombre moins important d'interactions que les AVK. En revanche, les NOAC restent des médicaments récents, peu évalués en conditions de vie réelle en termes d'efficacité et de sécurité. Enfin, les antidotes éventuels sont encore en cours de développement, et la conduite à tenir en cas de surdosage est souvent méconnue.

Avec le vieillissement de la population, de plus en plus de patients sont susceptibles d'être exposés aux anticoagulants. Les études de pharmaco-épidémiologie tiennent donc une place capitale dans l'évaluation de la balance bénéfice/risque de ces médicaments en pratique courante. Si la plupart des études de la littérature traitent de l'incidence des effets indésirables en vie réelle, nous avons décidé de nous intéresser au profil des patients exposés, afin d'observer l'utilisation de ces médicaments. Par la suite, des actions d'éducation ou de correction permettront d'améliorer la prise en charge des malades.

**Partie 2.**

**Etude d'Utilisation des  
Anticoagulants Oraux dans la  
Fibrillation Atriale Non  
Valvulaire au CHU de Toulouse**

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Problématique

Les NOAC ont été étudiés sur plusieurs milliers de patients lors d'essais cliniques (102,104) mais leur efficacité et sécurité d'emploi en vie réelle sont encore mal connues (risque de syndrome coronarien aigu avec le dabigatran (102,129), influence de l'IMC sur l'efficacité et la sécurité de ces médicaments (162)). D'autre part, les patients porteurs de FA, cibles des anticoagulants en vie réelle, sont souvent en bon état général mais sont des patients âgés, polymédicamentés, parfois insuffisants rénaux, qui ne sont pas toujours représentés dans les essais cliniques. Une approche populationnelle observant l'utilisation des NOAC en vie réelle est donc essentielle pour compléter les informations fournies par les essais cliniques.

## 1.2. Objectif

**L'objectif principal de notre étude a été de décrire les facteurs associés à la prescription de NOAC.**

Les objectifs secondaires ont été de décrire :

- Les facteurs associés à l'arrêt de l'anticoagulant après 6 mois de suivi,
- Les médicaments concomitants à l'inclusion et à 6 mois de suivi.

## 2. MATERIEL ET METHODE

Notre étude suit un schéma de cohorte prospective observationnelle monocentrique.

### 2.1. Population étudiée

La population étudiée comprenait tous les patients reçus en consultation pour prise en charge de FA du 4 février au 31 avril 2013 dans le service de Cardiologie (Unité de Rythmologie) du CHU de Toulouse. La période de suivi des patients durait 6 mois après l'inclusion.

- **Critères d'inclusion**

Tout patient répondant aux critères d'inclusion suivants et ayant accepté de participer (signature d'un consentement écrit, **Annexe 6**) :

- Patients de plus de 18 ans
- Consultation en rythmologie au CHU de Toulouse
- Fibrillation atriale non valvulaire
- Prescription d'anticoagulant oral (AVK ou NOAC) dans le cadre de la prévention thromboembolique de l'AVC et de l'embolie systémique chez le patient atteint de fibrillation atriale non valvulaire.

- **Critères d'exclusion**

Patients éligibles mais refusant de signer le formulaire de consentement.

### 2.2. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la prescription d'anticoagulant oral (AVK ou NOAC) dans le cadre d'une FA non valvulaire. Le critère d'évaluation principal était la description de facteurs associés à la prescription de NOAC.

Les critères secondaires étaient :

- La survenue d'événement dans les 6 mois suivant l'inclusion,
- Les médicaments concomitants à l'inclusion et après 6 mois de suivi.

### 2.3. Recueil de données

Les données des patients inclus ont été recueillies lors de la consultation d'inclusion ainsi que dans le dossier médical informatisé du CHU de Toulouse.

A l'inclusion, le recueil portait sur les informations suivantes :

- **Variable d'intérêt : Prise de NOAC** (analyse principale) :
  - **NOAC = 1** (dabigatran, rivaroxaban)
  - **AVK = 0** (acenocoumarol, fluindione, warfarine)
- **Données démographiques** :
  - Age (années) en classes : moins de 70 ans (codé «0 »), 70 ans et plus (codé « 1 »)
  - Genre : Homme = » 1, Femme = 2
- **Caractéristiques de la FA** :
  - Paroxystique ou Permanente
  - Persistante
  - Délai depuis le diagnostic de FA : moins de 5 ans, 5 ans et plus
- **Comorbidités**
  - Surpoids ( $IMC \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)
  - HTA
  - Diabète
  - Insuffisance Rénale : IR modérée = 1 (DFG 31-60 mL/min), IR sévère = 2 (DFG 15-30), IR terminale = 3 (DFG <15, dialyse)
  - Insuffisance cardiaque
  - Antécédent d'AVC
  - Antécédent de SCA ou coronaropathie
  - Statut tabagique : non-fumeur, fumeur ou ancien fumeur
- **Antécédents d'événements hémorragiques** : hémorragie sous AVK, hémorragie sous NOAC, autre hémorragie
- **Prise concomitante d'AAP**
- **Traitements antérieurs**
  - Ablation
  - Cardioversion
  - Prise antérieure d'AVK, Prise antérieure de NOAC

- Score de risque thromboembolique CHA2DS2VASc :
  - CHA2DS2VASc = 0 : pas de risque thromboembolique
  - CHA2DS2VASc  $\geq$  1 : risque justifiant une anticoagulation orale
- Score de risque hémorragique HASBLED :
  - HASBLED < 3 : risque hémorragique faible
  - HASBLED  $\geq$  3 : risque hémorragique élevé
- Equilibre de l'INR : INR équilibré, INR labile, non applicable (patient n'ayant jamais reçu d'AVK)
- Caractère contraignant de l'INR pour le patient : oui, non, non applicable
- Caractère rassurant de l'INR pour le patient : oui, non, non applicable
- Anticoagulant oral prescrit : acenocoumarol, dabigatran, fluindione, rivaroxaban, warfarine
- Médicaments concomitants, par DCI

A la date de point, le recueil portait sur les informations suivantes :

- **Variable d'intérêt : survenue de l'événement** (Analyses secondaires) :
  - **Événement à 6 mois : oui = 1, non = 0**
  - **Événement hémorragique à 6 mois : oui = 1, non = 0**
- Motif de l'arrêt de l'anticoagulant
- Médicaments concomitants, par DCI

## 2.4. Déroulement de l'étude

- **Période pilote de mise en place**

La période de mise en place de l'étude s'est déroulée entre le 28 janvier et le 1<sup>er</sup> février 2013. Le protocole de l'étude a été validé après présentation aux rythmologues et obtention de leur accord. Une semaine de faisabilité (4 au 10 février 2013) a permis d'évaluer les fiches de recueil et d'estimer le nombre de patients susceptibles d'être inclus au terme de la période de recrutement.

- **Période d'inclusion**

La période d'inclusion s'est déroulée entre le 4 février et le 31 avril 2013. Tous les patients ont été répartis dans les différents groupes (AVK ou NOAC) par un seul opérateur extérieur, selon l'anticoagulant prescrit au cours de la consultation.

- **Modalités de suivi des patients**

Le suivi des patients était de 6 mois. La date de point était la date de survenue de l'événement ou la date de fin de suivi, c'est-à-dire 6 mois après l'inclusion (le premier des deux rencontrés). Une analyse intermédiaire a toutefois été réalisée à 3 mois de l'inclusion.

Nous avons considéré comme événement, tout arrêt définitif de l'anticoagulant ou arrêt pour effet indésirable thrombotique ou hémorragique. Nous n'avons pas considéré comme événement les interruptions d'anticoagulant prévues a priori pour la réalisation d'interventions, telles qu'une ablation de fibrillation atriale.

Nous avons créé une base de monitoring afin de faciliter l'organisation du suivi. Nous avons recontacté les patients par téléphone à 3 et 6 mois de l'inclusion pour détecter la survenue de l'événement d'intérêt (ou leur médecin traitant s'ils étaient injoignables). Afin d'avoir les informations les plus exhaustives possibles, ces données ont été croisées avec celles provenant des dossiers informatisés des patients de la cohorte ayant bénéficié d'une hospitalisation ou d'une consultation au CHU de Toulouse.

## **2.5. Traitement des données**

### **2.5.1. Gestion des données**

Les données des patients ont été saisies au moment de la consultation sur une fiche de recueil (**Annexe 9**) puis sur la base de données exploitée pour les analyses de la cohorte. Nous avons rédigé un guide de saisie ainsi qu'un dictionnaire des variables explicitant leur codage. La base de saisie des données a été validée lors de la période de mise en place (février 2013). Nous avons réalisé une double saisie des données (1 seul opérateur) à partir des fiches de recueil, avec confrontation des deux bases et vérification sur la fiche de recueil voire le dossier médical du patient en cas de discordance des informations. Une fois les bases confrontées, nous avons vérifié la cohérence des données. Le fichier d'anonymat était protégé par un mot de passe connu d'un seul opérateur. Les données étaient stockées sur un serveur

sécurisé, situé dans un bâtiment sécurisé (INSERM 1027). Au terme de l'étape de data management, la base de données anonymisée validée a été gelée, et le fichier d'anonymat détruit.

### **2.5.2. Analyse statistique**

**A l'inclusion**, nous avons effectué une description :

- Des patients à l'inclusion selon l'anticoagulant prescrit (AVK ou NOAC) et leurs médicaments concomitants,
- Des facteurs associés à la prescription de NOAC (modélisation par régression logistique).

**Au cours du suivi**, nous avons effectué une description

- Des patients ayant présenté l'événement d'intérêt au cours du suivi et leurs médicaments concomitants
- Des facteurs associés à la survenue d'événement dans les 3 et 6 mois suivant l'inclusion, avec une analyse en sous-groupe pour déterminer les facteurs associés à la survenue d'un événement hémorragique (modélisation par régression logistique).

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présentait la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives présentait l'effectif, la moyenne, l'écart-type, le premier quartile, la médiane, le troisième quartile et les valeurs extrêmes. L'intervalle de confiance à 95 % est présenté pour les paramètres les plus pertinents. Nous avons réalisé des graphiques s'ils permettaient de faciliter l'interprétation des résultats.

Pour les comparaisons entre les groupes, le seuil de significativité des tests statistiques a été fixé à 5 % en formulation bilatérale. Nous avons utilisé le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test exact de Fischer pour les effectifs théoriques inférieurs à 5 pour les variables quantitatives, et le test de Student pour comparer les variables quantitatives de 2 groupes indépendants, lorsque les hypothèses de normalité des distributions et d'homoscédasticité des variances étaient validées, ou le test non paramétrique des rangs de Wilcoxon dans le cas contraire.

Pour chaque modèle de régression, les variables significatives au seuil de 25 % en analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée. Le modèle final a été établi après sélection pas à pas descendante des variables significatives au seuil de 5 %. Les

variables considérées comme facteurs de confusion potentiels étaient conservées dans le modèle même si elles n'étaient pas significatives au seuil de 5 %. L'adéquation du modèle a été vérifiée à l'aide du test d'Hosmer et Lemeshow. Le pouvoir discriminant du modèle a été évalué par l'aire sous la courbe ROC.

Nous avons réalisé les analyses statistiques avec le logiciel SAS<sup>®</sup> (SAS Institute, version 9.2, North Carolina USA) après gel de la base de données.

- **Nombre de sujets nécessaires**

Il s'agissait d'une étude observationnelle, non randomisée, ayant pour but de décrire les pratiques de prescription et le profil de patient sous anticoagulant oral dans le cadre d'une fibrillation atriale. Par conséquent, le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé.

D'après les données de l'étude de faisabilité, le nombre attendu de patients était de l'ordre de 100.

## **2.6. Considérations éthiques, réglementaires et juridiques**

- **Considérations éthiques**

Avant chaque inclusion, nous avons expliqué au patient les objectifs, modalités de l'étude et lui avons remis une note d'information (**Annexe 7**) ainsi que le formulaire de consentement éclairé. Pour participer à l'étude, le patient devait signer le formulaire de consentement. La feuille d'anonymat était saisie comportant le nom, le prénom et le numéro de téléphone du patient pour assurer le suivi. Les patients pouvaient contacter le Service de Pharmacologie (coordonnées mentionnées sur la note d'information) sur les horaires ouvrables pour demander des informations complémentaires ou arrêter sa participation à l'étude (**Annexe 7**).

Une lettre d'information présentant les objectifs, les modalités de l'étude et de suivi était envoyée aux médecins traitants des patients inclus. Ils étaient ainsi informés de l'éventualité d'appels téléphoniques à 3 mois. Un coupon en bas de page pouvait être renvoyé s'ils ne souhaitaient pas être recontactés (**Annexe 8**).

- **Aspects réglementaires et juridiques**

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle ne modifiant en aucune façon la prise en charge médicale habituelle des personnes entrant dans l'étude, ne portant pas

atteinte à l'intégrité physique ou psychique et ne nécessitant pas de visite particulière de suivi pour les personnes entrant dans l'étude. Dans ces conditions, cette étude ne s'inscrit pas dans le champ d'application de la loi n°2004-806 du 6 août 2004 et le projet n'a donc pas lieu de faire l'objet d'une soumission à un Comité de Protection des Personnes.

Cette étude n'étant pas financée par un industriel, elle ne s'inscrit pas dans le champ d'application de la loi n°2011-2-12 du 29/12/2011 – art.2. Par conséquent, ce projet n'a pas lieu de faire l'objet d'une soumission à l'avis du Conseil National de l'Ordre des Médecins.

Cette étude épidémiologique avec recueil de données nominatives a reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), puis une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, complétée par la loi n°94-548 du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé). (**Annexes 10 et 11**). Le recours à des données nominatives (nom, prénom, numéro de téléphone du patient) est justifié par la nécessité de pouvoir recontacter les patients à 3 et 6 mois dans le cadre du suivi et d'effectuer un contrôle de qualité.

Les effets indésirables médicamenteux détectés dans le cadre de l'étude ont été déclarés au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance.

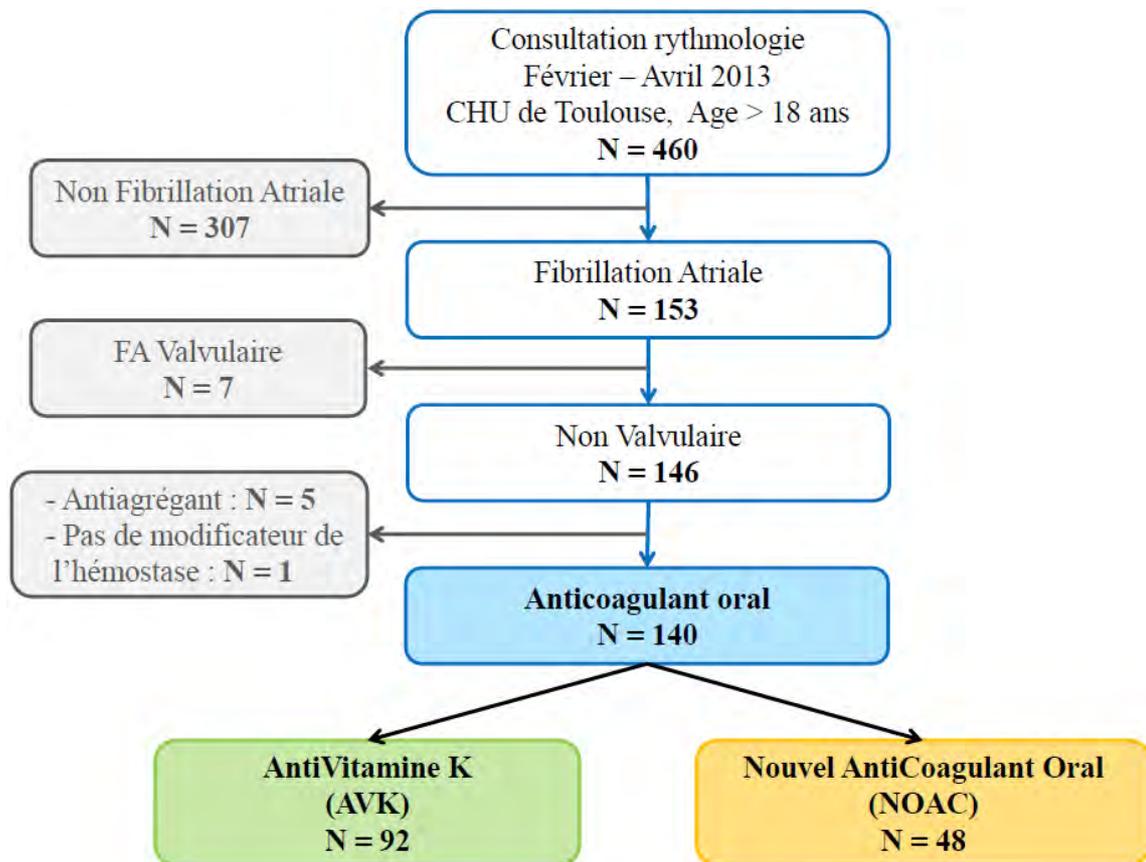
Les résultats de l'étude sont la propriété du Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique de la Faculté de Médecine et du CHU de Toulouse. Les services de Cardiologie et Pharmacie (pôle cardiovasculaire) du CHU seront associés à la publication.

### 3. RESULTATS

#### 3.1. Analyse des données de la population totale à l'inclusion

##### 3.1.1. Description de la population

Au terme de la période de recrutement (Février - Avril 2013), 140 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 92 (65,7 %) étaient traités par AVK et 48 (34,3 %) par NOAC (**Figure 13**). Un seul patient était d'exposition incidente (début de l'anticoagulant à l'inclusion).



*Figure 13. Diagramme de flux avec les participants*

Le **tableau 4** résume les caractéristiques principales des patients de la cohorte à l'inclusion. Les patients étaient âgés de 38 à 92 ans avec un âge moyen de 70 ans (67 ans dans le groupe NOAC et 72 ans dans le groupe AVK). Plus de la moitié des patients avait plus de 70 ans (âge médian de 72 ans). Près des 2/3 des patients étaient des hommes (65,7 %) soit un sex ratio de 1,9.

**Tableau 4. Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

	<b>Total, n = 140</b>	<b>AVK, n = 92</b>	<b>NOAC, n = 48</b>	<b>P</b>
<b>Genre Masculin, n (%)</b>	92 (65,7)	62 (67,4)	30 (62,5)	0,563
Sex ratio	1,9	2,1	1,7	
<b>Age, médiane [IQR], années</b>	72 [61-81]	75 [65-81]	69 [58-76]	0,013
moins de 70 ans, n (%)	64 (45,7)	35 (38,0)	29 (60,4)	
70 ans et plus, n (%)	76 (54,3)	57 (62,0)	19 (39,6)	
<b>Antécédent d'événement hémorragique, n (%)</b>	24 (17,1)	16 (17,4)	8 (16,7)	0,915
Hémorragie sous AVK, n (%)	20 (14,3)	15 (16,3)	5 (10,4)	
Hémorragie sous NOAC, n (%)	1 (0,7)	1 (0,1)	0 (0,0)	
Autre, n (%)	3 (2,1)	0 (0,0)	3 (6,3)	
<b>Comorbidités</b>				
Hypertension Artérielle, n (%)	92 (65,7)	65 (70,7)	27 (56,3)	0,090
SCA ou coronaropathie, n (%)	21 (15,0)	19 (20,7)	2 (4,2)	0,020
AVC ou AIT, n (%)	36 (25,7)	21 (22,8)	15 (31,3)	0,281
Surpoids, n (%)	80 (57,1)	56 (60,9)	24 (50,0)	0,219
Dyslipidémie, n (%)	34 (24,3)	22 (23,9)	12 (25,0)	0,886
Diabète, n (%)	22 (15,7)	19 (20,7)	3 (6,3)	0,036
Insuffisance Cardiaque, n (%)	17 (12,1)	13 (14,1)	4 (8,3)	0,324
AOMI, n (%)	10 (7,1)	8 (8,7)	2 (4,2)	0,334
Tabagisme (actif ou sevré), n (%)	30 (21,4)	18 (19,6)	12 (25,0)	0,416
Insuffisance Rénale, n (%)	24 (17,1)	16 (17,4)	8 (16,7)	0,481
Modérée (DFG 31-60 mL/min), n (%)	16 (11,4)	9 (9,8)	7 (14,6)	
Sévère (DFG 15-30 mL/min), n (%)	3 (2,1)	3 (3,3)	0 (0,0)	
Terminale (DFG < 15 mL/min), n (%)	5 (3,6)	4 (4,3)	1 (0,2)	
<b>Fibrillation Atriale</b>				
Permanente, n (%)	36 (25,7)	24 (26,1)	12 (25,0)	0,984
Persistante, n (%)	61 (43,6)	43 (46,7)	18 (37,5)	0,296
Traitement non médicamenteux antérieur				
Ablation, n (%)	40 (28,6)	30 (32,6)	10 (20,8)	
Cardioversion, n (%)	44 (31,4)	34 (37,0)	10 (20,8)	
Diagnostic datant de moins de 5 ans, n (%)	82 (58,6)	46 (50,0)	36 (75,0)	0,005
<b>Prise d'Anti-Agrégant Plaquettaire, n (%)</b>	23 (16,4)	21 (22,8)	2 (4,2)	0,012
<b>Prise antérieure d'AVK, n (%)</b>	28 (20,0)	7 (7,6)	21 (43,8)	< 0,001
<b>Prise antérieure de NOAC, n (%)</b>	5 (3,6)	4 (4,3)	1 (0,2)	0,503
<b>Equilibre de l'INR</b>				
INR équilibré, n (%)	94 (67,9)	82 (89,1)	13 (27,1)	
Non Applicable, n (%)	29 (20,7)	0 (0,0)	29 (60,4)	

*Abréviations : AVK : AntiVitamine K, IQR : InterQuartile Ratio, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, INR : International Normalized Ratio, SCA : Syndrome*

*Coronarien Aigü, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AIT : Accident Ischémique Transitoire, GFF : Débit de Filtration Glomérulaire*

Parmi les 140 patients inclus, 24 (17,1 %) avaient déjà présenté un ou plusieurs événements hémorragiques. Vingt-deux d'entre eux étaient secondaires à la prise d'anticoagulant avec notamment 20 survenus sous AVK soit 83,3 % des antécédents d'hémorragies.

Environ 2/3 des patients étaient hypertendus (n = 92 soit 65,7 %). Seuls 2 patients du groupe NOAC avaient un antécédent de syndrome coronarien aigü, contre 19 dans le groupe AVK. Plus de la moitié des patients de la cohorte étaient en surpoids (n = 80 soit 57,1 %).

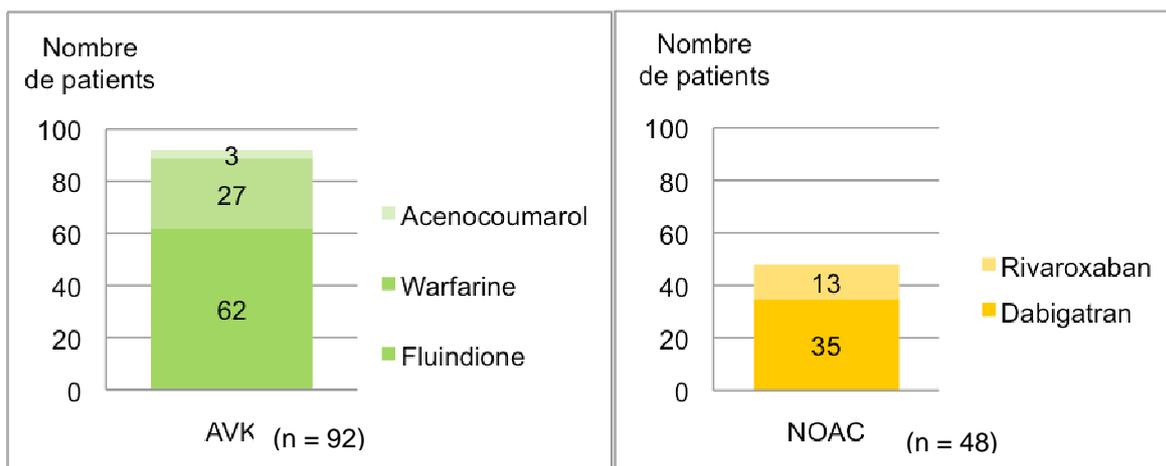
La majorité des insuffisants rénaux inclus dans l'étude (n = 24 soit 17,1 %) étaient traités par AVK (n = 16 soit 66,7 % des insuffisants rénaux). Un patient ayant une IR terminale était traité par NOAC alors que ces médicaments sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère.

Parmi les 48 patients traités par NOAC, 8 (16,7 %) ne bénéficiaient pas du dosage adapté d'après les recommandations (110). Un patient insuffisant rénal avait une posologie trop forte et les 6 autres patients avaient une posologie trop faible.

La fibrillation atriale était permanente chez 36 (25,7 %) et persistante chez 61 patients (43,6 %). Chez plus de la moitié des patients (n = 82 soit 58,6 %), le diagnostic de FA datait de moins de 5 ans.

La majorité des patients de la cohorte traités par antiagrégant plaquettaire (n = 23) prenaient des AVK (n= 21 soit 91,3 %). Près d'un quart des patients avaient précédemment reçu un autre anticoagulant (n = 32 soit 23,6 %). Il s'agissait dans la plupart des cas d'un AVK (n=28 soit 87,5 %). Deux tiers des patients sous NOAC étaient naïfs d'AVK.

La **figure 14** présente les différents anticoagulants oraux prescrits à l'inclusion. Près de 2/3 des patients étaient traités par AVK (n = 92 soit 65,7 %). Un tiers était traité par NOAC (n = 48 soit 34,3 %). La majorité des patients sous AVK recevaient de la fluindione (n = 62 soit 67,4 % des patients sous AVK et 44,3 % du total). La majorité des patients sous NOAC recevaient du dabigatran (n = 35 soit 72,9 % des patients sous NOAC et 25,0 % du total).



**Figure 14. Anticoagulants oraux prescrits à l'inclusion**

(Abréviations : AVK : Anti-Vitamines K, NOAC : Nouveaux Anticoagulants Oraux)

La plupart des patients inclus avaient un score de risque thromboembolique justifiant une anticoagulation (CHA2DS2VASC au moins égal à 1 chez 132 patients soit 94,3 %). La majorité des patients avaient un score de risque hémorragique peu élevé (HASBLED inférieur à 3 chez 97 patients soit 69,3 %) (**Annexe 7**).

### 3.1.2. Description des facteurs associés à la prescription de NOAC

- **Analyse univariée (Tableau 5)**

Les variables ayant fait l'objet d'une analyse univariée étaient les suivantes : genre, âge, ancienneté du diagnostic, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation, caractère persistant de la fibrillation, prise concomitante d'antiagrégant(s) plaquettaire(s), prise antérieure d'AVK, prise antérieure de NOAC, antécédent d'AVC, antécédent de SCA ou coronaropathie, antécédent d'hémorragie, HTA, dyslipidémie, diabète, insuffisance cardiaque, surpoids, AOMI, statut tabagique et insuffisance rénale.

- **Analyse multivariée (Tableau 5)**

Les variables conservées pour l'analyse multivariée étaient les suivantes : genre (forcé), âge, SCA ou coronaropathie, HTA, diabète, surpoids, ancienneté du diagnostic, prise concomitante d'AAP et prise antérieure d'AVK.

Les variables conservées dans le modèle final étaient les suivantes : genre, âge, HTA, surpoids, diabète, prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, ancienneté du diagnostic et prise antérieure d'AVK. Ce modèle est adéquat et discriminant. Les variables genre et âge,

facteurs de confusion potentiels, ont été conservés dans le modèle même si elles n'étaient pas significativement associées à la prescription de NOAC. Les facteurs associés à la prescription de NOAC étaient la prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire, l'ancienneté du diagnostic ainsi que la prise antérieure d'AVK.

De façon plus précise, dans notre cohorte,

- les patients traités par AAP ont moins de risque que les non traités de se voir prescrire un NOAC (OR = 0,11 IC95% = [0,02 ; 0,68], p = 0,018).
- les patients diagnostiqués depuis moins de 5 ans ont plus de risque d'être traités par NOAC que ceux diagnostiqués depuis plus longtemps (6,39 [2,15-18,99], p = 0,001).
- les patients ayant antérieurement été traités par AVK ont plus de risque d'être traités par NOAC que ceux n'ayant jamais reçu d'AVK (17,84 [5, 41 ; 61,88], p < 0,001).

**Tableau 5. Facteurs associés à la prescription de NOAC**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	p	OR [IC95%]	p
<b>Genre</b>	1,24 [0,60-2,57]	0,563	1,05 [0,43-2,57]	0,924
<b>Age</b>	2,49 [1,22-5,08]	0,013	1,39 [0,58-3,33]	0,463
<b>Antécédent de SCA</b>	5,99 [1,33-26,91]	0,020		
<b>Hypertension artérielle</b>	1,87 [0,91-3,87]	0,090		
<b>Diabète</b>	0,26 [0,07-0,92]	0,036		
<b>Surpoids</b>	0,64 [0,32-1,30]	0,219		
<b>Ancienneté du diagnostic de FA</b>	3,00 [1,39-6,48]	0,005	6,39 [2,15-18,99]	0,001
<b>Prise concomitante d'AAP</b>	0,15 [0,03-0,66]	0,012	0,11 [0,02-0,68]	0,018
<b>Prise antérieure d'AVK</b>	9,44 [3,62-24,64]	< 0,001	17,84 [5,14-61,88]	< 0,001

**Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow : p = 0,369, Pouvoir discriminant : c = 0,818**

*Abréviations : AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire, AVK : AntiVitamine K, FA : Fibrillation Atriale, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance*

- **Variables explicatives non étudiées dans le modèle**

La plupart des patients sous AVK avaient un INR bien équilibré (n = 82 soit 89,1 %). Parmi les 48 patients sous NOAC, 19 avaient précédemment été traités par AVK et parmi ces 19 patients, 13 patients (68,4 %) avaient un INR équilibré sous AVK.

La majorité des patients ayant déjà bénéficié d'un INR (patients sous AVK ou patients sous NOAC antérieurement sous AVK) considéraient l'INR « contraignant » (70,3 %). Plus de la moitié des patients sous AVK considéraient l'INR « rassurant » (63,0 %). Un seul patient traité par NOAC (5,3 %) considérait l'INR « rassurant ».

### 3.1.3. Description des médicaments concomitants à l'inclusion

Pour les 140 patients, 656 médicaments concomitants ont été déclarés soit une moyenne d'environ  $4,9 \pm 3,1$  médicaments par patient. Certains patients étaient seulement traités par anticoagulant sans autre médicament concomitant. Le nombre maximal de médicaments concomitants retrouvés par ordonnance est de 18.

Le **tableau 6** présente les 10 médicaments concomitants les plus fréquemment retrouvés à l'inclusion dans chaque groupe. Les premiers par ordre décroissant sont le bisoprolol (n = 41 soit 29,3 % du total), l'amiodarone et le furosemide (n = 36 soit 25,7 %) ainsi que le flecainide et la levothyroxine (n=23 soit 16,4 %). La proportion de patients sous flecainide et aspirine était significativement différente dans les groupes NOAC et AVK (p = 0,012 et p = 0,049 respectivement).

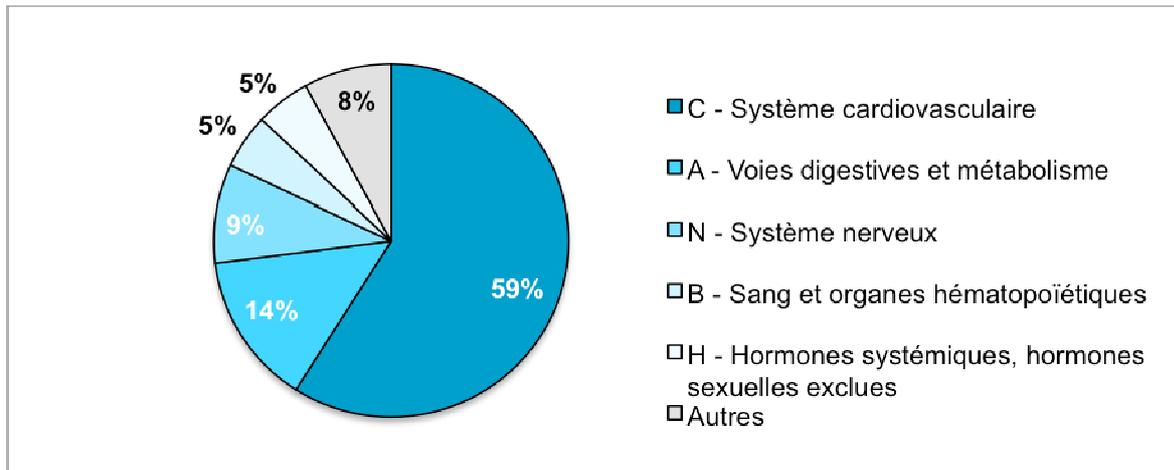
**Tableau 6. Palmarès des médicaments concomitants les plus fréquemment retrouvés à l'inclusion**

Total (n = 140)		AVK (n = 92)		NOAC (n = 48)	
DCI	n (%)	DCI	n (%)	DCI	n (%)
<b>1</b> bisoprolol	41 (29,3)	<b>1</b> bisoprolol	31 (33,7)	<b>1</b> flecainide	11 (22,9)
<b>2</b> amiodarone	36 (25,7)	<b>2</b> furosemide	28 (30,4)	<b>2</b> bisoprolol	10 (20,8)
<b>3</b> furosemide	36 (25,7)	<b>3</b> amiodarone	27 (29,3)	<b>3</b> amiodarone	9 (18,8)
<b>4</b> flecainide	23 (16,4)	<b>4</b> aspirine	20 (21,7)	<b>4</b> furosemide	8 (16,7)
<b>5</b> levothyroxine	23 (16,4)	<b>5</b> levothyroxine	17 (18,5)	<b>5</b> atorvastatine	7 (14,6)
<b>6</b> aspirine	22 (15,7)	<b>6</b> ramipril	15 (16,3)	<b>6</b> atenolol	6 (12,5)
<b>7</b> ramipril	21 (15,0)	<b>7</b> rosuvastatine	14 (15,2)	<b>7</b> levothyroxine	6 (12,5)
<b>8</b> atorvastatine	20 (14,3)	<b>8</b> atorvastatine	13 (14,1)	<b>8</b> ramipril	6 (12,5)
<b>9</b> rosuvastatine	17 (12,1)	<b>9</b> flecainide	12 (13,0)	<b>9</b> esomeprazole	4 (8,3)
<b>10</b> atenolol	14 (10,0)	<b>10</b> amlodipine	10 (10,9)	<b>10</b> levetiracetam	4 (8,3)

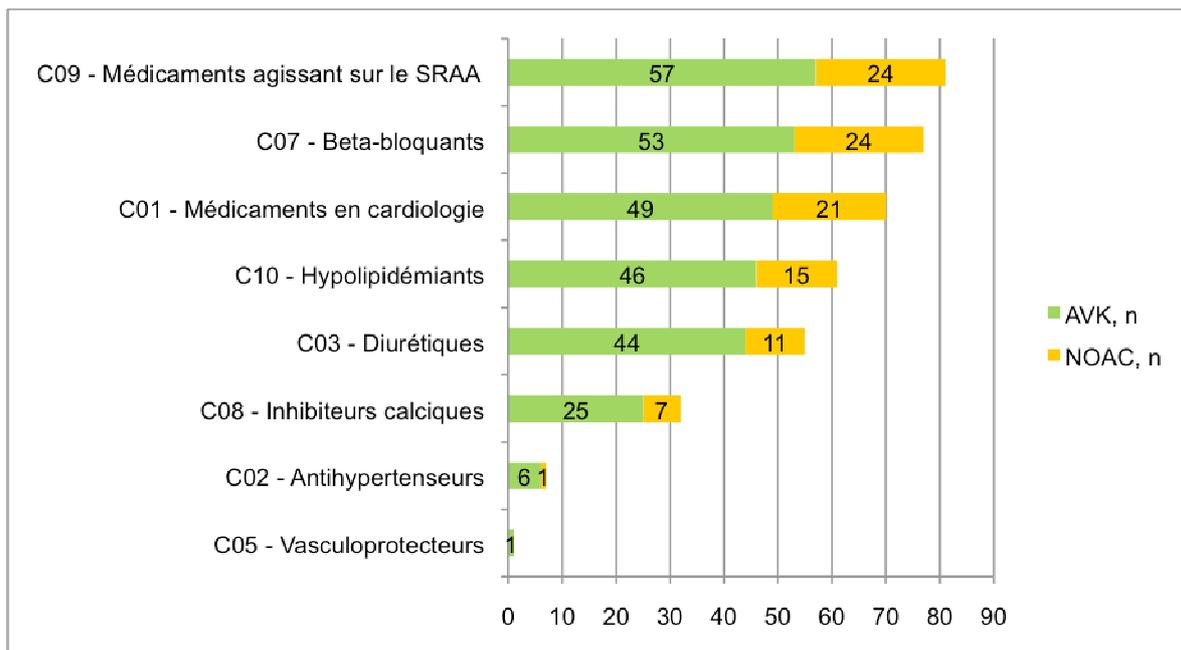
*Abréviations : AVK : AntiVitamine K, DCI : Dénomination Commune Internationale, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral*

La **figure 15** présente les médicaments concomitants à l'inclusion selon la classification ATC. L'**Annexe 8** présente ces classes ATC selon le type d'anticoagulant prescrit (AVK ou NOAC). La classe la plus représentée est celle du « Système cardiovasculaire » (59 %), suivie par la classe « Voies digestives et métabolismes » (14 %) comprenant les IPP (5 %) et les médicaments du diabète (5 %). Les médicaments du système cardiovasculaire les plus fréquemment retrouvés sont par ordre décroissant les médicaments

du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (22 %), les bêta-bloquants (20 %), les anti-arythmiques (18 %), les hypolipémiants (16 %) et les diurétiques (14 %) (**Figure 16**).



**Figure 15. Répartition des médicaments concomitants par classification ATC à l'inclusion**



**Figure 16. Médicaments de la classe « Système cardiovasculaire » à l'inclusion**

(Abréviations : AVK : Anti-Vitamines K, NOAC : Nouveaux Anticoagulants Oraux, SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone)

## 3.2. Analyse au cours des 3 mois de suivi

### 3.2.1. Description de la population

- **Survenue de l'événement (Tableau 7)**

Sur les 140 patients de la cohorte, 24 (17,14 %) ont présenté l'événement d'intérêt (arrêt de l'anticoagulant pour événement hémorragique, thromboembolique, ou autre) dans les 3 mois suivant l'inclusion. Nous avons pu recontacter tous les patients et il n'y a donc pas eu de perdu de vue.

**Tableau 7. Type d'événement retrouvé dans les 3 mois suivant l'inclusion en fonction de l'anticoagulant prescrit.**

	<b>AVK n = 11</b>	<b>NOAC n = 13</b>	<b>P</b>
<b>Événement hémorragique, n (%)</b>	<b>5 (20,8)</b>	<b>6 (25,0)</b>	<b>0,151</b>
Epistaxis, n (%)	1 (4,2)	1 (4,2)	
Hématurie, n (%)	2 (8,3)	1 (4,2)	
Hémoptysie, n (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	
Autre hémorragie, n (%)	1 (4,2)	4 (16,7)	
<b>Événement thromboembolique, n (%)</b>	<b>2 (8,3)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>0,304</b>
SCA, n (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	
AVC, n (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	
<b>Autres événements n (%)</b>	<b>4 (16,7)</b>	<b>7 (29,2)</b>	<b>0,033</b>
Effet Indésirable digestif, n (%)	0 (0,0)	2 (8,3)	
Insuffisance Rénale, n (%)	0 (0,0)	1 (4,2)	
Décès non lié au médicament, n (%)	0 (0,0)	1 (4,2)	
Guérison, n (%)	1 (4,2)	2 (8,3)	
Anticoagulant n'a jamais été pris, n (%)	0 (0,0)	1 (4,2)	
Relais NOAC, n (%)	3 (12,5)	0 (0,0)	
<b>TOTAL, n (%)</b>	<b>11 (45,9)</b>	<b>13 (54,2)</b>	<b>0,044</b>

*Abréviations : AVK : Anti-Vitamine K, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, SCA : Syndrome Coronarien Aigü, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, INR : International Normalized Ratio*

- **Caractéristiques des patients ayant présenté l'événement**

Le **tableau 8** résume les caractéristiques principales des patients de la cohorte ayant présenté l'événement. Les patients étaient âgés de 49 à 92 ans avec un âge moyen de 73 ans (71 ans dans le groupe NOAC et 76 ans dans le groupe AVK). Plus de la moitié des patients avait moins de 70 ans (âge médian de 76 ans). Les deux tiers des patients étaient des hommes (66,7 %) soit un sex ratio de 2,0.

**Tableau 8. Caractéristiques générales des patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion**

	<b>Total, n = 24</b>	<b>AVK, n = 11</b>	<b>NOAC, n = 13</b>	<b>P</b>
<b>Genre Masculin, n (%)</b>	16 (66,7)	7 (63,6)	9 (69,2)	0,914
Sex ratio	2,0	1,8	2,3	
<b>Age, médiane [IQR]</b>	76 [64-83]	79 [66-83]	75 [60-81]	0,185
moins de 70 ans, n (%)	16 (66,7)	8 (72,7)	8 (61,5)	
70 ans et plus, n (%)	8 (33,3)	3 (27,3)	5 (38,5)	
<b>Antécédent d'événement hémorragique, n (%)</b>	6 (25,0)	3 (27,3)	3 (23,1)	0,267
Hémorragie sous AVK, n (%)	5 (20,8)	3 (27,3)	2 (15,4)	
Autre, n (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (7,7)	
<b>Comorbidités</b>				
Hypertension artérielle, n (%)	18 (75,0)	9 (81,8)	9 (69,2)	0,296
SCA ou coronaropathie, n (%)	2 (8,3)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,325
AVC ou AIT, n (%)	6 (25,0)	3 (27,3)	3 (23,1)	0,930
Surpoids, n (%)	10 (41,7)	7 (63,6)	3 (23,1)	0,097
Dyslipidémie, n (%)	9 (37,5)	3 (27,3)	6 (46,2)	0,102
Diabète, n (%)	3 (12,5)	2 (18,2)	1 (7,7)	0,636
Insuffisance Cardiaque, n (%)	3 (12,5)	1 (9,1)	2 (15,4)	0,953
AOMI, n (%)	4 (16,7)	2 (18,2)	2 (15,4)	0,060
Tabagisme (actif ou sevré), n (%)	4 (16,7)	1 (9,1)	3 (23,1)	0,712
Insuffisance Rénale, n (%)	5 (20,8)	1 (9,1)	4 (30,8)	0,599
Modérée (DFG 31-60 mL/min), n (%)	3 (12,5)	0 (0,0)	3 (23,1)	
Sévère (DFG 15-30 mL/min), n (%)	1 (4,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	
Terminale (DFG < 15 mL/min), n (%)	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (7,7)	
<b>Fibrillation Atriale</b>				
Permanente, n (%)	8 (33,3)	5 (45,5)	3 (23,1)	0,377
Persistante, n (%)	11 (45,8)	4 (36,4)	7 (63,6)	0,653
Traitement non médicamenteux antérieur				
Ablation, n (%)	8 (33,3)	4 (36,4)	4 (30,8)	
Cardioversion, n (%)	4 (16,7)	2 (18,2)	2 (15,4)	
Diagnostic de moins de 5 ans, n (%)	11 (45,8)	7 (29,2)	4 (30,8)	0,631
<b>Prise concomitante d'AAP, n (%)</b>	4 (16,7)	3 (27,3)	1 (7,7)	0,972
<b>Prise antérieure d'AVK, n (%)</b>	6 (25,0)	1 (9,1)	5 (38,5)	0,502
<b>Prise antérieure de NOAC, n (%)</b>	1 (4,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	0,863

*Abbréviations : AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire, AVK : AntiVitamine K, IQR : InterQuartile Ratio, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, INR : International Normalized Ratio, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AIT : Accident Ischémique Transitoire, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire*

Parmi les patients ayant présenté un événement, 6 (25,0 %) avaient déjà présenté un ou plusieurs événements hémorragiques auparavant, sous AVK dans la plupart des cas (n = 5 soit 83,3 % des événements hémorragiques antérieurs).

Les 3/4 des patients ayant arrêté leur anticoagulant oral étaient hypertendus (n = 18 soit 75,0 %). Aucun patient coronarien du groupe NOAC n'a présenté d'événement.

Sur les 24 insuffisants rénaux de la cohorte, 5 (20,8 %) ont présenté un événement. La majorité d'entre eux étaient traités par NOAC (n = 4 soit 80,0 %).

La fibrillation atriale était permanente chez 8 patients ayant présenté l'événement (33,3 %) et persistante chez 11 (45,8 %). Chez plus de la moitié des patients (n = 13 soit 54,2 %), le diagnostic de FA datait de plus de 5 ans.

Sur les 23 patients traités par anticoagulant oral et antiagrégant plaquettaire, 4 (17,4 %) ont présenté l'événement dont 3 (75,0 %) dans le groupe AVK. Un quart des patients ayant présenté l'événement avait précédemment reçu un autre anticoagulant (n = 6 soit 25,0 %). Il s'agissait dans la plupart des cas d'un NOAC (n = 5 soit 83,3 %).

Parmi les 24 patients ayant présenté l'événement, 13 (54,2 %) étaient traités par NOAC et 11 (45,8 %) étaient traités par AVK. L'AVK le plus fréquemment retrouvé était la fluindione (n = 8 soit 72,7 % des patients sous AVK ou 33,3 % du total) et le NOAC le plus fréquemment retrouvé était le dabigatran (n = 9 soit 69,2 % des patients sous NOAC c'est-à-dire 37,5 % du total).

La plupart des patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion avaient un score de risque thromboembolique justifiant une anticoagulation (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC au moins égal à 1 chez 21 patients soit 87,5 %). La majorité des patients avaient un score hémorragique peu élevé (HASBLED inférieur à 3 chez 14 patients soit 58,3 %) (**Annexe 9**).

### **3.2.2. Description des facteurs associés à la survenue d'événement**

- **Analyse univariée (Tableau 9)**

Les variables ayant fait l'objet d'une analyse univariée étaient les suivantes : genre, âge, ancienneté du diagnostic, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation, caractère persistant de la fibrillation, prise concomitante d'antiagrégant(s) plaquettaire(s), prise antérieure d'AVK, prise antérieure de NOAC, antécédent d'AVC, antécédent de SCA ou coronaropathie, antécédent d'hémorragie, HTA, dyslipidémie, diabète, insuffisance cardiaque, surpoids, AOMI, statut tabagique, insuffisance rénale et prise de NOAC.

- **Analyse multivariée (Tableau 9)**

Les variables conservées pour l'analyse multivariée étaient les suivantes : genre (forcé), âge, dyslipidémie, surpoids, AOMI et prise de NOAC. Les variables conservées dans le modèle final étaient le genre, l'âge, la présence d'AOMI et la prise de NOAC. Ce modèle est adéquat et discriminant. Les variables genre et âge, facteurs de confusion potentiels, ont été conservées dans le modèle même si elles n'étaient pas significativement associées à la prescription de NOAC. Le seul facteur associé à la survenue de l'événement d'intérêt était la prise de NOAC. Plus précisément, les patients de la cohorte traités par NOAC ont plus de risque de présenter l'événement que ceux traités par AVK (OR = 3,71 IC95% = [1,40 ; 9,87], p = 0,009).

**Tableau 9. Facteurs associés à la survenue de l'événement**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	p	OR [IC95%]	p
<b>Genre</b>	0,95 [0,37-2,41]	0,914	0,68 [0,25-1,88]	0,457
<b>Age</b>	0,54 [0,21-1,35]	0,185	0,35 [0,12-0,99]	0,049
<b>Dyslipidémie</b>	2,18 [0,86-5,58]	0,102		
<b>Surpoids</b>	0,47 [0,19-1,15]	0,097		
<b>AOMI</b>	3,67 [0,95-14,17]	0,060		
<b>Prise de NOAC</b>	2,74 [1,12-6,70]	0,028	3,71 [1,40-9,87]	0,009

**Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow : p = 0,229, Pouvoir discriminant : c = 0,687**

*Abréviations : AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance.*

- **Autres variables explicatives non prises en compte dans le modèle**

La plupart des patients traités ou anciennement traités par AVK ayant présenté l'événement avaient un INR bien équilibré (n = 13 soit 81,3 %). Parmi les 16 patients traités ou antérieurement traités par AVK ayant présenté l'événement, 3 avaient un INR labile et parmi eux, 2 étaient substitués par NOAC. Trois patients (18,8 %) étaient traités par NOAC alors que l'INR était équilibré lorsqu'ils prenaient des AVK. Parmi les 11 patients sous AVK ayant présenté l'événement, un seul avait un INR labile.

Parmi les 14 patients sous AVK ayant présenté l'événement, 7 (50,0 %) considéraient l'INR comme « rassurant ».

- **Analyse de sensibilité : survenue d'événement hémorragique (Tableau 10)**

- **Analyse univariée**

Les variables ayant fait l'objet d'une analyse univariée étaient les suivantes : genre, âge, ancienneté du diagnostic, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation, caractère persistant de la fibrillation, prise concomitante d'antiagrégant(s) plaquettaire(s), prise antérieure d'AVK, prise antérieure de NOAC, antécédent d'AVC, antécédent de SCA ou coronaropathie, antécédent d'hémorragie, HTA, dyslipidémie, diabète, insuffisance cardiaque, surpoids, AOMI, statut tabagique, insuffisance rénale et prise de NOAC.

**Tableau 10. Facteurs associés à la survenue d'événement hémorragique dans les 3 mois suivant l'inclusion**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
<b>Genre</b>	1,10 [0,31-3,98]	0,880	0,54 [0,13-2,30]	0,407
<b>Age</b>	0,11 [0,01-0,84]	0,034	0,06 [0,01-0,53]	0,012
<b>Antécédent d'AVC</b>	1,09 [0,27-4,36]	0,902		
<b>Antécédent de SCA</b>	0,55 [0,07-4,50]	0,573		
<b>Antécédent d'hémorragie</b>	3,11 [0,83-11,63]	0,091		
<b>Hypertension Artérielle</b>	1,43 [0,36-5,65]	0,612		
<b>Dyslipidémie</b>	2,87 [0,82-10,10]	0,100		
<b>Diabète</b>	1,21 [0,24-6,03]	0,815		
<b>Insuffisance cardiaque</b>	1,69 [0,33-8,57]	0,527		
<b>Surpoids</b>	0,89 [0,26-3,07]	0,856		
<b>AOMI</b>	3,36 [0,62-18,23]	0,160		
<b>Statut tabagique</b>	0,96 [0,42-2,19]	0,920		
<b>Insuffisance rénale</b>	1,93 [0,47-7,87]	0,360		
<b>Ancienneté du diagnostic de FA</b>	0,84 [0,24-2,89]	0,778		
<b>FA permanente</b>	2,69 [0,82-8,78]	0,102		
<b>FA persistante</b>	1,09 [0,32-3,74]	0,896		
<b>Patient sous NOAC</b>	2,49 [0,72-8,61]	0,151	4,92 [1,21-19,96]	0,026
<b>Prise concomitante d'AAP</b>	0,49 [0,06-4,00]	0,502		
<b>Prise antérieure d'AVK</b>	0,88 [0,18-4,32]	0,875		

**Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow : p = 0,937, Pouvoir discriminant : c = 0,783**

*Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral, SCA : Syndrome Coronarien Aigu, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, FA : Fibrillation Atriale, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire, AVK : Anti-Vitamine K, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance*

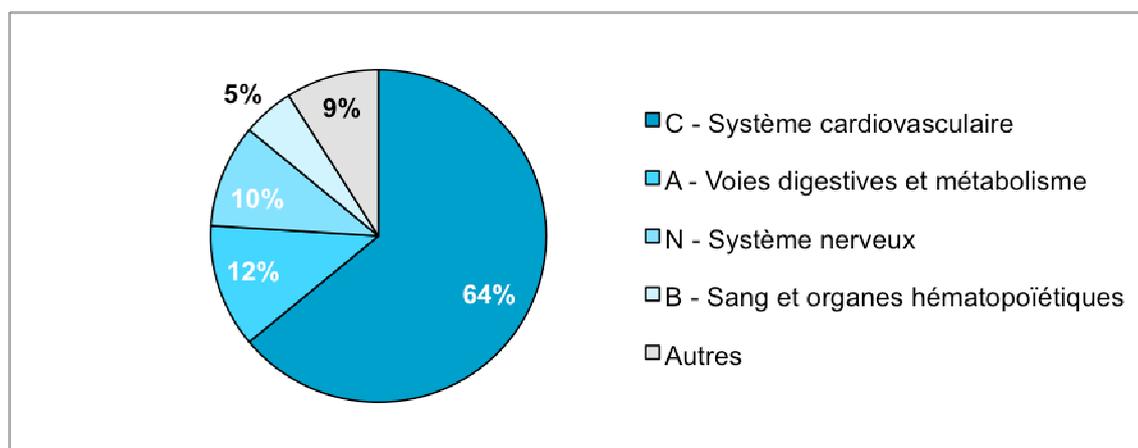
### ○ Analyse multivariée

Les variables conservées pour l'analyse multivariée étaient les suivantes : genre (forcé), âge, antécédent d'événement hémorragique, dyslipidémie, AOMI, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation et prise de NOAC. Les variables conservées dans le modèle final étaient les suivantes : genre, âge, FA, dyslipidémie, prise de NOAC. Ce modèle est adéquat et discriminant. La variable genre, facteur de confusion potentiel, a été conservée dans le modèle même si elle n'était pas significativement associée à la survenue de l'événement. Les facteurs associés à la survenue d'événement étaient l'âge et la prise de NOAC. De façon plus précise, dans notre cohorte,

- les patients ayant moins de 70 ans ont moins de risque de présenter l'événement que les patients plus âgés (OR = 0,06 IC95% = [0,01 ; 0,53], p = 0,012).
- les patients traités par NOAC ont plus de risque de présenter l'événement que ceux traités par AVK (4,92 [1,21 ; 19,96], p = 0,026).

### 3.2.3. Description des médicaments concomitants à 3 mois de suivi

Pour les 24 patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion, 105 médicaments concomitants ont été déclarés, soit en moyenne environ  $4,3 \pm 3,8$  médicaments par patient. Certains patients n'étaient traités que par anticoagulant oral et le nombre maximal de médicaments concomitants sur une même ordonnance était de 14. Les médicaments de la classe « Système cardiovasculaire » sont les plus fréquemment retrouvés (64 %), suivis par ceux des classes « Voies digestives et métabolisme » (12 %) et « Système nerveux » (10 %). (Figure 17)



**Figure 17. Répartition des médicaments concomitants selon la classification ATC chez les patients ayant présenté l'événement.**

### 3.3. Analyse au cours des 6 mois de suivi

#### 3.3.1. Description de la population

- **Survenue de l'événement (Tableau 11)**

Sur les 140 patients de la cohorte, 36 (25,71 %) ont présenté l'événement d'intérêt (arrêt de l'anticoagulant pour événement hémorragique, thromboembolique, ou autre) dans les 6 mois suivant l'inclusion. La moitié d'entre eux appartenait au groupe NOAC (n = 18 soit 37,5 % de l'ensemble des patients sous NOAC) et l'autre moitié appartenait au groupe AVK (n = 18 soit 19,6 % de l'ensemble des patients sous AVK). Nous avons pu recontacter tous les patients et il n'y a donc pas eu de perdu de vue.

**Tableau 11. Type d'événement retrouvé à 6 mois en fonction de l'anticoagulant prescrit.**

	AVK n = 18	NOAC n = 18	P
<b>Événement hémorragique, n (%)</b>	<b>7 (38,9)</b>	<b>6 (33,3)</b>	<b>0,729</b>
Epistaxis, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	
Hématurie, n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)	
Hémoptysie, n (%)	1 (5,6)	0 (0,0)	
Autre hémorragie, n (%)	3 (16,7)	4 (22,2)	
<b>Événement thromboembolique, n (%)</b>	<b>3 (16,67)</b>	<b>2 (11,1)</b>	<b>0,630</b>
SCA, n (%)	1 (5,6)	1 (5,6)	
AVC, n (%)	2 (11,1)	0 (0,0)	
TVP, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	
<b>Autres événements n (%)</b>	<b>8 (44,4)</b>	<b>10 (55,6)</b>	<b>0,505</b>
Effet Indésirable digestif, n (%)	0 (0,0)	2 (11,1)	
Insuffisance Rénale, n (%)	0 (0,0)	2 (11,1)	
Coma fébrile non lié au médicament, n (%)	1 (5,6)	0 (0,0)	
Décès non lié au médicament, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	
Guérison (CHADS = 0), n (%)	2 (11,1)	4 (22,2)	
Anticoagulant n'a jamais été pris, n (%)	0 (0,0)	1 (5,6)	
Relais NOAC, n (%)	5 (27,8)	0 (0,0)	

*Abréviations : AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AVK : Anti-Vitamine K, INR : International Normalized Ratio, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, SCA : Syndrome Coronarien Aigü, TVP : Thrombose Veineuse Profonde.*

- **Caractéristiques des patients ayant présenté l'événement**

Le **tableau 12** résume les caractéristiques principales des patients de la cohorte ayant présenté l'événement. Les patients étaient âgés de 38 à 92 ans avec un âge moyen de 70 ans.

Plus de la moitié des patients avaient moins de 70 ans (âge médian de 74 ± 14 ans). Les deux tiers des patients étaient des hommes (66,7 %) soit un sex ratio de 2,0.

**Tableau 12. Caractéristiques générales des patients ayant présenté l'événement dans les 6 mois suivant l'inclusion**

	<b>Total, n = 36</b>	<b>AVK, n = 18</b>	<b>NOAC, n = 18</b>	<b>P</b>
<b>Genre Masculin, n (%)</b>	24 (66,7)	12 (66,7)	12 (66,7)	0,889
Sex ratio	2,0	2,0	2,0	
<b>Age, médiane [IQR]</b>	74 [61-82]	74 [62-80]	74 [60-83]	0,647
moins de 70 ans, n (%)	14 (38,9)	7 (38,9)	7 (38,9)	
70 ans et plus, n (%)	22 (61,1)	11 (61,1)	11 (61,1)	
<b>Antécédent d'événement hémorragique, n (%)</b>	7 (19,4)	3 (16,7)	4 (22,2)	0,671
Hémorragie sous AVK, n (%)	6 (16,7)	3 (16,7)	3 (16,7)	
Autre, n (%)	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (5,6)	
<b>Comorbidités</b>				
Hypertension artérielle, n (%)	22 (61,1)	11 (61,1)	11 (61,1)	0,500
SCA ou coronaropathie, n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)	0 (0,0)	0,204
AVC ou AIT, n (%)	8 (22,2)	4 (22,2)	4 (22,2)	0,579
Surpoids, n (%)	17 (47,2)	11 (61,1)	6 (33,3)	0,165
Dyslipidémie, n (%)	11 (30,6)	5 (13,9)	6 (16,7)	0,311
Diabète, n (%)	6 (16,7)	4 (22,2)	2 (11,1)	0,856
Insuffisance Cardiaque, n (%)	5 (13,9)	3 (16,7)	2 (11,1)	0,710
AOMI, n (%)	5 (13,9)	3 (16,7)	2 (11,1)	0,081
Tabagisme (actif ou sevré), n (%)	7 (19,4)	3 (16,7)	4 (22,2)	0,977
Insuffisance Rénale, n (%)	8 (22,2)	2 (11,1)	6 (33,3)	0,351
Modérée (DFG 31-60 mL/min), n (%)	5 (13,9)	0 (0,0)	5 (27,8)	
Sévère (DFG 15-30 mL/min), n (%)	1 (2,8)	1 (5,6)	0 (0,0)	
Terminale (DFG < 15 mL/min), n (%)	2 (5,6)	1 (5,6)	1 (5,6)	
<b>Fibrillation Atriale</b>				
Permanente, n (%)	11 (30,6)	7 (38,9)	4 (22,2)	0,562
Persistante, n (%)	15 (41,7)	8 (44,4)	7 (38,9)	0,789
Traitement non médicamenteux antérieur				
Ablation, n (%)	11 (30,6)	6 (16,7)	5 (27,8)	
Cardioversion, n (%)	7 (19,4)	5 (13,9)	2 (11,1)	
Diagnostic de moins de 5 ans, n (%)	23 (63,9)	10 (55,6)	13 (72,2)	0,453
<b>Prise concomitante d'AAP, n (%)</b>	6 (16,7)	5 (27,8)	1 (5,6)	0,964
<b>Prise antérieure d'AVK, n (%)</b>	8 (22,2)	1 (5,6)	7 (38,9)	0,700
<b>Prise antérieure de NOAC, n (%)</b>	1 (2,8)	1 (5,6)	0 (0,0)	0,767

*Abréviations : AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire, AVK : AntiVitamine K, IQR : InterQuartile Ratio, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, INR : International Normalized Ratio, SCA : Syndrome Coronarien Aigü, AVC : Accident Vasculaire Cérébral, AIT : Accident Ischémique Transitoire, DFG : Débit de Filtration Glomérulaire*

Parmi les patients ayant présenté un événement, 7 (19,4 %) avaient déjà présenté un ou plusieurs événements hémorragiques auparavant, sous AVK dans la plupart des cas (n = 6 soit 85,7 % des événements hémorragiques antérieurs).

Les 2/3 des patients ayant présenté l'événement étaient hypertendus (n = 22 soit 61,1 %). Aucun patient coronarien du groupe NOAC n'a présenté d'événement.

Sur les 24 insuffisants rénaux de la cohorte, 8 (33,3 %) ont présenté un événement. La majorité d'entre eux étaient traités par NOAC (n = 6 soit 75,0 %).

La fibrillation atriale était permanente chez 11 patients ayant présenté l'événement (30,6 %) et persistante chez 15 (41,7 %). Chez plus de la moitié des patients (n = 23 soit 63,9 %), le diagnostic de FA datait de plus de 5 ans.

Sur les 23 patients traités par anticoagulant oral et antiagrégant plaquettaire, 6 (16,7 %) ont présenté l'événement dont 5 (83,3 %) dans le groupe AVK. Un quart des patients ayant présenté l'événement avait précédemment reçu un autre anticoagulant (n = 9 soit 25,0 %). Il s'agissait dans la plupart des cas d'un AVK (n = 8 soit 88,9 %).

Parmi les 36 patients ayant présenté l'événement, 18 (50,0 %) étaient traités par NOAC et 18 (50,0 %) étaient traités par AVK. L'AVK le plus fréquemment retrouvé était la fluindione (n = 13 soit 72,2 % des patients sous AVK ou 36,1 % des patients ayant arrêté l'anticoagulant) et le NOAC le plus fréquemment retrouvé était le dabigatran (n = 13 soit 72,2 % des patients sous NOAC ou 36,1 % des patients ayant arrêté l'anticoagulant).

La plupart des patients ayant présenté l'événement dans les 3 mois suivant l'inclusion avaient un score de risque thromboembolique justifiant une anticoagulation (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC au moins égal à 1 chez 31 patients soit 86,1 %). La majorité des patients avaient un score hémorragique peu élevé (HASBLED inférieur à 3 chez 24 patients soit 66,7 %).

### **3.3.2. Description des facteurs associés à la survenue d'événement**

- **Analyse univariée (Tableau 13)**

Les variables ayant fait l'objet d'une analyse univariée étaient les suivantes : genre, âge, ancienneté du diagnostic, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation, caractère persistant de la fibrillation, prise concomitante d'antiagrégant(s) plaquettaire(s), prise antérieure d'AVK, prise antérieure de NOAC, antécédent d'AVC, antécédent de SCA ou coronaropathie, antécédent d'hémorragie, HTA, dyslipidémie, diabète, insuffisance cardiaque, surpoids, AOMI, statut tabagique, insuffisance rénale et prise de NOAC.

- **Analyse multivariée (Tableau 13)**

Les variables conservées pour l'analyse multivariée étaient les suivantes : genre et âge (forcés), surpoids, SCA, AOMI et prise de NOAC. Les variables conservées dans le modèle final étaient le genre, l'âge et la prise de NOAC. Ce modèle est adéquat et discriminant. Les variables genre et âge, facteurs de confusion potentiels, ont été conservées dans le modèle même si elles n'étaient pas significativement associées à la prescription de NOAC. Le seul facteur associé à la survenue de l'événement d'intérêt était la prise de NOAC. Plus précisément, les patients de la cohorte traités par NOAC ont plus de risque de présenter l'événement que ceux traités par AVK (OR = 2,71 IC95% = [1,21 ; 6,08], p = 0,016).

**Tableau 13. Facteurs associés à la survenue de l'événement dans les 6 mois suivant l'inclusion.**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC95%]	p	OR [IC95%]	p
<b>Genre</b>	0,94 [0,42-2,11]	0,889	0,82 [0,35-1,91]	0,650
<b>Age &lt; 70 ans</b>	0,83 [0,39-1,81]	0,647	0,66 [0,29-1,53]	0,336
<b>Surpoids</b>	0,43 [0,12-1,57]	0,165		
<b>SCA</b>	0,58 [0,27-1,25]	0,204		
<b>AOMI</b>	3,19 [0,87-11,76]	0,081		
<b>Prise de NOAC</b>	2,47 [1,13-5,38]	0,023	2,71 [1,21-6,08]	0,016

**Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow : p = 0,129, Pouvoir discriminant : c = 0,628**

*Abréviations : AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, NOAC : Nouvel Anticoagulant Oral, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance, SCA : Syndrome Coronarien Aigu.*

- **Autres variables explicatives non prises en compte dans le modèle**

La plupart des patients traités ou anciennement traités par AVK ayant présenté l'événement avaient un INR bien équilibré (n = 20 soit 83,3 %). Parmi les 24 patients traités ou antérieurement traités par AVK ayant présenté l'événement, 4 avaient un INR labile et parmi eux, 2 étaient substitués par NOAC. Quatre patients (16,7 %) étaient traités par NOAC alors que l'INR était équilibré lorsqu'ils prenaient des AVK. Parmi les 18 patients sous AVK ayant présenté l'événement, seuls 2 (11,1 %) avaient un INR labile.

Parmi les 18 patients sous AVK ayant présenté l'événement, 12 (66,7 %) considéraient l'INR comme « rassurant ».

- **Analyse de sensibilité : survenue d'événement hémorragique (Tableau 14)**

- **Analyse univariée**

Les variables ayant fait l'objet d'une analyse univariée étaient les suivantes : genre, âge, ancienneté du diagnostic, caractère paroxystique ou permanent de la fibrillation, caractère persistant de la fibrillation, prise concomitante d'antiagrégant(s) plaquettaire(s), prise antérieure d'AVK, prise antérieure de NOAC, antécédent d'AVC, antécédent de SCA ou coronaropathie, antécédent d'hémorragie, HTA, dyslipidémie, diabète, insuffisance cardiaque, surpoids, AOMI, statut tabagique, insuffisance rénale et prise de NOAC.

**Tableau 14.** Facteurs associés à la survenue d'événement hémorragique dans les 6 mois suivant l'inclusion.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
<b>Genre</b>	0,84 [0,24-2,88]	0,779	0,64 [0,18-2,26]	0,485
<b>Age &lt; 70 ans</b>	0,10 [0,01-0,79]	0,029	0,09 [0,01-0,74]	0,025
<b>Antécédent d'hémorragie</b>	2,38 [0,67-8,48]	0,182		
<b>FA permanente</b>	2,06 [0,69-6,14]	0,195		
<b>Diabète</b>	2,69 [0,75-9,67]	0,129		
<b>AOMI</b>	5,14 [1,15-23,02]	0,032		
<b>Insuffisance rénale</b>	2,38 [0,67-8,48]	0,182		

**Test d'adéquation d'Hosmer et Lemeshow : p = 0,889 Pouvoir discriminant : c = 0,716**

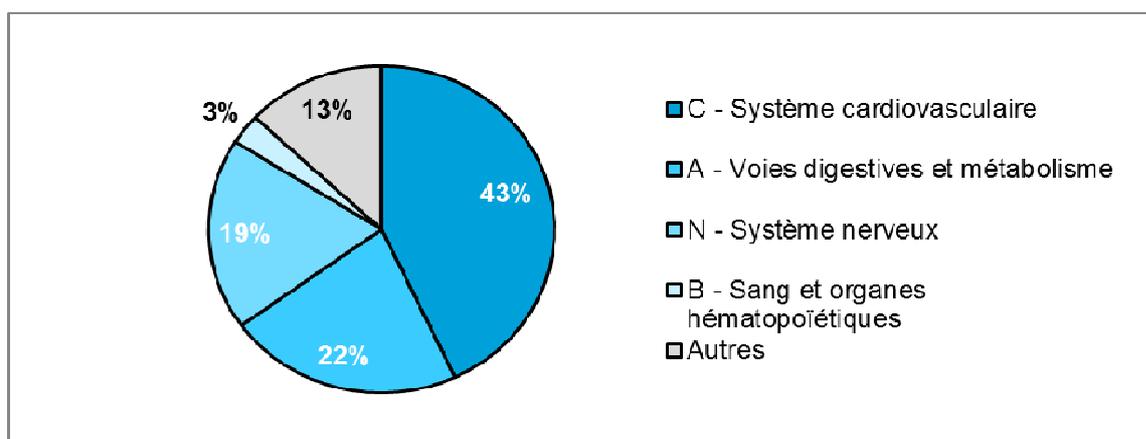
*Abréviations : AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, FA : Fibrillation Atriale, OR : Odds Ratio, IC : Intervalle de Confiance*

- **Analyse multivariée**

Les variables conservées pour l'analyse multivariée étaient les suivantes : genre (forcé), âge, antécédent d'événement hémorragique, caractère paroxystique ou permanent de la FA, AOMI, diabète et insuffisance rénale. Les variables conservées dans le modèle final étaient le genre et l'âge. Ce modèle est adéquat et discriminant. La variable genre, facteur de confusion potentiel, a été conservée dans le modèle même si elle n'était pas significativement associée à la survenue de l'événement. Le seul facteur associé à la survenue d'événement était l'âge. De façon plus précise, dans notre cohorte, les patients ayant moins de 70 ans avaient moins de risque de présenter l'événement que les patients plus âgés (OR = 0,09 IC95% = [0,01 ; 0,74], p = 0,025).

### 3.3.3. Description des médicaments concomitants à la fin de la période de suivi

Pour les 36 patients ayant présenté l'événement dans les 6 mois suivant l'inclusion, 68 médicaments concomitants ont été déclarés, soit en moyenne environ  $1,9 \pm 3,2$  médicaments par patient. Certains patients n'étaient traités que par anticoagulant oral et le nombre maximal de médicaments concomitants sur une même ordonnance était de 11. Les médicaments de la classe « Système cardiovasculaire » sont les plus fréquemment retrouvés (43 %), suivis par ceux des classes « Voies digestives et métabolisme » (22 %) et « Système nerveux » (19 %). (Figure 18)



*Figure 18. Répartition des médicaments concomitants selon la classification ATC chez les patients ayant présenté l'événement dans les 6 mois suivant l'inclusion.*

## 4. DISCUSSION

Notre travail a montré que les facteurs associés à la prescription de NOAC chez une cohorte patients ayant une FA non valvulaire au CHU de Toulouse sont un diagnostic de FA de moins de 5 ans, la prise antérieure d'AVK et l'absence de prise concomitante d'AAP.

Après 3 et 6 mois de suivi, les patients sous NOAC ont été plus nombreux à arrêter leur anticoagulant que les patients sous AVK. Les événements hémorragiques survenaient plus fréquemment chez les patients âgés d'au moins 70 ans. Nous avons retrouvé une association entre la survenue d'hémorragie et la prescription de NOAC à 3 mois de suivi mais cette tendance ne s'est pas confirmée à 6 mois de suivi.

La répartition des médicaments était sensiblement la même à l'inclusion ainsi qu'après 3 et 6 mois de suivi. Les médicaments concomitants les plus fréquemment rencontrés étaient les anti-arythmiques tels que le bisoprolol, l'amiodarone ou le flecainide.

- **Facteurs associés à la prescription de NOAC**

**Les patients sous AAP étaient plus volontiers anticoagulés par AVK que par NOAC.** Une augmentation du risque hémorragique est attendue avec l'association AAP-Anticoagulant oral. Néanmoins, les AVK sont connus depuis longtemps et leur utilisation en association avec les AAP a été évaluée (45). En ce qui concerne les NOAC, une augmentation du risque hémorragique a été retrouvée avec leur utilisation en association aux AAP chez le coronarien (47,124,125) et l'absence de monitoring ne permet pas de mettre en évidence un surdosage avant la survenue d'une hémorragie. Ceci a motivé un refus d'AMM par la FDA dans le SCA pour le rivaroxaban.

D'autre part, les patients chez lesquels un antiagrégant plaquettaire est de rigueur sont de plus en plus exposés aux nouveaux antiagrégants, tels que le prasugrel ou le ticagrelor. Or, aucune information n'est disponible à l'heure actuelle sur l'utilisation concomitante de NOAC et de nouveaux antiagrégants. Ainsi, l'utilisation d'AVK, mieux connus et chez lesquels l'association avec un nouvel antiagrégant a été évaluée, est privilégiée (46,47).

**Les NOAC sont davantage prescrits chez les patients pour lesquels la découverte de la maladie est récente.** Ceci paraît logique puisque les NOAC ne disposent d'une AMM dans la fibrillation atriale que depuis environ un an. Même si les dosages utilisés en orthopédie ont été utilisés par les neurologues pour la prévention de l'AVC dès les premiers

essais cliniques dans la FA, ces derniers datent de moins de 5 ans (2009 pour le dabigatran et 2011 pour le rivaroxaban (102,104). Ceci montre également que les patients équilibrés sous AVK depuis longtemps ne changent généralement pas d'anticoagulant.

**Les NOAC sont davantage prescrits chez les patients ayant déjà pris des AVK.**

Les NOAC semblent apparaître ici comme une alternative aux AVK chez les patients pour lesquels ces derniers ne sont pas adaptés. Ceci est en accord à la fois avec les dernières recommandations de la HAS (163), selon lesquelles les AVK restent les anticoagulants de 1<sup>e</sup> intention dans la FA, et avec certaines études suggérant une meilleure efficacité du dabigatran chez les patients à INR labile par rapport aux patients à INR équilibré (139). Il est cependant intéressant de souligner que parmi les patients sous NOAC ayant reçu précédemment des AVK, plus des deux tiers avait un INR équilibré au moment du switch. La majorité des patients du groupe AVK étant traités par fluindione, un premier relais par warfarine serait donc peut-être préférable avant d'envisager un NOAC.

- **Facteurs associés à l'arrêt de l'anticoagulant**

**Les patients sous NOAC arrêtent davantage leur anticoagulant que les patients sous AVK.** Les motifs d'arrêts sont attendus (hémorragie, insuffisance rénale, troubles digestifs sous dabigatran, INR labile, ...). Le plus fréquent d'entre eux est la survenue d'un événement hémorragique. En effet, l'absence de suivi biologique avec les NOAC ne permet pas de détecter un éventuel surdosage avant la survenue d'une hémorragie.

Il est à noter qu'aucun syndrome coronarien n'est survenu chez les patients sous dabigatran. Ce signal mis en évidence dans RELY (102) n'est donc pas retrouvé ici mais ceci peut être dû à un manque de puissance.

A 3 comme à 6 mois de suivi, la majorité des insuffisants rénaux ayant présenté l'événement étaient traités par NOAC. La sécurité de ces médicaments est encore floue chez ce type de patient (les NOAC étant éliminés par le rein) et l'utilisation d'une posologie réduite est préconisée (2x110 mg par jour pour le dabigatran au lieu de 2x150, et 15 mg par jour pour le rivaroxaban au lieu de 20 mg par jour). Aussi, nous avons regardé si les posologies des NOAC étaient conformément aux recommandations adaptées à la fonction rénale (110). Nous n'avons pas retrouvé d'association entre mésusage et survenue de l'événement. Néanmoins, nous avons retrouvé 8 patients (16,7 %) chez lesquels la posologie était inadaptée, avec dans la plupart des cas un sous-dosage (75,0 %). Cette tendance peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la crainte du risque hémorragique avec les NOAC, pour lesquels il est

impossible de mesurer l'effet pharmacologique par des tests d'hémostase appropriés, pouvant motiver les praticiens à utiliser un dosage inférieur. Il est en effet plus facile d'incriminer un médicament pour surdosage que pour inefficacité. D'autre part, les NOAC ont dans certains cas été prescrits par les neurologues dans les suites d'un AVC, alors que les posologies de la FA (notamment la forme à 150 mg du dabigatran) n'étaient pas encore disponibles. Ces patients ont donc débuté le médicament à une posologie sous-optimale et poursuivi sans modification.

**Les patients de plus de 70 ans ont davantage de chance de présenter un événement hémorragique.** A 3 mois, la survenue d'événement hémorragique était associée à la prescription de NOAC. Ceci peut s'expliquer par l'accumulation des NOAC, médicaments à élimination rénale, en cas d'altération ponctuelle de la fonction rénale (déshydratation ou autre facteur favorisant). Cette tendance ne se confirme pas à 6 mois de suivi : dans ce cas, le seul facteur associé à la survenue d'un événement hémorragique est l'âge, ce qui est en accord avec les données de la littérature (85).

- **Médicaments concomitants**

La répartition des médicaments était sensiblement la même à l'inclusion, à 3 et à 6 mois de suivi.

Les médicaments concomitants les plus fréquemment rencontrés étaient les anti-arythmiques tels que le bisoprolol, l'amiodarone ou le flecainide. Les médicaments du SRAA, les inhibiteurs de la pompe à proton ainsi que les statines et les antidiabétiques représentaient une part importante des médicaments concomitants, ce qui est cohérent avec le profil des patients de la cohorte (diabétiques, coronariens, dyslipidémiques, hypertendus).

Nous soulignerons que le flecainide est au premier rang chez les patients sous NOAC et au 9<sup>e</sup> chez les patients sous AVK. L'interaction amiodarone/NOAC augmente le risque hémorragique, puisque l'amiodarone est un inhibiteur de la Pgp et du cytochrome P450 3A4. Le risque est également présent avec les AVK, mais l'INR permet d'ajuster la posologie de l'anticoagulant avant la survenue d'un événement hémorragique, ce qui n'est pas le cas avec les NOAC.

- **Validité interne des résultats**

Nous avons assisté à toutes les consultations de rythmologie du CHU de Toulouse pendant 3 mois. Nous avons donc rencontré tous les patients de la cohorte et pu leur poser les

questions nécessaires. Ainsi, aucune information n'était manquante à l'inclusion. Nous avons pu recontacter tous les patients pour l'entretien de suivi. Là encore, aucune information n'était manquante.

Les différentes étapes de saisie et de data-management prévues dans le plan d'analyse statistique ont permis de garantir la cohérence et l'intégrité des données.

L'objectif de l'étude était de comparer le profil de patients exposés aux NOAC à celui des patients exposés aux AVK dans le cadre d'une fibrillation atriale. Certains facteurs associés à la prescription de NOAC n'ont peut-être pas pu être mis en évidence en raison d'un manque de puissance. Cependant, cette étude fournit déjà quelques pistes cohérentes.

- **Validité externe des résultats**

Le principal risque de la fibrillation atriale est le risque thromboembolique, prévenu par une anticoagulation efficace. Ainsi, dans la majorité des cas, les patients en fibrillation atriale sont en bon état général. Les patients inclus dans l'étude étaient les patients vus en consultation de rythmologie. Il s'agit d'une population de patients de Midi-Pyrénées en bon état général, reçus en consultation pour un suivi ou adressés par leur cardiologue de ville. Elle a été préférée à une population de patients hospitalisés, plus sévères, qui aurait été moins représentative de la majorité des patients anticoagulés dans le cadre d'une FA.

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude française comparant l'utilisation des deux classes d'anticoagulants oraux indiqués dans la FA. Hormis une étude danoise sur l'utilisation du dabigatran (164), la plupart des études menées sur ces médicaments s'intéressent à leur sécurité (165,166).

- **Forces**

Afin de ne pas influencer sur les pratiques de prescription usuelles, j'étais seule à inclure les patients et à réaliser les entretiens téléphoniques. Afin d'assurer la comparabilité des données recueillies dans chaque groupe, toutes les inclusions et tous les entretiens étaient réalisés à l'aide d'outils standardisés (questionnaire, fiche de recueil).

Notre étude a été réalisée de façon prospective sur une cohorte de patients. Nous avons rencontré tous les patients et pu poser toutes les questions prévues à l'inclusion et lors du suivi. Ceci nous a permis de recueillir toutes les informations nécessaires de façon exhaustive et réaliser les analyses sans aucune donnée manquante. Le caractère prospectif de la cohorte a permis de consolider la tendance de causalité entre exposition au médicament et survenue de l'événement (pour les effets indésirables notamment).

Le médicament référent pour la classe des AVK est la warfarine. Tous les essais cliniques et les études au niveau international sont donc réalisés en utilisant ce comparateur. Pourtant, l'AVK le plus utilisé en France est la fluindione. Notre étude, réalisée en conditions réelles de prescription, permet d'en tenir compte.

- **Limites**

Pour des raisons de faisabilité, et afin de garantir un effectif suffisant, les patients inclus dans l'étude étaient des patients d'exposition prévalente. Ce choix ne nous permet pas de calculer le délai de survenue de l'événement. Les informations exactes sur le début de prise de l'anticoagulant étaient par ailleurs difficiles à recueillir chez les patients traités depuis de nombreuses années de par le biais de mémorisation et les informations parfois incomplètes sur le dossier hospitalier informatique. En outre, l'objectif principal de l'étude était de décrire un profil de prescription. La survenue de l'événement n'était qu'un objectif secondaire. Enfin, la fonction de risque hémorragique avec les anticoagulants est constante au cours du temps, l'environnement et les habitudes de vie du patient (alimentation, autres médicaments, conduite à risque) jouant un rôle majeur dans la survenue d'une hémorragie. Par conséquent, le choix de patients d'exposition prévalente nous a paru acceptable.

Nous avons recueilli les données à la suite d'entretiens avec le patient lors de la consultation ainsi qu'à 3 et 6 mois lors du suivi. Un biais de mémorisation est possible puisque le patient peut avoir oublié (de façon volontaire ou involontaire) de citer certains médicaments concomitants ou certains antécédents médicaux. Néanmoins, l'oubli de la survenue d'un AVC ou d'un événement ayant nécessité l'arrêt de l'anticoagulant (une hémorragie grave par exemple) paraît peu probable. Par ailleurs, afin d'obtenir les informations les plus exhaustives possibles, les données recueillies par entretien avec les patients ont été croisées avec celles de leur dossier médical hospitalier.

L'équilibre de l'INR et sa perception comme « contraignant » ou « rassurant » aux yeux du patient est sans doute un facteur de confusion, influant la prescription de NOAC. Cependant, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse en sous-groupe afin de prendre en compte ces paramètres en raison d'un manque de puissance.

## 5. CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence une association entre la prescription de NOAC chez les patients ayant une FA non valvulaire et un diagnostic récent de la maladie, la prise antérieure d'AVK et l'absence de prise concomitante d'AAP. Après 3 et 6 mois de suivi, les patients sous NOAC sont plus nombreux à avoir arrêté leur anticoagulant.

La réalisation d'une étude plus puissante suivant le même schéma permettrait de voir si la tendance retrouvée ici se confirme et si d'autres facteurs sont associés à l'arrêt de l'anticoagulant. Ceci permettrait également de prendre en compte la perception de l'INR comme « contraignant » ou « rassurant » par le patient dans l'analyse.

Par ailleurs, une étude croisant les données du PMSI à celles du dossier médical informatisé du patient est en cours, afin de comparer les hospitalisations pour EIM hémorragique ou thrombotique au CHU de Toulouse, chez les patients traités par anticoagulants ou AAP dans le cadre d'une FA. Le profil des patients de notre étude et celui des patients hospitalisés dans l'étude sur le PMSI pourront ensuite être comparés pour confirmer nos résultats. Il s'agirait de mesurer l'incidence des hospitalisations pour EIM mais surtout de cibler le profil des patients susceptibles d'être hospitalisés pour EIM afin de mettre en place des actions préventives et de favoriser et orienter l'éducation thérapeutique du patient. Une adaptation des programmes d'éducation de la Clinique des AntiCoagulants existant déjà pour les AVK est en cours, en collaboration avec le service de Cardiologie. En outre, étendre la description aux patients sous AAP, et aux patients en FA valvulaire permettrait d'évaluer l'association entre mésusage et survenue d'EIM, puisque les AAP n'ont pas une balance bénéfice/risque satisfaisante dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA (167), et que les NOAC, selon les données des essais cliniques, augmenteraient la mortalité chez les patients en FA valvulaire (27).

Enfin, les raisons motivant le passage d'un anticoagulant à l'autre seraient intéressantes à analyser, dans une étude sur un plus grand nombre de patients, tous concernés par un changement d'anticoagulant. Chez les patients traités par AVK pour lesquels l'INR est mal équilibré, le choix de l'anticoagulant suivant se porterait-il sur un autre AVK ou sur un NOAC ? Chez un patient ayant présenté des troubles digestifs ou une hémorragie sous dabigatran, l'alternative serait-elle un AVK ou du rivaroxaban ?

Malgré la multitude d'articles publiés chaque mois sur les NOAC, nous disposons encore de peu de recul sur ces médicaments. Dans l'intérêt du patient, il convient de rester prudent et de suivre attentivement ces médicaments afin de s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité en vie réelle.

## Références

1. 07-074 ALD fibrilla-couv.qxp - ald\_5\_fibrillation\_auriculaire.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald\\_5\\_fibrillation\\_auriculaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf)
2. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol.* 1 déc 2009;104(11):1534-1539.
3. Lévy S, Breithardt G, Campbell RW, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* sept 1998;19(9):1294-1320.
4. Référentiel national de cardiologie pour le DCEM, sous l'égide du Collège National des Enseignants de Cardiologie et de la Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: [http://www.sfcardio.fr/enseignement/cardiologues-en-formation/documents-de-travail/cardiologie/files/cardiologie\\_texte3.pdf/attachment\\_download/attachedFile](http://www.sfcardio.fr/enseignement/cardiologues-en-formation/documents-de-travail/cardiologie/files/cardiologie_texte3.pdf/attachment_download/attachedFile)
5. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230-246.
6. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999;42(2):298-308.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042-1046.
8. Les chiffres clés de l'AVC - Ministère des Affaires sociales et de la Santé - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) [Internet]. [cité 18 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>
9. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2007;28(22):2803-2817.
10. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation An update of

the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-2747.

11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-1026.
12. Lip GYH. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(10):602-606.
13. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 10;373(9658):155-166.
14. Erban SB, Kinman JL, Schwartz JS. Routine use of the prothrombin and partial thromboplastin times. *JAMA J Am Med Assoc*. 1989;262(17):2428-2432.
15. Johnston M, Harrison L, Moffat K, Willan A, Hirsh J. Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin: comparison with the prothrombin time ratio. *J Lab Clin Med*. 1996;128(2):214-217.
16. Poller L. Screening INR deviation of local prothrombin time systems. *J Clin Pathol*. 1998;51(5):356-359.
17. Van der Velde EA, Poller L. The APTT monitoring of heparin--the ISTH/ICSH collaborative study. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):73-81.
18. Lange U, Nowak G, Bucha E. Ecarin chromogenic assay--a new method for quantitative determination of direct thrombin inhibitors like hirudin. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(4):184-191.
19. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;285(22):2864-2870.
20. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(25):3141-3145.
21. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH, et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with

atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy. *Circulation*. 2012;125(13):1605-1616.

22. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363-1369.

23. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GYH. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-867.

24. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a « real-world » population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest*. 2013;143(1):179-184.

25. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V, Valencia J, Manzano-Fernández S, Caballero L, et al. Should We Recommend Oral Anticoagulation Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting With a High HAS-BLED Bleeding Risk Score? *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(4):459-466.

26. Boehringer Ingelheim discontinues Phase II trial in patients with artificial heart valves [Internet]. [cité 31 juill 2013]. Disponible sur: [http://www.boehringer-ingenelheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2012/11\\_december\\_2012dabigatranetexilate1.html](http://www.boehringer-ingenelheim.com/news/news_releases/press_releases/2012/11_december_2012dabigatranetexilate1.html)

27. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163(6):931-937.e1.

28. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009;374(9689):534-542.

29. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic

Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417-424.

30. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001;104(17):2118-2150.

31. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: An individual patient meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(19):2441-2448.

32. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903-1912.

33. ACTIVE Investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2066-2078.

34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806-817.

35. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(3):213-218.

36. Rapport - Les anticoagulants en France en 2012 - 901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf)

37. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf> [Internet]. [cité 1 août 2013]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf>

38. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*. 2010;64(7):956-967.

39. Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K--epoxide cycle. *Fed Proc.* oct 1978;37(12):2599-2604.
40. Atkins GJ, Welldon KJ, Wijenayaka AR, Bonewald LF, Findlay DM. Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by {gamma}-carboxylation-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009;297(6):C1358-1367.
41. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev J Clin Ther.* 2010;15(3):199-222.
42. Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques - Synthèse des recommandations V3 - surdosage\_en\_avk\_situations\_a\_risque\_et\_accidents\_hemorragiques\_-\_synthese\_des\_recommandations\_v2.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage\\_en\\_avk\\_situations\\_a\\_risque\\_et\\_accidents\\_hemorragiques\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf)
43. Patients à risque de thrombose élevé - Prescrire - Guide des Interactions Médicamenteuses décembre 2012 [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/>
44. Prescrire - Tous les articles en Une Antivitamine K : attention aux interactions avec des aliments et des médicaments'', 1er mars 2013 [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/48461/0/NewsDetails.aspx>
45. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary—a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2010;31(11):1311-1318.
46. Brilakis ES, Patel VG, Banerjee S. Medical management after coronary stent implantation: a review. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013;310(2):189-198.
47. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(16):1413-1425.
48. Enquête Nationale sur les Événements Indésirables graves associés aux Soins - (...) - Drees - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 18 juill 2013].

Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-description-des-resultats-2009,9499.html>

49. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Bégaud B. [Incidence and prevalence of adverse drug reactions]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 22 janv 2000;29(2):111-114.
50. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):492-501.
51. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, 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(9586):493-503.
52. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120(8):700-705.
53. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;290(20):2685-2692.
54. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006;23(1):13-25.
55. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):970-979.
56. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):745-752.
57. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-2696.
58. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative

- study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348(9025):423-428.
59. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):470-478.
60. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2044-2050.
61. Booth SL, Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr Rev*. 2000;58(1):20-22.
62. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128(10):829-832.
63. Immunoallergic adverse effects of fluindione. *Prescrire Int*. 2010;19(110):255-256.
64. Sparsa A, Bédane C, Benazahary H, De Vencay P, Gauthier ML, Le Brun V, et al. [Drug hypersensitive syndrome caused by fluindione]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2001;128(10 Pt 1):1014-1018.
65. Daveluy A, Milpied B, Barbaud A, Lebrun-Vignes B, Gouraud A, Laroche M-L, et al. Fluindione and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an unrecognised adverse effect? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(1):101-105.
66. Frouin E, Roth B, Grange A, Grange F, Tortel M-C, Guillaume J-C. [Hypersensitivity to fluindione (Previscan). Positive skin patch tests]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2005;132(12 Pt 1):1000-1002.
67. Biour M, Davy JM, Poynard T, Lévy VG. [Is fluindione hepatotoxic?]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1990;14(10):782.
68. Cadranel J-F, Demontis R, Seddik M, Ramdani S, Belloula D, Biour M. [Hepatic and renal toxicity to fluindione (Previscan)]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2008;32(10):816-818.
69. Andant C, Aguetant L, Soule JC. [Cytolytic hepatitis of immuno-allergic mechanism caused by fluindione]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 1997;21(3):237-238.
70. Walter T, Lot M, Guillaud O, Vial T, Boillot O, Dumortier J. [Liver toxicity associated with oral anticoagulant treatment: report of two cases]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2007;31(6-7):615-616.

71. Beauchamp C, Enache I, Haskour A, Martin L. [Acute interstitial nephritis of fluindione: about three cases]. *Néphrologie Thérapeutique*. 2008;4(5):339-346.
72. Belmouaz S, Desport E, Abou Ayache R, Thierry A, Mignot A, Bauwens M, et al. Acute immuno-allergic interstitial nephritis caused by fluindione. *Clin Nephrol*. 2006;66(6):455-458.
73. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867.
74. Perrin A, Rolland Y. Traitement anticoagulant oral chez les patients âgés. *Ann Gériatrie*. 2010;3(3):189-196.
75. Whittle J, Wickenheiser L, Venditti LN. Is warfarin underused in the treatment of elderly persons with atrial fibrillation? *Arch Intern Med*. 1997;157(4):441-445.
76. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Alon I, Gorelik O, Koopfer M, Chachashvily S, et al. Warfarin for stroke prevention still underused in atrial fibrillation: patterns of omission. *Stroke J Cereb Circ*. 2000;31(6):1217-1222.
77. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J*. 2006;27(16):1954-1964.
78. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ*. 2006;37(4):1075-1080.
79. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123(7):638-645.e4.
80. Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet*. 1998;352(9135):1167-1171.
81. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3018-3026.

82. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: physicians' opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(1):23-28.
83. Torn M, Bollen WLEM, van der Meer FJM, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1527-1532.
84. Johnson CE, Lim WK, Workman BS. People aged over 75 in atrial fibrillation on warfarin: the rate of major hemorrhage and stroke in more than 500 patient-years of follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):655-659.
85. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151(5):297-305.
86. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118(6):612-617.
87. Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, Ross-Degnan D, Normand S-LT, Soumerai SB. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ*. 2006;332(7534):141-145.
88. Garwood CL, Corbett TL. Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother*. 2008;42(4):523-532.
89. Bond AJ, Molnar FJ, Li M, Mackey M, Man-Son-Hing M. The risk of hemorrhagic complications in hospital in-patients who fall while receiving antithrombotic therapy. *Thromb J*. 2005;3(1):1.
90. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159(7):677-685.
91. Caro JJ, Flegel KM, Orejuela ME, Kelley HE, Speckman JL, Migliaccio-Walle K. Anticoagulant prophylaxis against stroke in atrial fibrillation: effectiveness in actual practice. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 1999;161(5):493-497.
92. AVK - Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K) - 08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf)

93. Cespharm - Prévention-santé [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante>
94. Gong IY, Tirona RG, Schwarz UI, Crown N, Dresser GK, Larue S, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood*. 2011;118(11):3163-3171.
95. Limdi NA, Wiener H, Goldstein JA, Acton RT, Beasley TM. Influence of CYP2C9 and VKORC1 on warfarin response during initiation of therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 2009;43(1):119-128.
96. Risque de confusion entre comprimés de Previscan 20 mg et de Lisinopril EG 20 mg - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimés-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-Communique/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risque-de-confusion-entre-comprimés-de-Previscan-20-mg-et-de-Lisinopril-EG-20-mg-Communique/(language)/fre-FR)
97. Previscan – Mise à disposition d’un nouveau conditionnement afin de limiter les risques d’erreurs médicamenteuses – Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-Mise-a-disposition-d-un-nouveau-conditionnement-afin-de-limiter-les-risques-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-Mise-a-disposition-d-un-nouveau-conditionnement-afin-de-limiter-les-risques-d-erreurs-medicamenteuses-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(language)/fre-FR)
98. Confusion entre PREVISCAN® (fluindione) et le complément alimentaire PRESERVISION® à l’origine de manifestations hémorragiques graves - 5a78865eed55010be0122342c03ab5ac.pdf [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5a78865eed55010be0122342c03ab5ac.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5a78865eed55010be0122342c03ab5ac.pdf)
99. MEDIC’AM 2008-2012 : Médicaments remboursés par le Régime général au cours des années 2008 à 2012 - ameli.fr [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2008-2012.php>
100. Arbit E, Goldberg M, Gomez-Orellana I, Majuru S. Oral heparin: status review. *Thromb J*. 2006;4:6.
101. Retrait du marché de l’anticoagulant melagatran/ximelagatran - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Retrait-du-marche-de-l-anticoagulant-melagatran-ximelagatran>

102. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-1151.
103. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 4 nov 2010;363(19):1875-1876.
104. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-891.
105. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-992.
106. Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa--is one better? *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):67-72.
107. Tendera M, Syzdół M, Parma Z. ARISTOTLE RE-LYs on the ROCKET. What's new in stroke prevention in patients with atrial fibrillation? *Cardiol J*. 2012;19(1):4-10.
108. dabigatranGEHT\_mars2013-VSx - dabigatran\_tests\_biologiques.pdf [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: [http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/dabigatran\\_tests\\_biologiques.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/dabigatran_tests_biologiques.pdf)
109. rivaroxabanV1\_GEHT - Rivaroxaban\_tests\_biologiques\_GEHT.pdf [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: [http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban\\_tests\\_biologiques\\_GEHT.pdf](http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/Rivaroxaban_tests_biologiques_GEHT.pdf)
110. Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/41141/535629/version/1/file/Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf>
111. Liew A, Eikelboom JW, O'Donnell M, Hart RG. Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S34-44.
112. Miyares MA, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Heal-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Heal-Syst Pharm*. 2012;69(17):1473-1484.
113. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné J-M. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. *Laboratory*

recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):985-997.

114. Huisman MV, Lip GYH, Diener H-C, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107(5):838-847.

115. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* 2011;106(5):868-876.

116. Turpie AGG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2012;108(5):876-886.

117. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121(18):3554-3562.

118. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19(4):446-451.

119. Sié P, Samama C-M, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J-V, et al. [Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors]. *Ann Françaises Anesthésie Rèanimation.* 2011;30(9):645-650.

120. Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, et al. The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost.* 2013;110(3).

121. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573-1579.

122. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, 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(27):2094-2106.

123. Aszalos A. Drug-drug interactions affected by the transporter protein, P-glycoprotein (ABCB1, MDR1) II. Clinical aspects. *Drug Discov Today.* 2007;12(19-20):838-843.

124. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19.
125. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2781-2789.
126. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1272-1274.
127. GLORIATM-AF Registry Program investigating use of antithrombotic therapy in 56,000 patients with atrial fibrillation at risk of stroke announced [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: [http://www.boehringer-ingenheim.com/news/news\\_releases/press\\_releases/2012/20\\_april\\_2012\\_dabigatranetexilate.html](http://www.boehringer-ingenheim.com/news/news_releases/press_releases/2012/20_april_2012_dabigatranetexilate.html)
128. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PloS One*. 2013;8(5):e63479.
129. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(5):397-402.
130. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J*. 2011;9:12.
131. Résumé des caractéristiques du produit - Pradaxa [Internet]. [cité 22 août 2013]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
132. Résumé des caractéristiques du produit - Xarelto [Internet]. [cité 22 août 2013]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
133. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ*. 2012;345:e7097.
134. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2011;105(4):574-578.

135. Harenberg J, Marx S, Diener H-C, Lip GYH, Marder VJ, Wehling M, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2012;31(4):330-339.
136. Schneeweiss S, Gagne JJ, Patrick AR, Choudhry NK, Avorn J. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):480-486.
137. 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(5):669-676.
138. Biondi-Zoccai G, Malavasi V, D'Ascenzo F, Abbate A, Agostoni P, Lotrionte M, et al. Comparative effectiveness of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation: evidence from pair-wise and warfarin-controlled network meta-analyses. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2013;5(1):40-54.
139. 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*. 2010;376(9745):975-983.
140. PRADAXA □: contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant – Point d'information - ANSM □: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-contre-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information>
141. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm332912.htm#table>
142. PRADAXA\_15022012\_AVIS\_CT10749 - pradaxa\_15022012\_avis\_ct10749.pdf [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf)
143. XARELTO\_AVC\_14032012\_AVIS\_CT11771 - xarelto\_avc\_14032012\_avis\_ct11771.pdf [Internet]. [cité 13 août 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_avc\\_14032012\\_avis\\_ct11771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf)

144. Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. *J Med Econ.* 2012;15(4):776-785.
145. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44(6):1676-1681.
146. Birch S, Gafni A. The biggest bang for the buck or bigger bucks for the bang: the fallacy of the cost-effectiveness threshold. *J Health Serv Res Policy.* 2006;11(1):46-51.
147. Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;8(2):165-178.
148. Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1637-1641.
149. PMC14 PREVAILING JUDGMENTS ABOUT SOCIETY'S WILLINGNESS TO PAY FOR A QALY: DO THEY VARY BY COUNTRY? HAVE THEY CHANGED OVERTIME? - PIIS1098301510644890.pdf [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510644890.pdf>
150. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development - 924154550x.pdf [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>
151. Menon D, Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2009;12 Suppl 2:S14-19.
152. NICE - Social value judgements - Principles for the development of NICE guidance [Internet]. [cité 19 août 2013]. Disponible sur: <http://www.nice.org.uk/media/c18/30/svj2publication2008.pdf>
153. Alzahouri K, Bahrami S, Durand-Zaleski I, Guillemin F, Roux C. Cost-effectiveness of osteoporosis treatments in postmenopausal women using FRAX<sup>TM</sup> thresholds for decision. *Joint Bone Spine* 2013;80(1):64-69.
154. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154(1):1-11.

155. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke J Cereb Circ.* 2012;43(3):881-883.
156. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ.* 2011;343:d6333.
157. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011;105(5):908-919.
158. Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(6):845-851.
159. Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, Clemens A, Monz BU, Peng S, et al. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada. Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):672-682.
160. Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology.* 2012;79(14):1428-1434.
161. Lee S, Anglade MW, Meng J, Hagstrom K, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(4):472-479.
162. Härtter S, Yamamura N, Stangier J, Reilly PA, Clemens A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects after oral administration of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107(2):260-269.
163. fs\_bum\_naco\_v5.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf)
164. Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen JB, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open.* 2013;3(5).
165. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med.* 2009;361(12):1200-1202.
166. Jones B. Anticoagulation therapy: Dabigatran—a RELY-ABLE therapy? *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2 juill 2013 [cité 23 juill 2013];advance online publication. Disponible sur:

<http://www.nature.com.gate2.inist.fr/nrcardio/journal/vaop/ncurrent/full/nrcardio.2013.97.htm>  
1

167. Romero-Ortuno R, O'Shea D. Aspirin versus warfarin in atrial fibrillation: decision analysis may help patients' choice. *Age Ageing*. 2012;41(2):250-254.

---

**UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX  
DANS LA FIBRILLATION ATRIALE NON VALVULAIRE**

---

**Introduction** : La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque chronique le plus fréquent. Son risque de complication thromboembolique justifie une anticoagulation par AntiVitamine K (AVK) ou Nouveaux Anticoagulants Oraux (NOAC). Les NOAC sont moins contraignants mais moins bien connus que les AVK.

**Objectif** : Décrire les facteurs associés à la prescription de NOAC.

**Méthode** : Etude réalisée sur une cohorte de patients de rythmologie du CHU de Toulouse entre février et avril 2013, traités par AVK ou NOAC dans le cadre d'une FA non valvulaire. Une régression logistique multivariée a permis de décrire les facteurs associés à la prescription de NOAC et ceux associés à l'arrêt de l'anticoagulant.

**Résultats** : Sur les 140 patients inclus, 92 (66 %) étaient traités par AVK et 48 (34 %) par NOAC. Les facteurs associés à la prescription de NOAC étaient un diagnostic de FA récent (OR 7,52 IC95% [2,41-23,29],  $p=0,001$ ), la prise antérieure d'AVK (17,11 [4,48-60,91],  $p < 0,001$ ) ou l'absence d'AntiAgréant Plaquettaire (AAP) (7,69 [1,22-50,00],  $p = 0,030$ ). L'arrêt de l'anticoagulant ( $n = 24$ ) était associé à la prise de NOAC (4,08 [1,49-11,17],  $p = 0,006$ ).

**Discussion** : Les NOAC sont moins prescrits que les AVK chez les patients sous AAP. Les patients sous AVK diagnostiqués depuis longtemps ne sont pas systématiquement substitués par les NOAC. Toutefois, l'INR est équilibré chez la majorité des patients sous AVK étant passés aux NOAC. Une étude plus puissante permettra de confirmer le profil de prescription des NOAC.

**MOTS-CLES** : Fibrillation Atriale, Anticoagulants Oraux, AntiVitamines K, Nouveaux anticoagulants oraux

---

**TITRE et RESUME en anglais** : voir recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : PHARMACIE

**DIRECTEUR DE THESE** : Docteur Haleh BAGHERI