



INAMI

Réunion de consensus - 30 novembre 2017

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



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

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

Revue systématique de la
littérature :
document de synthèse

Réunion de consensus

30 novembre 2017

Auditorium Lippens (Bibliothèque royale)

Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par la vzw Farmaka asbl sous la supervision d'un comité de lecture.

Chercheurs

Bérengère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

Comité de lecture

Pr Thierry Christiaens, MD, PhD, (UGent; CBIP- Heymans Instituut Gent)

Dr André Crismer, MD (ULg)

Jonathan Douxfils, PharmD, PhD (UNamur)

Dr Bert Vaes, MD, PhD (KULeuven)

Soutien administratif et IT

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Traduction

Marian & Alain Thysebaert - De Coene (FR)

vzw Farmaka asbl (NL)

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	3
ABRÉVIATIONS	7
1 MÉTHODOLOGIE	9
1.1 INTRODUCTION	9
1.2 QUESTIONS POSÉES AU JURY	9
1.3 MISSION DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	13
1.3.1 Populations.....	13
1.3.2 Interventions	13
1.3.3 Critères de jugement	13
1.3.4 Questions de recherche spécifiques.....	14
1.3.4.1 Fibrillation auriculaire.....	14
1.3.4.2 Thromboembolie veineuse (TVP et EP)	14
1.3.4.3 Observance.....	14
1.3.4.4 Passage d'un AOD à un AVK ou d'un AVK à un AOD	15
1.3.4.5 Interruption de l'anticoagulation orale et relais.....	15
1.3.5 Types d'études.....	15
1.3.6 Guides de pratique clinique	16
1.4 STRATÉGIE DE RECHERCHE	18
1.4.1 Principes de la recherche systématique	18
1.4.2 Documents de base	18
1.4.3 Détails de la stratégie de recherche	19
1.5 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	20
1.6 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES	20
1.7 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	24
2 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...	25
2.1 REMARQUES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE	25
2.2 RISQUE D'AVC VS RISQUE D'HÉMORRAGIE AVEC UN ANTICOAGULANT ORAL DANS LA FA	25
2.3 RISQUE DE TEV RÉCIDIVANTE ET RISQUE DE SAIGNEMENT SOUS ACO	26
2.4 LES DONNÉES DES ÉTUDES REPRÉSENTENT-ELLES LA SITUATION RÉELLE ?	26
2.4.1 Âge	26
2.4.2 Fonction rénale.....	26
2.4.3 Autres facteurs de risque / autres populations spécifiques.....	27
2.4.4 CHADS ₂	27
2.4.5 TEV	27
2.4.6 Risque d'hémorragie	27
2.4.7 INR.....	28
2.4.8 Suivi pendant les études.....	28
2.5 CONTRÔLE / MONITORING.....	28
2.6 OBSERVANCE ET PERSISTANCE	28
2.7 QUALITÉ DE VIE, PRÉFÉRENCES DU PATIENT	29
2.8 RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ.....	29
2.9 CHANGER D'ANTICOAGULANT ORAL.....	29
2.10 QUALITÉ DES ÉTUDES ET PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES	29
2.10.1 Design des études	29
2.10.2 Financement	30
2.10.3 Comparaisons	30
2.10.4 Hétérogénéité	30
2.10.5 AOD vs AVK	30
2.10.6 Durée du traitement sous AOD	30
2.11 CERTAINS PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES EXPLIQUÉS	30
2.11.1 GRADE	30

2.11.2	<i>Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire</i>	31
2.11.3	<i>Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter</i>	31
2.11.4	<i>Essais de non-infériorité</i>	31
2.11.5	<i>Études observationnelles</i>	32
2.11.6	<i>Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent</i>	32
3	GUIDES DE PRATIQUE	33
3.1	INFORMATION GÉNÉRALE SUR LES GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS.....	33
3.1.1	<i>Pour la fibrillation auriculaire</i>	33
3.1.2	<i>Pour la thromboembolie veineuse</i>	33
3.2	FIBRILLATION AURICULAIRE	34
3.2.1	<i>Observance</i>	34
3.2.2	<i>Choix du traitement initial : commencer par un AVK ou un AOD ?</i>	34
3.2.3	<i>Passage d'un AVK à un AOD ou l'inverse</i>	37
3.2.4	<i>Choix parmi les AOD</i>	38
3.3	THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE ET EMBOLIE PULMONAIRE	39
3.3.1	<i>Observance</i>	39
3.3.2	<i>Choix du traitement initial : AOD ou AVK ?</i>	39
3.3.3	<i>Durée du traitement</i>	40
3.3.4	<i>Passage d'un AVK à un AOD ou l'inverse</i>	41
3.4	SUBSTITUTION (RELAIS)	42
4	FIBRILLATION AURICULAIRE. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	43
4.1	AOD VERSUS AVK. INFORMATIONS ISSUES DES RCT	43
4.1.1	<i>Comparaison des populations des études sur les AOD</i>	43
4.1.2	<i>Apixaban 5 mg 2x/jour versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	43
4.1.3	<i>Dabigatran 110 mg 2x/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	46
4.1.4	<i>Dabigatran 150 mg 2x/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	49
4.1.5	<i>Edoxaban 60 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	52
4.1.6	<i>Edoxaban 30 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	54
4.1.7	<i>Rivaroxaban 20 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire</i>	56
4.2	AOD VERSUS AVK. INFORMATIONS ISSUES DES MÉTA-ANALYSES	58
4.2.1.1	AVC/embolie systémique	58
4.2.1.2	Mortalité.....	58
4.2.1.3	Hémorragies majeures	58
4.2.1.4	Hémorragies gastro-intestinales.....	59
4.2.1.5	Infarctus du myocarde.....	59
4.3	AOD VERSUS AOD DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE. INFORMATIONS ISSUES D'ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	60
4.3.1	<i>Apixaban versus dabigatran</i>	60
4.3.1.1	AVC.....	60
4.3.1.2	Hémorragies majeures	60
4.3.2	<i>Apixaban versus rivaroxaban</i>	61
4.3.2.1	AVC	61
4.3.2.2	Hémorragies majeures	61
4.3.3	<i>Dabigatran versus rivaroxaban</i>	61
4.3.3.1	AVC/ES.....	61
4.3.3.2	Mortalité.....	61
4.3.3.3	Infarctus du myocarde.....	61
4.3.3.4	Hémorragies	61
4.4	LES AOD CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS ATTEINTS DE FIBRILLATION AURICULAIRE	63
4.4.1	<i>Informations issues des RCT</i>	63
4.4.1.1	Apixaban.....	63
4.4.1.2	Dabigatran	63
4.4.1.3	Édoxaban	64
4.4.1.4	Rivaroxaban	65
4.4.2	<i>Informations issues des méta-analyses</i>	65
4.4.2.1	AVC/embolie systémique	65
4.4.2.2	Hémorragies	65
4.5	LES AOD CHEZ LES PATIENTS AVEC UNE FONCTION RÉNALE ALTÉRÉ ET UNE FIBRILLATION AURICULAIRE.....	66

4.5.1	<i>Informations issues des RCT : analyses selon la fonction rénale initiale</i>	66
4.5.1.1	Apixaban.....	66
4.5.1.2	Dabigatran.....	66
4.5.1.3	Édoxaban.....	67
4.5.1.4	Rivaroxaban.....	68
4.5.2	<i>Informations issues des RCT : modification de la fonction rénale en cours d'étude</i>	68
4.5.3	<i>Informations issues des méta-analyses</i>	68
4.5.3.1	AVC/embolie systémique	68
4.5.3.2	Hémorragies.....	69
4.6	DABIGATRAN ET LE RISQUE D'INFARCTUS DU MYOCARDE.....	70
4.6.1	RCTs.....	70
4.6.2	Méta-analyses.....	71
4.6.3	Études observationnelles.....	72
4.6.4	GRADE et remarques supplémentaires	72
5	TEV. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	75
5.1	AOD VERSUS TRAITEMENT STANDARD DANS LE TRAITEMENT INITIAL/PROLONGÉ DE LA TEV.....	75
5.1.1	<i>Apixaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV</i>	75
5.1.2	<i>Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après un traitement initial de 10 jours</i>	77
5.1.3	<i>Édoxaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV</i>	79
5.1.4	<i>Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients présentant une TEV</i>	80
5.2	AOD VERSUS TRAITEMENT STANDARD DANS LE TRAITEMENT INITIAL/PROLONGÉ DE LA TEV. MÉTA-ANALYSES.....	82
5.2.1	<i>Récidives de TEV</i>	82
5.2.2	<i>Hémorragies</i>	82
5.3	AOD VS TRAITEMENT STANDARD CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS PRÉSENTANT UNE TEV. INFORMATIONS ISSUES DES RCT	83
5.3.1	<i>Apixaban</i>	83
5.3.2	<i>Dabigatran</i>	83
5.3.3	<i>Édoxaban</i>	83
5.3.4	<i>Rivaroxaban</i>	83
5.4	AOD VERSUS TRAITEMENT STANDARD CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX PRÉSENTANT UNE TEV. INFORMATIONS ISSUES DES RCT.....	84
5.4.1	<i>Apixaban</i>	84
5.4.2	<i>Dabigatran</i>	84
5.4.3	<i>Édoxaban</i>	84
5.4.4	<i>Rivaroxaban</i>	84
5.5	AOD COMPARÉS À LA WARFARINE DANS LA TEV AIGUË, SELON LE CTTR	85
5.5.1	<i>Apixaban</i>	85
5.5.2	<i>Dabigatran</i>	85
5.5.3	<i>Édoxaban</i>	85
5.5.4	<i>Rivaroxaban</i>	85
5.6	PASSAGE DANS LA TEV	86
5.7	RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. HÉPARINE À BAS POIDS MOLÉCULAIRE VERSUS ANTAGONISTE DE LA VITAMINE K DANS LA TEV	87
5.7.1	<i>HBPM versus AVK chez tous les patients présentant une TEV</i>	87
5.7.2	<i>Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez des patients non cancéreux</i>	89
5.8	RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. AOD VERSUS AVK DANS LE TRAITEMENT PROLONGÉ POUR LA PRÉVENTION DE RÉCIDIVES DE TEV	90
5.8.1	<i>Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après au moins 3 mois de traitement anticoagulant prolongé</i>	90
5.9	RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS. DURÉE DU TRAITEMENT DANS LA TEV	92
5.9.1	<i>Durée du traitement par AVK ou AOD. Méta-analyses</i>	92
5.9.2	<i>Durée du traitement par AOD. RCT</i>	94
5.9.2.1	Apixaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant	94
5.9.2.2	Dabigatran versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant.....	96
5.9.2.3	Rivaroxaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant	97

6	RELAIS. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	99
6.1	SYNTHÈSE MÉTHODIQUE	99
6.2	INFORMATIONS ISSUES DES RCT	100
7	PASSAGE (SWITCH). RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	103
7.1	PRUDENCE LORS DU PASSAGE D'UN ANTICOAGULANT À L'AUTRE.....	103
7.2	MOTIFS DU PASSAGE	103
7.3	COMMENT FAIRE ?	103
8	OBSERVANCE AUX ANTICOAGULANTS ORAUX. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	105
8.1	DÉFINITIONS.....	105
8.2	OBSERVANCE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE : RCT	105
8.3	OBSERVANCE ET PERSISTANCE DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE : ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	107
8.3.1	<i>Persistance, non-persistance, arrêt</i>	107
8.3.2	<i>Pourcentage de journées couvertes</i>	108
8.3.3	<i>Taux de possession des médicaments</i>	108
8.4	IMPACT DE L'OBSERVANCE ET DE LA PERSISTANCE SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES DANS LA FA : ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	109
8.5	IMPACT DU TEMPS DANS LA ZONE THÉRAPEUTIQUE (TTR) SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....	110
8.5.1	<i>Informations issues des RCT</i>	110
8.5.1.1	<i>AVC/embolie systémique</i>	110
8.5.1.2	<i>Hémorragies majeures</i>	110
8.5.1.3	<i>Hémorragies intracrâniennes</i>	111
8.5.2	<i>Informations issues d'études observationnelles</i>	112
8.6	OBSERVANCE ET PERSISTANCE DANS LA TEV : RCTS	113
8.7	OBSERVANCE ET PERSISTANCE DANS LA TEV : ÉTUDES OBSERVATIONNELLES.....	114
8.8	IMPACT DE L'OBSERVANCE ET DE LA PERSISTANCE SUR LES RÉSULTATS CLINIQUES DANS LA TEV : ÉTUDES OBSERVATIONNELLES	114
8.9	DOSE D'ENTRETIEN FAIBLE DES AOD	115
8.10	INTERVENTIONS VISANT À AMÉLIORER L'OBSERVANCE	116
8.10.1	<i>Interventions éducationnelles et comportementales</i>	116
8.10.2	<i>Contrôle sur les lieux de soins (POC) pour les AVK</i>	116
8.10.3	<i>Anticoagulation gérée par le pharmacien</i>	117
9	EFFETS INDÉSIRABLES	119
9.1	HÉPARINES À BAS POIDS MOLÉCULAIRE	119
9.2	ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K.....	119
9.3	ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)	120
9.3.1	<i>El selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : apixaban</i>	121
9.3.2	<i>El selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : dabigatran</i>	123
9.3.3	<i>El selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : édoxaban</i>	125
9.3.4	<i>El selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : rivaroxaban</i>	127

Abréviations

AE	adverse events
AF	atrial fibrillation
AIT	accident ischémique transitoire
ALT	alanine aminotransferase
AOD	anticoagulants oraux directs
AR	absolute risk
ARD	absolute risk difference
ARR	absolute risk reduction
ASA	acetyl salicylic acid
AST	aspartate aminotransferase
AT	serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antagoniste de la vitamine K
BID	twice daily
CES	compression elastic stocking
CI	confidence interval
CO	cross-over
CrCl	creatinine clearance
CRNM	clinically relevant non major
cTTR	center time in therapeutic range
DB	double blind
DBP	diastolic blood pressure
DTI	direct thrombin inhibitor
DOAC	direct oral anticoagulant
DUS	duplex ultrasound
DVT	deep vein thrombosis
eCrCl	estimated creatinine clearance
eDFG	débit de filtration glomérulaire estimé
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation auriculaire
FXaI	factor Xa inhibitor
GCS	graduated compression stockings
GE	gastroenteric
GPC	guide de pratique clinique (guideline)
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HIT	heparin induced thrombocytopenia
HR	hazard ratio
INR	international normalized ratio
IAM	infarctus aigu du myocarde
IPC	intermittent pneumatic compression
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITT	intention to treat analysis
LMWH	low molecular weight heparin
MA	méta-analyse

MI	myocardial infarct
mITT	modified intention to treat
n	number of patients
N	number of studies
NA	not applicable
NOAC	new oral anticoagulant
NR	not reported
NS	not statistically significant
NT	no statistical test
NVAF	non valvular atrial fibrillation
OA	oral anticoagulation
OL	open label
OR	odds ratio
PA	pulmonary angiogram
PE	pulmonary embolism
PG	parallel group
PO	primary outcome
PPA	per protocol analysis
PTS	post-thrombotic syndrome
RCT	randomized controlled trial
RR	relative risk
SB	single blind
SBP	systolic blood pressure
SE	systemic embolism
SPT	syndrome postthrombotique
SS	statistically significant
SM	synthèse méthodique (Systematic Review)
TEV	thromboembolie veineuse
THR	total hip replacement
TKR	total knee replacement
TTR	time in therapeutic range
TVP	thrombose veineuse profonde
UFH	unfractionated heparin
ULN	upper limit of the normal range
VKA	vitamin K antagonists
VTE	venous thromboembolism

1 Méthodologie

1.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus **“L’usage rationnel des anticoagulants oraux directs (AOD) ou des antagonistes de la vitamine K (AVK) en cas de fibrillation auriculaire (prévention thromboembolique) et en cas de thromboembolie veineuse (traitement et prévention secondaire)”**, qui aura lieu le 30 novembre 2017.

1.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI, sont les suivantes :

Question 1

Comment suivre l’observance/adhérence à un traitement anticoagulant oral et comment l’améliorer ?

Question 2

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

Question 3

En cas de FA avec indication de prise d’une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage d’un AVK à un AOD (ou l’inverse) ?

Question 4

En cas de FA avec indication de prise d’une anticoagulation, en cas de choix d’un AOD, quels sont les arguments pour préférer l’un plutôt que l’autre ?

Question 5

En cas de FA avec indication de prise d’une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?

Question 6

En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire), quel est le traitement anticoagulant de premier choix à initier (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Question 7

En cas de thromboembolie veineuse (avec ou sans embolie pulmonaire) avec indication d’un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?

Question 8

En cas d’embolie pulmonaire, quel est le traitement anticoagulant de premier choix (efficacité/sécurité/surveillance/observance) ?

Question 9

En cas d’embolie pulmonaire avec indication d’un traitement anticoagulant, quelle doit être la durée de ce traitement (en fonction de quels critères) ?

Question 10

En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, quels sont les arguments pour un passage d'un AVK à un AOD (ou l'inverse) ?

Question 11

En cas de TEV avec indication de prise d'une anticoagulation, dans quelles circonstances faut-il suspendre un traitement anticoagulant et, si oui, faut-il assurer une substitution (temporaire) ?

Pour les membres du jury: les réponses à ces questions se trouvent dans les chapitres suivants de ce document :

Question	Chapitres
question 1 Observance	Guides de pratique : - Résumés chapitre 3.2.1 et 3.3.1 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 10.3.1 Études : - Résumé chapitre 8 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 20, 21 et 22
question 2 FA – AVK ou AOD	Guides de pratique : - Résumés chapitre 3.2.2 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 10.2.2 Études : - Résumé chapitres 4 et 9 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 11 et 12 + question 1
question 3 FA – passage (switch)	Guides de pratique : - Résumés 3.2.2 et 3.3.4 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 10.2.3 et 10.3.4 Études : - Résumé chapitre 7 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 19
question 4 AOD vs AOD	Guides de pratique : - Résumé chapitre 3.2.4 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 10.2.4 Études : - Résumé chapitre 4.3 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 13
question 5 Relais	Guides de pratique : - Résumé chapitre 3.4 - Détails (Appendices du document complet en anglais) : chapitre 10.4 Études : - Résumé chapitre 6 Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 18
question 6 et 8 TEV – AVK ou AOD	Guides de pratique : - Résumé chapitre 3.3.2 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 10.3.2 Études : - Résumé chapitres 5 et 9 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitres 14, 15 et 16 + question 1
question 7 et 9	Guides de pratique : - Résumé chapitre 3.3.3 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 10.3.3 Études :

	<ul style="list-style-type: none"> - Résumé chapitre 7 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 17
question 10 TEV – passage (switch)	<p>Guides de pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé 3.3.4 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 10.3.4 <p>Études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé chapitre 7 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 19
question 11 TEV - relais	<p>Guides de pratique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé chapitre 3.4 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 10.4 <p>Études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résumé chapitre 6 - Détails (Appendices du document complet en anglais) chapitre 18

Tableau 1

1.3 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission pour la recherche de la littérature :

1.3.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées :

- Patients avec une fibrillation auriculaire (FA) exigeant un traitement anticoagulant
- Patients ayant vécu une thromboembolie veineuse (TEV), notamment une thrombose veineuse profonde (TVP) ou une embolie pulmonaire (EP)

Une attention particulière est accordée aux patients avec insuffisance rénale chronique et aux patients âgés.

Les enfants et les femmes enceintes sont exclus.

1.3.2 Interventions

Les anticoagulants suivants sont à étudier :

AOD	AVK	HBPM
Apixaban	Acénocoumarol	Daltéparine
Dabigatran	Phenprocoumone	Énoxaparine
Édoxaban	Warfarine	Nadroparine
Rivaroxaban		Tinzaparine

Tableau 2

1.3.3 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants sont à rapporter :

Fibrillation auriculaire	Efficacité
	<u>Mortalité toutes causes confondues</u> ¹ , mortalité cardio-vasculaire
	<u>AVC, AIT, embolie systémique</u>
	<u>IAM</u> , autres critères de jugement cardiaques pertinents
	<u>AVC hémorragique</u>
	Sécurité
	<u>Hémorragie majeure</u> Hémorragie cliniquement pertinente <u>Hémorragie intracrânienne</u> <u>Hémorragie gastro-intestinale</u> Autres effets indésirables pertinents
Observance	
Nombre de doses prises TTR Autres critères pertinents concernant l'observance	

Tableau 3

Thromboembolie veineuse	Efficacité
	Mortalité toutes causes confondues Thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique / non symptomatique Embolie pulmonaire (EP) symptomatique/ non symptomatique
	Sécurité

¹ Les critères soulignés seront rapportés préférentiellement dans le document de synthèse.

	Hémorragie majeure Hémorragie cliniquement pertinente Hémorragie intracrânienne Hémorragie gastro-intestinale Syndrome postthrombotique (SPT) Autres effets indésirables pertinents
	Observance
	TTR Nombre de doses prises Arrêt prématuré du médicament étudié

Tableau 4

1.3.4 Questions de recherche spécifiques

Le comité organisateur a demandé que la revue de la littérature se concentre sur les questions de recherche suivantes.

1.3.4.1 Fibrillation auriculaire

AOD versus AVK

- Informations issues des guides de pratique clinique (GPC), des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM) et des études randomisées contrôlées (RCT)

AOD versus AOD

- Informations issues des GPC, MA, SM, RCT et études de cohorte ²

Le comité organisateur s'intéresse surtout aux informations sur les AOD individuels.

Pour des raisons méthodologiques, les méta-analyses qui somment différents AOD sont considérées comme moins importantes pour le présent rapport.

1.3.4.2 Thromboembolie veineuse (TVP et EP)

AOD versus AVK

AOD versus HBPM

AVK versus HBPM

- Informations issues des GPC, MA, SM et RCT

AOD versus AOD

- Informations issues des GPC, MA, SM, RCT et études de cohorte ²

Comparaisons de différentes durées d'administration des AO

- Informations issues des GPC, MA, SM et RCT

Le comité organisateur s'intéresse surtout aux informations sur les AOD individuels.

Pour des raisons méthodologiques, les méta-analyses qui somment différents AOD sont considérées comme moins importantes pour le présent rapport.

1.3.4.3 Observance

Comment suivre et vérifier l'observance aux AO ?

- Informations issues des GPC

² Les études observationnelles comparant les AOD aux AVK ne seront pas incluses. La décision du médecin de donner soit un AOD soit un AVK à un patient spécifique est un biais important, qui complique considérablement la formulation de conclusions fermes sur base de ces données.

Comment améliorer l'observance aux AO ?

Intervention versus soins usuels

Intervention 1 versus intervention 2

- Informations issues des GPC et des méta-analyses de RCT

Autres informations sur l'observance à rapporter

- **Combien de patients ont un TTR acceptable ou une observance acceptable aux AO dans la vie réelle ?**
 - Informations issues du rapport du KCE, GPC, études de cohorte (si pertinentes pour la population belge, c'est-à-dire des études européennes)
- **Une dose d'entretien faible d'AO affecte-t-elle les résultats cliniques ?**
 - Informations issues du rapport du KCE
- **Une observance faible aux AO affecte-t-elle les résultats cliniques ? Observance faible versus élevée.**
 - Informations issues du rapport du KCE, des GPC, MA, SM, RCT, études de cohorte

1.3.4.4 Passage d'un AOD à un AVK ou d'un AVK à un AOD

Motifs du passage

- Informations issues des GPC

Comment l'effectuer ?

- Informations issues des GPC, MA, SM et RCT

1.3.4.5 Interruption de l'anticoagulation orale et relais

Quelles sont les interventions chirurgicales qui exigent une interruption temporaire des anticoagulants oraux ?

- Informations issues des Folia Pharmacotherapeutica, avril 2016 {CBIP, 2016 #1537}

Substitution (relais) versus absence d'anticoagulation lors d'interventions chirurgicales

- Informations issues des Folia Pharmacotherapeutica, avril 2016 {CBIP, 2016 #1537} et de MA, SM et RCT plus récentes.

1.3.5 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).

Les études doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées (ou d'études observationnelles pour certaines questions de recherche)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

RCT

- Les études en aveugle ont la préférence, mais les études ouvertes ne sont pas exclues
- Durée
 - Pour la fibrillation auriculaire : une durée minimum de 6 mois
 - Pour la thromboembolie veineuse : toute durée
- Nombre minimum de participants : 40 par bras d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
- Des analyses en sous-groupes post hoc sont exclues, sauf pour les questions de recherche concernant l'observance, les patients âgés et les patients présentant une fonction rénale altérée.

Études observationnelles (de cohorte)

- Études de **cohorte** prospectives ou rétrospectives
- Uniquement des utilisateurs nouveaux/naïfs d'anticoagulants
- Durée d'au moins 6 mois
- Nombre minimum de participants : 1000

Autres sources pour la sécurité et le dosage

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), Folia Pharmacotherapeutica, 'Meyler's side effects of drugs' (quinzième édition)
- Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) est consulté pour des informations supplémentaires si nécessaire.

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

1.3.6 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2012 sont sélectionnés.
- Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation sont sélectionnés.
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine 'Rigueur d'élaboration' (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Le Tableau 5 résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence

8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tableau 5 : Éléments évalués par le domaine 'Rigueur d'élaboration' de la grille Agree II.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être employé pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

1.4 Stratégie de recherche

1.4.1 Principes de la recherche systématique

Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.

- Au départ, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques (et parfois les études observationnelles), parues après la date de recherche de nos synthèses méthodiques sélectionnées.

Les banques de données électroniques suivantes ont été consultées :

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDSR)

Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les 'evidence-based guidelines' disponibles sur le site web de la vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les 'moteurs de recherche de guides de pratique' comme la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

1.4.2 Documents de base

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents de base et points de départ pour retrouver les publications pertinentes :

Pour la fibrillation auriculaire – AOD vs AVK

Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017 01/2017. Report No.: D/2016/10.273/101.

Pour la thromboembolie veineuse – AOD vs AVK

Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD010956. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub2.

Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art.No.: CD010957. DOI: 10.1002/14651858.CD010957.pub2.

Pour la thromboembolie veineuse – AVK vs HBPM

Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014;312(11):1122-35.

Pour la thromboembolie veineuse – durée du traitement

Middeldorp S, PrinsMH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD001367. DOI: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.

Pour l'observance

Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017 01/2017. Report No.: D/2016/10.273/101.

Aucun autre document de base n'a été retrouvé.

Pour le passage d'un traitement à l'autre

Aucun document de base n'a été retrouvé.

Pour l'interruption des AO et la substitution (relais)

CBIP. Traitement de substitution en cas d'interruption périopératoire des anticoagulants oraux. Folia Pharmacotherapeutica 2016;43:33-34.

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au 1^{er} juillet 2017. Si aucun document de base n'a pu être retrouvé, une recherche sans date initiale a été effectuée dans Medline.

1.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Tous les détails des stratégies de recherche se trouvent décrits dans l'Appendice 1.

1.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre 1.3 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents. La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve dans l'Appendice.

1.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des 'niveaux de preuve', une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans une méta-analyse n'a pas d'influence sur la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Tableau 6. Éléments évalués par le système GRADE

Le critère 'biais de publication' n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

Concept de l'étude

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent une qualité de preuve élevée (4 points), les études observationnelles une qualité de preuve faible (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque élevé de biais.

Qualité de l'étude

Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?
- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons, ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera donc retiré pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

Concordance

Une bonne 'concordance' signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme 'NA' (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

Caractère direct

Le caractère direct reflète le pouvoir de généraliser les données d'une étude vers la population réelle (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfiques évaluables (par exemple RR IC à 95% de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE :

<http://www.gradeworkinggroup.org>

1.7 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend, par question de recherche

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche.

Le rapport de synthèse comprend, par question de recherche

- Un résumé (abrégé) des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

2.1 Remarques sur les guides de pratique

- La plupart des guides de pratiques basent leurs conclusions sur les quelques mêmes études sur les AOD (il y a en général une à deux études majeure(s) par AOD).
- L'observance est mentionnée comme un problème dans les cas des médicaments anticoagulants. Cependant on n'accorde que peu d'attention dans les guides de pratique à la façon dont un professionnel de la santé peut améliorer cette observance.
- Les guides de pratiques recommandent de changer le médicament du patient si son TTR n'est pas satisfaisant. Il est de bonne pratique de d'abord vérifier ce qui pourrait expliquer un TTR trop haut ou trop bas (interactions, régime, mauvaise observance,...)
- Certains guides de pratique ont été écrits avant que des antidotes d'AOD ne soient mis sur le marché. Parfois un AOD n'est pas recommandé à cause de l'absence d'antidote, ce qui n'est plus correct pour le dabigatran, pour lequel un antidote est disponible sur le marché (pour les autres un antidote a été développé mais n'est pas actuellement mis sur le marché).
- Aucun guide de pratique ne tient compte des interactions possibles quand la warfarine est recommandée plutôt qu'un AOD, ou quand un AOD est recommandé plutôt qu'un autre. Ils ont tous des profils différents. Par exemple, l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban sont métabolisés par la P-gp, la warfarine par l'enzyme CYP2C9, l'apixaban et le rivaroxaban par le CYP3A4. Pour les AOD, toutes les interactions n'ont pas encore été étudiées. Les interactions avec la warfarine sont « détectées » en mesurant l'INR, et la dose est ensuite adaptée en fonction, mais ce n'est pas le cas pour les interactions avec les AOD.
- Certainement pour les personnes âgées ou polymédiquées, il faut tenir compte des interactions possibles.
- Les auteurs de certains guides de pratique ont des liens avec l'industrie pharmaceutique.

2.2 Risque d'AVC vs risque d'hémorragie avec un anticoagulant oral dans la FA

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

Chez les patients avec un risque d'AVC élevé (CHA2DS2-VASC ≥ 2) les guides de pratique recommandent en général un traitement anticoagulant, car les bénéfices sont considérés comme étant plus importants que les risques (quand le risque de saignement est bien pris en compte).

Chez les patients avec un risque d'AVC bas (CHA2DS2-VASC =1), il y a débat. Pour clarifier les risques à prendre en considération, le terme « bénéfice clinique net » est parfois employé. Certains auteurs définissent ce terme comme la différence nette entre les AVC prévenus et les accidents cérébrovasculaires hémorragiques causés par les ACO ((1), (2), (3)).

Quand le risque d'AVC sans ACO est comparable au risque d'accident cérébrovasculaire hémorragique, il n'y a pas de fortes raisons d'initier une anticoagulation. Le rapport du KCE sur les anticoagulants dans la FA non-valvulaire argumente que cela pourrait être le cas chez les patients avec un CHA2DS-VASc = 1 (1).

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

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

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

2.3 Risque de TEV récidivante et risque de saignement sous ACO

Pour la TEV les mêmes arguments peuvent être faits : le risque de TEV sans traitement doit être pesé contre le risque de saignement sans traitement.

2.4 Les données des études représentent-elles la situation réelle ?

2.4.1 Âge

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

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

2.4.2 Fonction rénale

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

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

La fonction rénale diminue avec l'âge. Nous devons établir comment traiter correctement les patients sous AOD quand ils prennent de l'âge et présentent un déclin de leur fonction rénale, ainsi que ce qu'il convient de faire lorsque la clairance de la créatinine passe sous les 30ml/min. Sous AVK

le traitement est constamment suivi et ajusté afin d'obtenir un INR thérapeutique ce qui permet d'ajuster pour le déclin de la fonction rénale et les changements physiologiques dus à l'âge. Pour les AOD l'anticoagulation n'est pas contrôlée (voir également le chapitre 2.5 Contrôle / monitoring, pour des informations sur le monitoring de la fonction rénale).

2.4.3 Autres facteurs de risque / autres populations spécifiques

Pour cette revue, le comité organisateur nous a demandé de regarder de plus près 2 sous-groupes spécifiques, c'est-à-dire les patients âgés et les patients avec une insuffisance rénale. Il y a cependant d'autres facteurs de risques qui prédisposent aux hémorragies et d'autres populations qui peuvent ne pas être représentées correctement dans les études. Pour certains de ces sous-groupes des analyses ont été publiées, par exemple pour les patients à risque de chute (édoxaban (4)) ou les patients polymédiqués (rivaroxaban (5) ou apixaban (6)). Ces analyses, bien que très intéressantes, n'ont pas été incluses dans notre synthèse.

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

2.4.4 CHADS₂

Dans les études sur la FA avec l'apixaban et le dabigatran, 1/3 des patients avaient un score CHADS₂ de 1. Il y a débat sur le bénéfice que ces patients peuvent obtenir d'un traitement anticoagulant (voir 2.2: risque d'AVC vs risque d'hémorragie).

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

2.4.5 TEV

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

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

2.4.6 Risque d'hémorragie

Les études cliniques n'ont pas admis de patients avec un risque d'hémorragie élevé. Il n'est pas dit comment ce risque est défini. Les patients avec un score CHA₂DS₂-VASC élevé ont en général un risque HASBLED élevé également, donc comment ces critères d'exclusion ont été appliqués n'est pas clair non plus.

Le rapport du KCE (1) discute de certains des facteurs qui peuvent avoir influencé le risque d'hémorragies (et par conséquence la différence entre le risque d'hémorragie entre les AOD et les AVK) dans les principales études sur la FA :

- quelques questions sur l'intégrité des données dans l'étude RE-LY (dabigatran)

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

2.4.7 INR

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

2.4.8 Suivi pendant les études

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

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

2.5 Contrôle / monitoring

Il faut régulièrement contrôler et ajuster les dosages des AVK, ce qui est perçu comme un poids et est souvent employé comme argument contre ces médicaments. Les AOD ne requièrent pas ce monitoring de l'anticoagulation (mais il convient de **suivre la fonction rénale** et des visites de suivi sont également nécessaires afin de vérifier l'adhérence, les effets indésirables, les interactions,...). Il y a cependant certains arguments montrant que le monitoring de l'anticoagulation avec les AOD est non seulement possible mais également bénéfique en termes de réduction des saignements majeurs ((1, 7, 8)). Nous avons besoin de plus de preuves afin de déterminer si le monitoring de l'anticoagulation sous AOD peut être utile dans le suivi standard, ou dans certaines conditions cliniques, par exemple lors de l'accumulation du médicament en cas d'insuffisance rénale/hépatique, de la planification d'une opération urgente, en présence de certaines caractéristiques comme l'obésité ou la malabsorption, pour aiguiller le médecin qui administre un antidote, ...

2.6 Observance et persistance

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

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

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

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

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

2.7 Qualité de vie, préférences du patient

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

2.8 Rapport coût-efficacité

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

2.9 Changer d'anticoagulant oral

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

2.10 Qualité des études et problèmes méthodologiques

2.10.1 Design des études

Beaucoup de RCTs sont des essais en non-infériorité, mais les analyses sont souvent rapportées de manière incomplète (par exemple uniquement l'analyse dans la population en ITT (intention de traiter), ou les auteurs avaient planifié une analyse de sensibilité mais n'en n'ont pas rapporté les résultats). Le choix de la marge de non-infériorité est parfois fort large, certainement dans les essais sur la TEV. Pour plus d'informations, voir la partie 2.11.3 Number Needed to Treat/ Nombre de Sujets à Traiter.

2.10.2 Financement

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

2.10.3 Comparaisons

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

2.10.4 Hétérogénéité

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

2.10.5 AOD vs AVK

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

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

2.10.6 Durée du traitement sous AOD

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

2.11 Certains problèmes méthodologiques expliqués

2.11.1 GRADE

La méthode GRADE est généralement appliquée à des méta-analyses, ou à un ensemble de preuves avec de multiples études pour une certaine comparaison. Notre revue de la littérature se focalise sur des études individuelles à la demande du comité d'organisation. De ce fait nous n'avons souvent qu'une étude pour chaque comparaison.

Il est plus difficile de formuler de conclusions solides sur les bénéfices ou les risques d'un médicament sur base d'une étude, et bien entendu un score GRADE basé sur une unique étude n'est pas idéal. Nous ne pouvons par exemple pas évaluer l'aspect « consistency » (cohérence). De plus, certains critères pour la qualité des études (secret de l'allocation, randomisation, description des abandons) sont souvent bien décrits dans les études incluses, ce qui peut mener à un score GRADE

élevée. Cependant l'applicabilité des résultats à une population « de la vie réelle » n'est pas évidente (à cause de la sélection des patients, des conditions dans lesquelles a eu lieu l'étude, de la durée,...) ce qui pourrait diminuer l'évaluation GRADE. De plus, le processus GRADE requiert non seulement une évaluation des problèmes méthodologiques de l'étude mais aussi une estimation du risque que ces problèmes méthodologiques entraînent un biais pertinent. Ce n'est que quand le risque de biais est élevé que le score GRADE est diminué.

2.11.2 Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire

Les études sont conçues autour d'un critère de jugement primaire. Les critères de jugement secondaires peuvent être considérés comme des preuves soutenant le critère de jugement primaire, si celui-ci est statistiquement significatif. Quand il y a de nombreux critères de jugement secondaires, il y a un plus grand risque que certains d'entre eux soient des faux positifs, imputables au hasard. Dans la conception d'une étude, il faut ajuster les résultats en cas de multiples comparaisons.

2.11.3 Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter

Un NNT est toujours spécifique d'une étude. Ce nombre est affecté par le risque initial de la population de l'étude et par la durée de l'étude. En règle générale, les NNTs de différentes études ne devraient pas être comparés. Pour rapporter les NNTs de façon correcte, il convient de rapporter aussi leur intervalle de confiance.

2.11.4 Essais de non-infériorité

Les essais de non-infériorité sont construits pour voir si un nouveau médicament n'est pas inférieur (ou n'est pas inacceptablement moins bon) qu'un traitement "conventionnel". Afin de tester cela une marge de non-infériorité est choisie, un seuil en dessous duquel on peut considérer que le nouveau médicament n'est pas clairement pire que son comparateur.

Conduire et rapporter un essai de non-infériorité doit se faire suivant certains standards (9-12):

- Le **comparateur** doit avoir une efficacité prouvée dans la population étudiée. Dans un essai de non-infériorité, il faut employer le comparateur dans l'étude de la même manière que pendant les études qui ont prouvé son efficacité versus placebo.

- Le choix de la **marge** de non-infériorité est important : une marge très large va prouver plus facilement la non-infériorité d'un médicament, mais entraînera des doutes sur l'efficacité et le bénéfice clinique réel. Choisir une marge correcte doit se faire sur base des études qui ont prouvé l'efficacité du comparateur versus placebo.

Dans le cas de la FA et la TEV, il n'existe que peu d'études contrôlées par placebo. Traiter des patients avec un placebo serait considéré éthiquement inacceptable de nos jours, ce qui rend la marge de non-infériorité fiable plus difficile à déterminer.

Dans les études sur la FA, en ce qui concerne les AVC/ embolie systémique, la marge de non-infériorité pour la différence de traitement a été choisie afin de maintenir au moins 50% des bénéfiques qu'offre la warfarine comparé au placebo (l'effet de la warfarine était basé sur un nombre d'essais historiques). Cela veut dire que la limite supérieur de l'intervalle de confiance du risque relatif de l'AOD vs AVK devrait être plus basse que 1,38 (ou 1,46 ; cela dépend de la méthode de calcul de l'IC) afin de prouver la non-infériorité statistique.

Dans les études sur la TEV la marge de non-infériorité est variable. Dans certaines études, cette marge a été choisie pour maintenir au moins 70% de la réduction de risque vue avec warfarine vs placebo, dans d'autres études une marge correspondant à 50% a été choisie. Par conséquent, afin de prouver la non-infériorité, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport de risque OAD vs AVK va de 1,5 (edoxaban), à 2 (rivaroxaban) voire même 2,85 (dabigatran). Il est difficile de trouver un raisonnement clinique solide pour soutenir une marge de non-infériorité aussi élevée. Dans l'exemple du dabigatran, celui-ci sera considéré comme non-inférieur même si la limite supérieure de l'intervalle de confiance indique un risque quasi triplé d'incidence de TEV récidivante.

- L'**analyse statistique** est aussi une matière à débattre. Il est souvent recommandé de faire aussi bien une analyse en « per protocol » qu'une analyse en ITT (intention de traiter). On suppose que la non-infériorité est plus facile à prouver avec une analyse ITT à cause de la dilution des effets des traitements suite à la non-observance, les abandons, les cross-over, etc. Dans de nombreux essais de cette revue de la littérature, il n'y a eu qu'une analyse en ITT (ou ITT modifié).

2.11.5 Études observationnelles

Afin de comparer un AOD avec un autre nous avons inclus les études observationnelles (études de cohorte). Nous n'avons pas inclus d'études observationnelles comparant les AOD aux AVK. Le choix d'un AVK ou d'un OAD peut être motivé par plusieurs facteurs liés au patient (ce qui peut causer un biais de sélection) ; ce qui est moins le cas dans une comparaison AOD 1 versus AOD 2. Afin de minimiser le biais de sélection, nous avons inclus uniquement des études de cohorte qui analysaient des patients nouvellement sous AOD (« naive users »).

Une étude observationnelle ne peut pas prouver un lien de cause à effet, elle peut uniquement démontrer une association entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de preuves dans GRADE est FAIBLE par défaut, bien qu'il soit possible d'augmenter ou de diminuer ce score d'après certaines règles.

2.11.6 Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut montrer la non-infériorité ou la supériorité d'un certain médicament, comparé à un autre traitement. En général une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance sont donnés. L'intervalle de confiance permet d'estimer la précision ou l'imprécision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet véritable se trouve probablement (13). Il est important de se rendre compte que le véritable effet peut se trouver n'importe où dans cet intervalle de confiance. Le score GRADE reflète à quel point nous sommes confiants que cette estimation reflète l'effet véritable et c'est de cette façon que les résultats sont rapportés dans ce document.

La pertinence clinique d'une différence donnée dans une étude (l'effet se traduira par un effet perceptible pour le patient) est une autre affaire. Certains auteurs ont tenté de proposer des seuils pour la pertinence clinique. L'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance (limite supérieure et inférieure) sont ensuite comparés à ce seuil. Pour les critères de jugements forts, une réduction de risque relative de 25% est en général proposée. Ce sera la tâche du jury de considérer les résultats des études quant à leur pertinence clinique.

3 Guides de pratique

Ceci est un résumé des guides de pratique sélectionnés. Veuillez trouver une description plus détaillée en appendice.

3.1 Information générale sur les guides de pratique sélectionnés

3.1.1 Pour la fibrillation auriculaire

Abréviation	Guide de pratique
AHA/ACC/HRS 2014 (14)	American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Rhythm Society Guideline for the management of patients with atrial fibrillation
CCS 2016/2014/2012 (15) (16) (17)	Canadian Cardiovascular Society - Focused 2012 update of the CCS atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control - 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation - 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation
ESC 2016 AF (18)	European Society of cardiology / Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
NICE 2014 (19)	National Institute for health and Care Excellence / Atrial Fibrillation

Tableau 1 : Guides de pratique sélectionnés pour la fibrillation auriculaire et leurs abréviations utilisées dans ce rapport

Le récent rapport du KCE sur les anticoagulants dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (Van Brabandt, 2017(1)) sera rapporté parallèlement à ces guides de pratique (voir appendices).

3.1.2 Pour la thromboembolie veineuse

Abréviation	Guide de pratique
ACCP 2016 (20)	American College of Chest Physicians / Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert 2016
ESC 2014 - VTE (21)	European Society of Cardiology / Acute pulmonary embolism (diagnosis and management) 2014

Tableau 2 : Guides de pratique sélectionnés pour la thromboembolie veineuse et leurs abréviations utilisées dans ce rapport

3.2 Fibrillation auriculaire

3.2.1 Observance

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

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

NICE mentionne l'évaluation de l'observance si le contrôle de l'anticoagulation (démonstré par un INR ou TTR déficient) est mauvais. Le guide n'aborde pas l'observance dans le contexte des AOD.

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

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

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

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

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

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

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

Tableau 3 : Choix d'un traitement par AO

3.2.3 Passage d'un AVK à un AOD ou l'inverse

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

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

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

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

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

3.2.4 Choix parmi les AOD

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

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

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

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

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

Tableau 4 : Différents facteurs de risque dans l'autorisation de mise sur le marché des AOD

3.3 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

3.3.1 Observance

Aucun guide de pratique ne mentionne directement l'observance.

3.3.2 Choix du traitement initial : AOD ou AVK ?

Le guide de pratique ACCP 2016 formule des recommandations pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et pour l'embolie pulmonaire (EP), ESC 2014 uniquement pour l'EP. Cependant, ESC 2016 déclare que les études sur lesquelles reposent les recommandations incluent souvent des patients avec une TVP ou une EP.

Les deux guides de pratique distinguent des patients avec ou sans cancer. Pour les patients cancéreux, il faut préférer les HBPM. Un choix entre les AOD ou les AVK ne s'impose que pour les patients sans cancer.

Le guide de pratique AACP propose un AOD plutôt qu'un traitement par AVK pour les trois premiers mois de l'anticoagulation, mais il ne s'agit pas d'une recommandation forte. Le guide de pratique ESC 2014 ne recommande pas l'un plutôt que l'autre. Par contre, il déclare que les AOD ont une non-infériorité prouvée, et les recommande comme alternatives. Tous sont recommandés avec le même degré et la même qualité de preuve.

Les guides de pratique ne s'accordent pas sur le type d'anticoagulation parentérale qu'ils recommandent avant l'instauration des différents AOD.

Le choix du traitement dépend également de la durée envisagée de ce traitement, qui est fonction de la nature de la thromboembolie qui a touché le patient. Pour le traitement à long terme, ESC 2014 recommande les AOD plutôt que les AVK (voir aussi "Durée du traitement"), ce qui peut également influencer le choix du traitement initial.

Les AOD sont déconseillés par les deux guides de pratique en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min, auquel cas la préférence va aux AVK. La qualité de preuve pour ces recommandations est faible.

Le guide de pratique ACCP 2016 recommande également les AVK ou l'apixaban en cas de dyspepsie ou d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale.

3.3.3 Durée du traitement

Les deux guides de pratique s'accordent au sujet de la durée du traitement d'une TVP proximale, d'une EP ou d'une TVP distale isolée, lorsqu'elle est due à un **facteur de risque passager ou à la chirurgie : une durée de 3 mois** est préférée à une durée plus courte ou plus longue. Les recommandations sont généralement fortes avec des niveaux de preuve modérés.

De même, ils s'accordent sur le traitement d'une **TVP ou EP non provoquée**. Tous deux **recommandent au minimum 3 mois**, alors qu'ACCP 2016 déclare qu'un traitement plus long est préférable.

Pour un **premier épisode de TEV non provoquée** et face à un risque hémorragique faible (ou même modéré pour ACCP 2016), tous deux recommandent **un traitement prolongé (sans date prévue d'arrêt)**, bien que la recommandation ne soit pas forte ("**nous proposons**"). ACCP 2016 recommande 3 mois pour des patients avec un risque hémorragique élevé.

Face à un **second épisode de TEV non provoquée, un traitement prolongé (sans date d'arrêt prévue)** est recommandé, bien que plus fortement ("**nous recommandons**"). Ici cependant, ACCP 2016 recommande seulement un traitement de trois mois chez des sujets à haut risque hémorragique.

En cas de **cancer**, le traitement doit être prolongé (sans date d'arrêt) ou jusqu'à guérison du cancer (recommandation forte dans ACCP 2016, recommandation faible ('**envisagé**') dans ESC 2014).

En cas de traitement prolongé, ESC 2014 propose les AOD plutôt que les AVK.

La poursuite du traitement doit être réévaluée à des intervalles réguliers chez tous les patients recevant un traitement anticoagulant prolongé.

3.3.4 Passage d'un AVK à un AOD ou l'inverse

Il n'existe pas de recommandations formelles pour le passage de l'un à l'autre. Cependant, le guide de pratique ESC 2014 recommande les AOD pour l'anticoagulation à long terme. Ce qui implique l'éventualité d'un passage d'un AVK à un AOD si le traitement est prolongé au-delà de trois mois.

3.4 Substitution (Relais)

CCS 2016/2014/2012, ESC 2016 et AHA/ACC/HRS 2014 font des commentaires sur la substitution (relais) dans la fibrillation auriculaire.

Interrompre ou non

Il faut prendre la décision d'interrompre ou non les AO en mettant en balance le risque d'AVC en cas d'interruption et le risque hémorragique en cas de poursuite des AO (CCS 2016).

L'interruption n'est pas considérée comme nécessaire pour des interventions à faible risque hémorragique, y compris des procédures cardio-vasculaires telles que l'implantation d'un dispositif cardiaque et des interventions percutanées (CCS 2016, ESC 2016).

CCS a donné une liste des procédures chirurgicales avec leur risque hémorragique associé (voir Appendices).

Substituer ou non

La décision de substituer ou non avec une HBPM en cas d'interruption des AO doit également mettre en balance le risque d'un AVC et d'une hémorragie (CCS 2016, AHA/ACC/HRS 2014).

Les guides de pratique s'accordent à dire que les patients avec des valves cardiaques mécaniques exigent un traitement de substitution (AHA/ACC/HRS 2014, CCS 2016).

CCS 2016 propose la substitution pour des patients à haut risque d'AVC (score CHADS₂ ≥ 4, valve cardiaque mécanique, AVC/AIT dans les 3 mois précédents, cardiopathie rhumatismale).

AHA/ACC/HRS 2014 et ESC 2016 ne font pas de recommandation formelle au sujet des patients qui devraient recevoir un relais.

CCS 2016 et ESC 2016 réfèrent tous deux à l'étude BRIDGE, où l'interruption de l'anticoagulation sans relais était non inférieure au relais, tout en provoquant moins d'hémorragies majeures.

CCS recommande de ne pas instaurer de relais chez des patients avec une FANV recevant des AOD et qui subissent une chirurgie programmée (élective) ou des procédures invasives exigeant une interruption de l'anticoagulation.

4 Fibrillation auriculaire. Résumé et conclusions

4.1 AOD versus AVK. Informations issues des RCT

4.1.1 Comparaison des populations des études sur les AOD

Étude	ARISTOTLE Granger 2011	RE-LY Connolly 2009	ENGAGE AF Giugliano 2013	ROCKET AF Patel 2011
Âge moyen	70	71	72	73
Score CHADS2	Score 1: 34%	Score 1: 32%	Score 1: 0	Score 1: 0
	Score 2: 35.8%	Score 2: 35.5%	Score 2-3: 77.5%	Score 2: 13%
	Score ≥3: 30.2%	Score ≥3: 32.5%	Score 4-6: 22.5%	Score 3: 44% Score 4: 29% Score 5: 13%
Usage préalable d'AVK	57%	50%	59%	62%
CrCl ≤50 ml/min	16.6%	NR	19%	NR
AIT antérieur	19.5%	20%	28%	55%
Insuffisance cardiaque congestive	35.5%	32%	57%	62%
Hypertension	87.5%	79%	94%	91%
Diabète type 2	25%	23%	36%	40%

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

Apixaban 2x 5 mg/j versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Granger 2011 ARISTOTLE CC 2012 (22)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 1.27%/y Warfarin 1.60%/y HR= 0.79 (95%CI 0.66-0.95) p<0.001 for non-inferiority p = 0.01 for superiority <i>estimated NNT/2y=152 (92 to 625)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 34% CHADS=1 Imprecision: OK
All-cause mortality	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 3.52%/y Warfarin 3.94%/y HR 0.89 (95%CI 0.80-0.998) p=0.047 <i>estimated NNT/2y=119(64 to 6345)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
Major bleeding	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 2.13%/y Warfarin 3.09%/y HR 0.69 (95%CI 0.60–0.80) SS less major bleedings with apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK

		p <0.001 <i>estimated NNT/2y=52(41 to 81)*</i>	
Intracranial bleeding	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 0.33%/y Warfarin 0.80%/y SS less intracranial bleedings with apixaban HR 0.42 (95%CI 0.30-0.58) p<0.001 <i>estimated NNT/2y=107(83 to 149)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	18207 (1 study) median 1.8y	Apixaban 0.76%/y Warfarin 0.86%/y NS, p = 0.37	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but incomplete testing for non-inferiority Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK

* Calcul du NNT par le groupe de recherche bibliographique, sur base du taux d'évènements par 100 années-personnes. Intervalle de confiance sur base du Hazard Ratio. Il s'agit d'une approximation, puisque nous ne disposons pas d'assez de données pour faire une évaluation correcte du NNT sur base de la survie réelle à tout moment donné.

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

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

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

4.1.3 Dabigatran 110 mg 2x/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Dabigatran 110 mg 2x/j versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Connolly 2009 RE-LY(23) + revisions <i>Connolly 2010(24), Hohnloser 2012(25), Connolly 2014 (26)*</i>			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg: 1.54%/y Warfarine: 1.72%/y RR 0.89 (0.73–1.09) p<0.001 for non-inferiority Not superior (p=0.27)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
All-cause mortality	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg: 3.75%/y Warfarine: 4.13%/y NS: RR 0.91 (95%CI 0.80-1.03) p=0.13	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Major bleeding	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg 2.92%/y Warfarin 3.61%/y SS less major bleeding with dabigatran 110 mg RR 0.80 (0.70–0.93) P = 0.003	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Intracranial bleeding	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 110mg 0.23%/y Warfarine 0.74%/y SS less intracranial bleedings with dabigatran 110mg: RR 0.31 (95%CI 0.20-0.47) p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	18113 (1 study) median 2y	1.12%/y vs 1.02%/y RR1.10 (95%CI 0.86-1.41) p=0.43 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Myocardial infarction	18113 (1 study) median 2y	<u>Revised data(25)</u> 0.82%/y vs 0.64%/y RR 1.29 (95%CI 0.96–1.75) p=0.09	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness: Imprecision: -1 wide CI

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

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par la population de l'étude : 32% des patients inclus avaient un score CHADS₂ = 1, un score inférieur à celui que la plupart des guides de pratique recommandent pour instaurer un traitement anticoagulant oral. Le dessin non en aveugle de cette étude et certaines non concordances dans les résultats rapportés affectent également notre confiance en ces résultats.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE ou FAIBLE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE ou FAIBLE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

4.1.4 Dabigatran 150 mg 2x/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Dabigatran 150 mg 2x/j versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Connolly 2009 RE-LY(23) + revisions <i>Connolly 2010(24), Hohnloser 2012(25), Connolly 2014 (26)*</i>			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg: 1.12%/y Warfarin: 1.72%/y RR 0.66 (95%CI 0.52-0.81) p<0.001 for non-inferiority p<0.001 for superiority <i>estimated NNT/2y=84 (61 to 153)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
All-cause mortality	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg: 3.64%/y Warfarin: 4.13%/y NS: RR 0.88 (95%CI 0.77-1.00) (p=0.051)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Major bleeding	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg 3.4%/y warfarin 3.61%/y RR 0.94 (0.82–1.08) P = 0.41 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Intracranial bleeding	18113 (1 study) median 2y	Dabigatran 150mg 0.30%/y warfarin 0.74%/y SS less intracranial bleedings with dabigatran: RR 0.40 (95%CI 0.27-0.60), p<0.001 <i>estimated NNT/2y=114 (93 to 169)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	18113 (1 study) median 2y	1.51%/y vs 1.02%/y SS more GI-bleedings with dabigatran: RR 1.50 (95%CI 1.19-1.89), p<0.001 <i>estimated NNH/2y=-103 (-258 to -55)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:-1 32% CHADS ₂ =1 Imprecision: OK
Myocardial infarction	18113 (1 study) median 2y	Revised data (25)- total MI Dabigatran 150mg: 97/6067 0.81%/y Warfarin: 75/6022 ; 0.64%/y RR 1.27 (95%CI 0.94–1.71) NS p = 0.12	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, reporting inconsistencies Consistency: NA Directness:ok Imprecision: wide CI

* Calcul du NNT par le groupe de recherche bibliographique, sur base du taux d'évènements par 100 années-personnes. Intervalle de confiance sur base du risque relatif.

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

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

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

Nous présentons ici les résultats de la comparaison du dabigatran 150 mg contre la warfarine.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

4.1.5 Edoxaban 60 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Edoxaban 60 mg versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48(27)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 1.18% pt/y Warfarin: 1.50% pt/y HR 0.79 (97.5% CI 0.63 – 0.99) p for non-inferiority <0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 high discontinuation, confusing calculations Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 3.99 % pt/y Warfarin: 4.35 % pt/y HR 0.92 (0.83–1.01) p<0.08 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 2.75% pt/y Warfarin: 3.43% pt/y HR 0.80 (95%CI 0.71-0.91) p<0.001 SS less major bleeding with edoxaban 60 mg <i>estimated NNT/2y=74 (51 to 161)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Intracranial bleeding	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 60: 0.39 % pt/y Warfarin: 0.85 % pt/y HR 0.47 (95%CI 0.34–0.63) p <0.001 SS less intracranial bleeding with edoxaban 60 <i>estimated NNT/2y=109 (90 to 159)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	(1 study)	Edoxaban 60: 1.51 % pt/y Warfarin: 1.23 % pt/y HR 1.23 (1.02–1.50) p=0.03 SS more GI bleeding with edoxaban 60 <i>estimated NNH/2y=-179 (-2033 to -82)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

* Calcul du NNT par le groupe de recherche bibliographique, sur base du taux d'évènements par 100 années-personnes. Intervalle de confiance sur base du Hazard Ratio. Il s'agit d'une approximation, puisque nous ne disposons pas d'assez de données pour faire une évaluation correcte du NNT sur base de la survie réelle à tout moment donné.

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

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

Nous présentons ici les résultats de l'édoxaban 60 mg versus la warfarine.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

4.1.6 Edoxaban 30 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Edoxaban 30 mg versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Giugliano 2013 ENGAGE AF-TIMI 48(27)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 1.61% pt/y Warfarin: 1.50% pt/y HR 1.07 (97.5% CI 0.87 – 1.31) p for non-inferiority 0.005 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 3.80 %pt/y Warfarin: 4.35 %pt/y HR 0.87 (95%CI 0.79–0.96) p<0.006 SS lower mortality with edoxaban 30 mg <i>estimated NNT/2y=91 (55 to 288)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 1.61% pt/y Warfarin: 3.43% pt/y HR 0.47 (95%CI 0.41 - 0.55) p<0.001; SS less major bleeding with edoxaban 30 mg <i>estimated NNT/2y=28 (25 to 33)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Intracranial bleeding	21105 (1 study) median 2.8y	Edoxaban 30: 0.26 % pt/y Warfarin: 0.85 % pt/y HR 0.30 (95%CI 0.21–0.43) p<0.001 SS less intracranial bleeding with edoxaban 30 mg <i>estimated NNT/2y=85 (75 to 104)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	(1 study)	Edoxaban 30: 0.82 % pt/y Warfarin: 1.23 % pt/y HR 0.67 (95%CI 0.53–0.83) p <0.001 SS less GI bleeding with edoxaban 30 <i>estimated NNT/2y=122 (87 to 239)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

* Calcul du NNT par le groupe de recherche bibliographique, sur base du taux d'évènements par 100 années-personnes. Intervalle de confiance sur base du Hazard Ratio. Il s'agit d'une approximation, puisque nous ne disposons pas d'assez de données pour faire une évaluation correcte du NNT sur base de la survie réelle à tout moment donné.

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

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

Nous présentons ici les résultats de l'édoxaban 30 mg versus la warfarine.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

4.1.7 Rivaroxaban 20 mg/j versus warfarine dans la fibrillation auriculaire

Rivaroxaban 20 mg/j versus warfarine (INR 2-3) dans la fibrillation auriculaire non valvulaire			
Bibliography: Patel 2011(28) (ROCKET AF trial)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke or systemic embolism	14264 (1 study) mean 707 days	Per-protocol analysis Rivaroxaban: 1.7%/y Warfarin: 2.2%/y HR 0.79 (95%CI 0.66 – 0.96) SS; p<0.001 for non-inferiority (not superior in ITT analysis)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 low TTR in warfarin group, questions about point of care device Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality	14264 (1 study) mean 707 days	Rivaroxaban 1.87% Warfarin 2.21% HR 0.85 (95%CI 0.70 – 1.02) p=0.073 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major or nonmajor clinically relevant bleeding (PO)	14264 (1 study) mean 707 days	rivaroxaban 14.9%/y Warfarin 14.5%/y HR 1.03 (0.96–1.11) p=0.44 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	14264 (1 study) mean 707 days	3.6%/y vs 3.4%/y 1.04 (0.90–1.20) (NS: p=0.58)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Intracranial bleeding	14264 (1 study) mean 707 days	Rivaroxaban 0.5%/y vs warfarin 0.7%/y HR 0.67 (95%CI 0.47–0.93) p=0.02 SS less intracranial bleeding with rivaroxaban <i>estimated NNT/2y=250 (135 to 1021)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Gastro-intestinal bleeding	14264 (1 study) mean 707 days	3.15%/y vs 2.16%/y (SS: p<0.001) <i>estimated NNH/2y=51</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK

* Calcul du NNT par le groupe de recherche bibliographique, sur base du taux d'évènements par 100 années-personnes. Intervalle de confiance sur base du Hazard Ratio. Il s'agit d'une approximation, puisque nous ne disposons pas d'assez de données pour faire une évaluation correcte du NNT sur base de la survie réelle à tout moment donné.

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

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée par le faible taux de TTR dans le groupe sous warfarine et par des notifications qu'un dispositif point of care (POC, sur les lieux de soins) défectueux a été utilisé dans le groupe warfarine de l'étude (Cohen 2016 (29)).

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

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

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

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

Une étude plus petite, comparant le rivaroxaban 15 mg/j chez 1.280 patients japonais (30) a trouvé que le rivaroxaban 15 mg était non inférieur à la warfarine pour les critères de jugement de sécurité d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes (HR = 1,11 ; IC à 95% de 0,87 à 1,42). La marge de non-infériorité choisie était cependant large.

4.2 AOD versus AVK. Informations issues des méta-analyses

Plusieurs méta-analyses comparant l'efficacité et la sécurité des AOD et de la warfarine ont été effectuées par sommation de l'étude avec les AOD individuels. Les résultats varient légèrement selon les critères d'inclusion (avec ou sans ximélagatran, avec ou sans l'étude 'J-rocket AF', distinction entre les doses élevées ou faibles...) (Ruff 2014(31), Jia 2014(32), Providencia 2014(33)).

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

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

4.2.1.1 AVC/embolie systémique

Pour l'AVC/embolie systémique, les AOD considérés en groupe ont entraîné un **risque réduit d'AVC/embolie systémique** par rapport à la warfarine. (Jia 2014(32), Providencia 2014(33)).

La différence restait statistiquement significative en considérant uniquement les bras de traitement 'dose élevée' (excluant les groupes de traitement dabigatran 110 mg et édoxaban 30 mg) (Ruff 2014(31), Jia 2014(32)).

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

Le risque réduit du total des AVC/ES avec les AOD était essentiellement lié au **risque plus faible d'AVC hémorragique** avec les AOD. **Aucune différence statistiquement significative du risque d'AVC ischémique** n'a été observée (Ruff 2014(31), Jia 2014(32), Providencia 2014(33)).

La sommation des **doses plus faibles** de dabigatran et d'édoxaban et leur comparaison avec la warfarine n'a **pas** révélé de différence **statistiquement significative** en risque d'AVC/ES. Cette constatation était également liée au risque réduit d'AVC hémorragique avec les AOD à faible dose ; **le risque d'AVC ischémique était accru** avec les AOD à faible dose (dabigatran/édoxaban) par rapport à la warfarine (Ruff 2014(31), Jia 2014(32)).

4.2.1.2 Mortalité

Dans toutes les méta-analyses, le traitement avec les AOD résultait en un **taux de mortalité plus faible** par rapport à la warfarine (Ruff 2014(31), Jia 2014(32), Providencia 2014(33)).

4.2.1.3 Hémorragies majeures

Pour les hémorragies majeures, les **AOD considérés en groupe provoquaient moins d'hémorragies majeures** que la warfarine (Providencia 2014(33)).

En sommant uniquement les posologies à '**dose élevée**', le taux réduit d'hémorragies majeures avec les AOD n'atteignait qu'une signification statistique **limite** (Ruff 2014(31), Jia 2014(32)).

La sommation des groupes de traitement '**faible dose**' (dabigatran/édoxaban) n'entraînait **pas** de différence statistiquement significative en hémorragies majeures par comparaison à la warfarine (Ruff 2014(31), Jia 2014(32)).

La sommation de tous les **inhibiteurs du Facteur Xa n'a pas révélé de différence statistiquement significative** en hémorragies majeures par comparaison à la warfarine (Providencia 2014(33)). Le risque réduit d'hémorragies majeures avec les AOD était influencé par un **risque plus faible d'hémorragie intracrânienne** avec les AOD (Ruff 2014(31), Jia 2014(32), Providencia 2014(33)).

4.2.1.4 Hémorragies gastro-intestinales

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

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

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

4.2.1.5 Infarctus du myocarde

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

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

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

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

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

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

Nous évaluons la qualité des preuves issues de ces études observationnelles comme TRES FAIBLE, essentiellement en raison de la brièveté du temps de suivi.

4.3.1 Apixaban versus dabigatran

4.3.1.1 AVC

Une étude de cohorte rétrospective effectuée aux États-Unis, incluant 13.048 patients avec une FA, **n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en taux d'AVC** entre l'apixaban et le dabigatran (Noseworthy 2016(34)).

4.3.1.2 Hémorragies majeures

Les résultats pour les hémorragies majeures ne sont pas univoques.

Une étude de cohorte rétrospective danoise portant sur 54.321 nouveaux utilisateurs d'AO, a observé un **taux réduit d'hémorragies majeures, à la limite de la signification statistique**, avec l'apixaban comparé au dabigatran (Lamberts 2017(35)).

Une étude de cohorte étatsunienne portant sur 12.099 nouveaux utilisateurs d'AO n'a **pas observé de différence statistiquement significative** (Lip 2016(36)).

Dans une autre étude de cohorte étatsunienne incluant 13.084 nouveaux utilisateurs d'AOD, **un taux réduit d'hémorragies majeures** a été observé avec l'apixaban comparé au dabigatran (Noseworthy 2016(34)).

Une synthèse méthodique a trouvé 5 études de cohorte supplémentaires (résumés de conférences) ne rapportant aucune différence statistiquement significative en taux d'hémorragies majeures entre l'apixaban et le dabigatran, bien que dans 4 de ces cohortes l'apixaban avait un taux numériquement plus faible d'hémorragies majeures que le dabigatran (Deitelzweig 2017(37)).

4.3.2 Apixaban versus rivaroxaban

4.3.2.1 AVC

Une étude de cohorte rétrospective effectuée aux États-Unis portant sur 13.130 nouveaux utilisateurs d'AOD, **n'a pas montré de différence statistiquement significative en taux d'AVC** entre l'apixaban et le rivaroxaban (Noseworthy 2016(34)).

4.3.2.2 Hémorragies majeures

Une étude de cohorte rétrospective danoise et deux études de cohorte rétrospectives américaines portant sur de nouveaux utilisateurs d'AO/AOD, **ont observé un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban** comparé à l'apixaban (Lamberts 2017(35), Lip 2016(36); Noseworthy 2016(34)).

Une synthèse méthodique a trouvé 5 études de cohorte supplémentaires (résumés de conférences) rapportant également un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban (Deitelzweig 2017(37)).

4.3.3 Dabigatran versus rivaroxaban

4.3.3.1 AVC/ES

Une méta-analyse de 6 études de cohorte observationnelles a trouvé **un risque similaire d'AVC/ES** chez des utilisateurs du rivaroxaban et du dabigatran (Bai 2017-175(38)).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017(39)). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.3.3.2 Mortalité

La méta-analyse de 4 études de cohorte observationnelles a observé un **taux plus élevé de mortalité** chez des utilisateurs du rivaroxaban par comparaison aux utilisateurs du dabigatran (Bai 2017-175(38)).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017(39)). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.3.3.3 Infarctus du myocarde

Aucune différence statistiquement significative du taux d'infarctus du myocarde n'a été observée entre les utilisateurs du rivaroxaban et du dabigatran, dans une méta-analyse de 2 études de cohorte observationnelles (Bai 2017-175(38)).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017(39)). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

4.3.3.4 Hémorragies

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

Une synthèse méthodique a trouvé 1 étude de cohorte supplémentaire (résumé de conférences) rapportant également un taux plus élevé d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé au dabigatran (Deitelzweig 2017(37)).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017(39)). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

Des hémorragies gastro-intestinales ont également été observées plus fréquemment avec le rivaroxaban qu'avec le dabigatran. **Aucune différence statistiquement significative** n'a été observée pour les **hémorragies intracrâniennes** (Bai 2017-175(38)).

Des résultats similaires ont été trouvés dans une étude de cohorte rétrospective taïwanaise plus récente (Lai 2017(39)). (Cependant, les dosages administrés étaient faibles, et il se peut que certains patients de cette cohorte aient déjà été inclus dans la méta-analyse).

Une étude de cohorte danoise portant sur 22.358 patients avec une FANV a rapporté **des taux plus élevés de toute hémorragie avec le rivaroxaban 20 mg** comparé au dabigatran 150 mg. La différence entre le rivaroxaban 15 mg et le dabigatran 110 mg n'était pas statistiquement significative (Gorst-Rasmussen 2016(40)).

4.4 Les AOD chez les patients âgés atteints de fibrillation auriculaire

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

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

Nous recommandons de comparer l'information dans ce chapitre au Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque AOD.

4.4.1 Informations issues des RCT

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

4.4.1.1 Apixaban

L'étude ARISTOTLE (Granger 2011(22)) a comparé l'apixaban 5 mg 2x/j à la warfarine (INR 2-3). Dans cette étude, les participants avec 2 ou plus facteurs de risque d'hémorragie majeure (> 80 ans, créatinine sérique $> 1,5$ mg/dl ou < 60 kg) ont reçu une dose réduite d'apixaban : 2,5 mg 2x/j.

5.678 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée pour trois groupes d'âge (< 65 ans, 65 à 75 ans, ≥ 75 ans) a été effectuée (Granger 2011(22) et Halvorsen 2014(41)).

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

4.4.1.2 Dabigatran

L'étude RE-LY ((23)) a comparé le dabigatran 110 mg 2x/j au dabigatran 150 mg 2x/j et à la warfarine (INR 2-3).

Des analyses en sous-groupes post hoc pour des groupes d'âge différents ont été effectuées (< 75 ans contre ≥ 75 ans ; > 65 ans contre 65 à 75 ans contre ≥ 75 ans ; > 75 ans contre 75 à 79 ans contre 80 à 85 ans contre ≥ 85 ans). (Eikelboom 2011(42) et Lauw 2017(43)). 7.258 participants avaient 75 ans ou plus.

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

- Pour l'**AVC/embolie systémique** chez les participants de moins de 75 ans, et de 75 ans ou plus, les résultats **concordaient** avec les résultats globaux de l'étude. Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** pour l'effet du traitement entre les deux groupes d'âge pour l'AVC/embolie systémique (Eikelboom 2011(42))
- Pour les hémorragies majeures, **les groupes plus jeunes (< 75 ans) présentaient des taux réduits avec le dabigatran 110 mg** comparé à la warfarine, alors que des taux similaires étaient observés chez les participants de 75 ans ou plus. La différence entre les deux groupes d'âge **était statistiquement significative** (Eikelboom 2011(42)).

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

- Pour l'AVC/embolie systémique chez les participants de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus, les résultats **concordaient** avec les résultats globaux de l'étude. Dans les deux groupes d'âge, le dabigatran 150 mg était associé à des **taux réduits d'AVC/embolie systémique** comparé à la warfarine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes.
- Pour les **hémorragies majeures**, avec le dabigatran 150 mg, **des taux réduits d'hémorragies majeures ont été observés dans les groupes d'âge plus jeunes (< 75 ans)**, alors que des taux similaires étaient observés chez les patients de 75 ans ou plus (Eikelboom 2011(42)). Lorsque l'on distingue plusieurs segments d'âge parmi les patients de 75 ans ou plus, des **taux similaires (75 à 79 ans) ou même plus élevés (80 à 85 ans)** d'hémorragies majeures ont été observés avec le **dabigatran 150 mg comparé à la warfarine**. La différence entre les différents groupes d'âge **était statistiquement significative** (Lauw 2017(43)).

4.4.1.3 Édoxaban

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 ((27)), l'édoxaban 60 mg/j a été comparé à l'édoxaban 30 mg/j et à la warfarine (INR 2-3).

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

8.474 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes présélectionnée pour trois groupes d'âge (< 65 ans, 65 à 75 ans, 75 ans ou plus) a été effectuée (Giugliano 2013(27) et Kato 2016(44)).

Les résultats de la comparaison de l'édoxaban et de la warfarine dans les différents groupes d'âge **concordaient** avec les résultats globaux de l'étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes d'âge pour l'**AVC/embolie systémique ni pour le risque d'hémorragies majeures**.

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

4.4.1.4 Rivaroxaban

L'étude ROCKET AF ((28)) a comparé le rivaroxaban 20 mg/j à la warfarine (INR 2-3). La réduction de la dose de rivaroxaban à 15 mg/j était imposée pour des patients avec une clairance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min.

6.229 participants avaient 75 ans ou plus.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée a été effectuée pour 2 groupes d'âge (< 75 ans, 75 ans ou plus) (Halperin 2014(45)).

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

4.4.2 Informations issues des méta-analyses

4.4.2.1 AVC/embolie systémique

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

En considérant uniquement **le dabigatran et l'édoxaban à faible dose**, la différence n'était **pas statistiquement significative** (Sadlon 2016 2016(46)).

Une analyse en sous-groupes comparant les AOD aux AVK dans les groupes d'âge de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus, n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en effet du traitement entre les deux groupes d'âge (Ruff 2014(31)).

4.4.2.2 Hémorragies

Dans une méta-analyse de patients de 75 ans ou plus, **aucune différence statistiquement significative du risque d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes** n'a été retrouvée lors de la comparaison des **4 AOD** aux AVK, en considérant uniquement les bras de traitement à **dose élevée** pour le dabigatran et l'édoxaban (Sadlon 2016(46)).

Lors de la sommation des bras de traitement à **faible dose** de dabigatran et d'édoxaban avec l'apixaban et le rivaroxaban, un **taux réduit d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes** est observé avec les AOD comparés aux AVK (Sadlon 2016(46)).

Une **hétérogénéité considérable** a été retrouvée dans les deux analyses, qui n'a pas pu être expliquée par plusieurs analyses de sensibilité. Une différence de population des études incluses (différents risques hémorragiques) ou une différence en effet du traitement entre les AOD pourrait être la cause de cette hétérogénéité (Sadlon 2016(46), Sharma 2015(47)).

Une analyse en sous-groupes comparant les AOD aux AVK dans le groupe d'âge de moins de 75 ans et de 75 ans ou plus n'a pas trouvé de différence **statistiquement significative entre les deux groupes d'âge** dans l'effet du traitement pour les hémorragies majeures (Ruff 2014(31)).

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

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

4.5.1 Informations issues des RCT : analyses selon la fonction rénale initiale

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

4.5.1.1 Apixaban

L'étude ARISTOTLE (Granger 2011(22)) a comparé l'apixaban 5 mg 2x/j à la warfarine (INR 2-3). Dans cette étude, les participants avec 2 facteurs de risque ou plus d'hémorragie majeure (> 80 ans, créatinine sérique > 1,5 mg/dl ou < 60 kg) ont reçu une dose réduite d'apixaban de 2,5 mg 2x/j. 3.017 participants avaient un eDFG \leq 50 ml/min. Les patients avec un eDFG < 25 ml/min étaient exclus de l'étude.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale (Cockcroft-Gault) a été effectuée (> 80 ml/min contre 50 à 80 ml/min contre \leq 50 ml/min) (Granger 2011(22) et Hohnloser 2012(48)).

Les résultats étaient les suivants.

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

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

4.5.1.2 Dabigatran

L'étude RE-LY ((23)) a comparé le dabigatran 110 mg 2x/j au dabigatran 150 mg 2x/j et à la warfarine (INR 2-3). 3.554 participants avaient un eDFG \leq 50 ml/min. Les patients avec un eDFG < 30 ml/min étaient exclus de l'étude.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale (Cockcroft-Gault) a été effectuée (\geq 80 ml/min contre 50 à 79 ml/min contre \leq 50 ml/min) (Hijazi 2014(49)).

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

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

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

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

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

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

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

4.5.1.3 Édoxaban

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 ((27)) a comparé l'édoxaban 60 mg/j (groupe de traitement à dose élevée) à l'édoxaban 30 mg/j (groupe de traitement à faible dose) et à la warfarine (INR 2-3). 25,3% des participants ont reçu une dose réduite (édoxaban 30 mg/j au lieu de 60 mg/j dans le groupe de traitement à dose élevée ou 15 mg/j au lieu de 30 mg/j dans le groupe de traitement à faible dose) si l'eDFG était de 30 à 50 ml/min, s'ils pesaient \leq 60 kg ou en cas d'utilisation simultanée de vérapamil, de quinidine ou de dronédarone.

2.740 participants avaient un eDFG \leq 50 ml/min. Les patients avec un eDFG < 30 ml/min étaient exclus de l'étude.

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

Les résultats étaient les suivants :

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

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

4.5.1.4 Rivaroxaban

L'étude ROCKET AF ((28)) a comparé le rivaroxaban 20 mg/j à la warfarine (INR 2-3). Une réduction de la dose de rivaroxaban à 15 mg/j a été effectuée chez 2.950 patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min.

Une analyse en sous-groupes préspecifiée selon la fonction rénale initiale a été effectuée (eDFG 30 à 49 ml/min contre eDFG \geq 50 ml/min) (Fox 2011(51)).

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

4.5.2 Informations issues des RCT : modification de la fonction rénale en cours d'étude

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

Les résultats chez les patients avec une dégradation de la fonction rénale au cours du temps concordent avec les résultats globaux de l'étude et il n'y avait pas de différence entre les sous-groupes (Bohm 2014(52), Fordyce 2016(53)).

L'évolution dans le temps de la fonction rénale (ainsi que l'influence éventuelle des AO sur le déclin de la fonction rénale) a été comparée entre les patients sous AOD et les patients sous warfarine dans 3 essais (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) (Hijazi 2016(54); Bohm 2014(52); Fordyce 2016(53)). Dans toutes les études avec le dabigatran et le rivaroxaban, les patients prenant de la warfarine présentaient une détérioration faible mais plus prononcée de façon statistiquement significative de la fonction rénale par rapport aux patients prenant des AOD (différence absolue d'1 ml/min) (Bohm 2014(52); Fordyce 2016(53)). L'étude avec l'apixaban ne mentionne pas de chiffres mais des différences en déclin de la fonction rénale ont été qualifiées de petites et éventuellement affectées par des facteurs confondants (Hijazi 2016(54)).

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

4.5.3 Informations issues des méta-analyses

4.5.3.1 AVC/embolie systémique

Une méta-analyse comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA, en fonction de différents niveaux de clairance de la créatinine, **n'a pas trouvé de preuves de différence en effet du traitement** pour l'AVC/ES entre les différents sous-groupes (Ruff 2014(31)).

4.5.3.2 Hémorragies

Une méta-analyse comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA et une clairance de la créatinine estimée (eDFG) de 50 à 80 ml/min ou < 50 ml/min a rapporté un **risque réduit d'AVC hémorragique avec les AOD** dans les deux sous-groupes (Racchah 2016(55)). Ceci concorde avec les résultats globaux de l'étude.

Pour les **hémorragies majeures, un risque réduit** a été observé avec les AOD chez les patients avec un **eDFG de 50 à 80 ml/min**, par rapport aux AVK. Pour les patients avec un **eDFG < 50 ml/min**, la différence entre les AOD et les AVK n'était **pas statistiquement significative** et une hétérogénéité considérable a été observée (Racchah 2016(55)). Une autre méta-analyse, comparant les AOD aux AVK chez des patients avec une FA, selon différents niveaux de clairance de la créatinine, n'a **pas trouvé de preuves de différence en effet du traitement** pour l'AVC/ES ou les hémorragies majeures entre les différents sous-groupes (Ruff 2014(31)).

4.6 Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde.

Certains points ont été soulevés concernant une augmentation possible du risque d'infarctus du myocarde suite à l'usage du dabigatran (comparé à la warfarine). Dans ce chapitre nous examinons la littérature sur certains des aspects de cette question.

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

4.6.1 RCTs

RE-LY dabigatran 150 vs warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p>Original article Dabigatran 150mg: 89/6076; 0.74%/y Warfarin: 63/6022; 0.53%/y RR 1.38 (95%CI 1.00-1.91) SS more MI in dabigatran group p = 0.048 NNH (2y): 238 (95%CI ∞ to 104)</p> <p>After revision (25)- total MI Dabigatran 150mg: 97/6067 0.81%/y Warfarin: 75/6022 ; 0.64%/y RR 1.27 (95%CI 0.94–1.71) NS p = 0.12</p>

Dans la publication initiale de l'essai RE-LY (qui comparait le dabigatran à la warfarine pour la FA non-valvulaire) un taux d'infarctus du myocarde plus élevé avait été détecté avec le dabigatran 150 mg (RR 1,38 ; 95% CI 1,00 – 1,75) comparé à la warfarine. Par après, une révision de ces données a été publiée : suite à l'ajout de certains infarctus du myocarde qui n'avaient pas été détectés en premier lieu (infarctus du myocarde asymptomatique et infarctus du myocarde avéré), la différence entre le dabigatran 150 mg et la warfarine n'était plus statistiquement significative (RR 1,27 IC95% : 0,94 – 1,71).

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

RE-LY dabigatran 110 vs warfarin in AF	
Myocardial infarction	<p>Original article Dabigatran 110mg: 86/6015; 0.82%/y Warfarin: 63/6022 0.53%/y RR 1.35 (95%CI 0.98–1.87) p=0.07</p> <p>After revision (25)- total MI Dabigatran 110mg: n=98/6015 0.82%/y</p>

	Warfarin: 75/6022 ; 0.64%/y RR 1.29 (95%CI 0.96–1.75) p=0.09
--	--

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

RE-MEDY dabigatran 150 vs warfarin after at least 3 months of continuous anticoagulation	
Acute coronary syndrome:	Dabigatran: 13/1430 (0.9%) Warfarin: 3/1426 (0.2%) p= 0.02 in favour of warfarin NNH (1y)= 143

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

RE-COVER I and II dabigatran 150 vs warfarin in VTE	
Acute coronary syndrome	Dabigatran:9/2553; 0.4% Warfarin:5/2554; 0.2% NS

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

4.6.2 Méta-analyses

La firme produisant le dabigatran a effectué une méta-analyse sur base des données individuelles des participants de toutes les études en phase II et phase III comparant le dabigatran à un autre traitement (Clemens 2013(56)).

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

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

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

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

Une autre méta-analyse (Uchino 2012(57)) a de son côté sommé les (sept) essais comparant le dabigatran à n'importe quel autre traitement (warfarine, énoxaparine, placebo) et en a conclu que le **dabigatran (à toute dose) est associé à un risque plus élevé d'infarctus du myocarde comparé à**

n'importe quel autre traitement ((1,19%) vs (0,79%) ; rapport de cotes 1,33 ; IC95% 1,03 – 1,71). Une analyse de sensibilité employant les données révisées de l'étude RE-LY ou en excluant les études trop courtes livra des résultats similaires. Il n'y avait pas d'analyse séparée par comparateur, ou par indications.

Une troisième méta-analyse de 12 RCTs, cette fois par Douxfils ((58)) et sélectionnant sur base de critères d'inclusions plus vastes, a stratifié les analyses par comparateur et par dose de dabigatran. Cette analyse arrive à des conclusions plus ou moins similaires :

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

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

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

4.6.3 Études observationnelles

Ce risque accru d'infarctus du myocarde avec dabigatran comparé à des AVK n'a pas été trouvé dans une **méta-analyse de données observationnelles (Darwiche 2016(59))**.

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

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

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

Les données suggèrent, selon les auteurs de la méta-analyse, que la façon dont le dabigatran est employé dans la pratique pour le moment n'est pas associée à un risque plus élevé d'IM, comparé à l'usage et le choix de la warfarine (Darwiche 2016(59)).

4.6.4 GRADE et remarques supplémentaires

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

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

GRADE : FAIBLE qualité de preuves

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

5 TEV. Résumé et conclusions.

5.1 AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV

5.1.1 Apixaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV

Apixaban 10 mg 2x par jour, suivi de 5 mg 2x par jour versus énoxaparine suivi de warfarine (INR 2-3) dans la TEV aiguë			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY(60)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5395 (1 study) 6m	Apixaban: 1.5% Enox+warf: 1.9% RR=0.79 (0.53 to 1.19) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear allocation concealment and assessor blinding, low event rates Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Recurrent symptomatic VTE or death related to VTE (PO)	5395 (1 study) 6m	2.3% vs 2.7% RR= 0.84 (0.60 to 1.18), p-value for non-inferiority < 0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 incomplete non-inferiority testing, and unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding (PO)	5395 (1 study) 6m	0.6% vs 1.8% RR=0.31 (95%CI 0.17 to 0.55) SS in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority design, and unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Clinically relevant non-major bleeding	5395 (1 study) 6m	3.8% vs 8.0% RR=0.48 (95%CI 0.38 to 0.60) SS in favour of apixaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

Dans cette étude, les patients présentant une TEV aiguë (TVP ou EP) ont été randomisés entre un traitement par l'apixaban (10 mg 2x par jour pendant 7 jours, suivi de 5 mg 2x par jour) ou un traitement conventionnel (énoxaparine 1 mg/kg/12 h pendant au moins 5 jours, un traitement par la warfarine étant instauré de façon concomitante – INR cible 2-3).

Environ 86% des patients avaient déjà reçu un traitement par HBPM, héparine ou fondaparinux avant la randomisation (environ 55% jusque 24 heures, environ 30% jusque 48 heures). Ce qui signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes au sujet de l'efficacité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine au cours des premières 24 à 48 heures du traitement.

La durée du traitement et du suivi était de 6 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Les patients avec une ClCr < 25 ml/min étaient exclus de l'étude.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité entre les groupes de traitement.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

L'apixaban s'est avéré non inférieur au traitement conventionnel pour le critère de jugement composite de récurrences de TEV symptomatique ou de décès lié à une TEV.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Les taux d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes étaient significativement inférieurs avec l'apixaban comparé au traitement conventionnel.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Étude supplémentaire :

Une RCT japonaise de petite taille (AMPLIFY-J) incluant 80 patients présentant une TEV aiguë a comparé l'apixaban à l'héparine non fractionnée/warfarine (INR 1,5 – 2,5). Elle a constaté un taux accru du critère de jugement composite d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes avec la warfarine (Nakamura 2015(61)).

5.1.2 Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après un traitement initial de 10 jours

Dabigatran 150 mg 2x par jour versus warfarine (INR cible 2,0 à 3,0) dans la TEV après une anticoagulation parentérale initiale pendant 5 à 9 jours			
Bibliography: Schulman 2014 (62): included RE-COVER I(63) and RE-COVER II(64)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	5107 (2 studies) 6m	1.8% vs 1.8% RR: 1.00 (95%CI, 0.67 to 1.51) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 >10% drop-out, no ITT, non-inferiority trials Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Recurrent VTE	5107 (2 studies) 6m	2.4% vs 2.2% RR: 1.09 (95%CI, 0.76 to 1.57) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	5107 (2 studies) 6m	2.4% vs 2.2% RR: 1.09 (95%CI, 0.76 to 1.57) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1 wide CI
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	2564 (1 study) 6m	Schulman 2009 only 5.6% vs 8.8% HR: 0.63(95%CI 0.47 to 0.84) SS in favor of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority trial, >10% exclusion, no ITT Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

Deux études (Schulman 2009 – RE-COVER I et Schulman 2011 – RE-COVER II) ont comparé chez des patients avec une TEV aiguë le dabigatran 150 mg 2x par jour au traitement par la warfarine (INR cible 2-3), après une anticoagulation parentérale initiale pendant 5 à 9 jours. Une méta-analyse des deux études a été effectuée. Toutes deux étaient des études de non-infériorité. Les patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient exclus de l'étude.

Il n'y a **pas de différence significative en termes de mortalité** entre le traitement par le dabigatran et par la warfarine.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Les taux de **récidives de TEV** ne différaient pas significativement entre les deux traitements. Le dabigatran s'est avéré **non inférieur** à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV. Les marges de non-infériorité préspecifiées ont été fixées à des niveaux relativement élevés.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Il n'y a **aucune différence significative en termes d'hémorragies majeures** entre les deux traitements.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Par rapport à la warfarine, le traitement par le dabigatran a induit des taux inférieurs pour toutes les hémorragies ainsi que des taux réduits du critère composite de toutes les hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Études supplémentaires :

Une analyse en sous-groupes préspecifiée de ces études selon le diagnostic initial (une TVP ou une EP) a trouvé dans les deux sous-groupes des résultats comparables aux résultats globaux des études. Aucune différence statistiquement significative en effet de traitement (tant pour l'efficacité que pour la sécurité) n'a été retrouvée entre les patients présentant une TVP et les patients présentant une EP (Goldhaber 2016(65)).

5.1.3 Édoxaban versus énoxaparine/warfarine dans la TEV

Édoxaban 60 mg 1x /j versus warfarine dans la TEV			
Bibliography: Hokusai-VTE 2013 (66)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8292 (1 study) 12m	3.2% vs 3.1% no analysis	not applicable
Recurrent symptomatic VTE (PO)	8292 (1 study) 12m	3.2% vs 3.5% HR: 0.89 (0.70 – 1.13) p<0.001 for non-inferiority	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 incomplete non-inferiority testing Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	8292 (1 study) 12m	1.4% vs 1.6% HR: 0.84 (0.59 – 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Major or clinically relevant bleeding event	8292 (1 study) 12m	8.5% vs 10.3% HR: 0.81 (0.71 – 0.94) p=0.004 SS more bleeding with warfarin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear description of blinding concealment, only 1 trial Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK

Cette RCT de non-infériorité a comparé l'édoxaban 60 mg à la warfarine (INR 2-3) chez des patients avec une TEV aiguë symptomatique. Les patients avec une ClCr < 50 ml/min et un poids corporel < 60 kg ont reçu 30 mg d'édoxaban. L'âge moyen était de 55,8 ans, et le suivi de 12 mois. Les patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient exclus de l'étude. La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon la décision du médecin traitant avant la randomisation.

Aucune analyse statistique n'a été effectuée pour les taux de mortalité.

L'édoxaban était **non inférieur à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV symptomatique.**

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Aucune différence statistiquement significative en taux d'hémorragies majeures n'a été trouvée entre l'édoxaban et la warfarine.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Un **taux réduit d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes** a été constaté avec l'édoxaban comparé à la warfarine.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

5.1.4 Rivaroxaban versus énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K chez les patients présentant une TEV

Rivaroxaban 15 mg 2x par jour, ensuite 20 mg/j versus traitement standard par l'énoxaparine 1 mg/kg 2x par jour suivi d'une dose ajustée d'AVK chez les patients présentant une TVP ou une EP symptomatique			
Bibliography: Einstein DVT 2010(67), Einstein PE 2012(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Relative effect (95% CI) Absolute effect	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.2% vs 2.9% HR: 0.67 (95% CI 0.44 to 1.02)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, noninferiority design, low TTR in VKA group Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 2.4% vs 2.1% HR=1.13 (95%CI 0.77 to 1.65)	
Symptomatic recurrent VTE (PO)	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 2.1% vs 3.0% HR: 0.68 (95 % CI 0.44 to 1.04); SS, p<0.001 for noninferiority	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear noninferiority reporting Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 2.1% vs 1.8% HR= 1.12 (95% CI 0.75 to 1.68) SS, p=0.003 for noninferiority	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unclear noninferiority reporting Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 very wide non-inferiority margin...
Major or clinically relevant nonmajor bleeding (PO)	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 8.1% vs 8.1% HR: 0.97 (95% CI 0.76 to 1.22)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, low TTR in VKA group Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 10.3% vs 11.4% HR= 0.90 (95% CI 0.76 to 1.07)	
Major bleeding	8281 (2 studies) 3, 6 or 12m	Einstein 2010 (DVT patients) 0.8% vs 1.2% HR: 0.65 (95% CI 0.33 to 1.30)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: OK Imprecision: OK
		Einstein PE 2012 (PE patients) 1.1% vs 2.2% HR: 0.49 (95% CI 0.31 to 0.79) SS in favour of rivaroxaban	

Deux RCT en ouvert, de non-infériorité, comparent le rivaroxaban par voie orale au traitement standard par énoxaparine suivi d'une dose ajustée d'un antagoniste de la vitamine K dans le traitement de la TEV symptomatique. Une étude (Einstein DVT 2010) inclut uniquement des patients présentant une TVP symptomatique (à l'exclusion de l'EP symptomatique), l'autre étude (Einstein PE 2012) inclut des patients avec une EP symptomatique (avec ou sans TVP).

Dans l'étude Einstein DVT, environ 72% des patients avaient reçu un traitement de 1 ou 2 jours avec une HBPM, de l'héparine ou du fondaparinux avant leur randomisation. Dans l'étude Einstein PE, environ 92% des patients avaient reçu un traitement de 1 ou 2 jours avant la randomisation. Cela signifie que nous ne disposons pas de données suffisantes au sujet de l'efficacité du rivaroxaban comparé à l'énoxaparine au cours des premières 24 à 48 heures de traitement.

La durée du traitement était de 3, 6 ou 12 mois, selon la décision du médecin traitant avant la randomisation.

Les patients avec une ClCr < 30 ml/min étaient exclus de l'étude.

L'âge moyen était de 56 ans pour la TVP et de 58 ans pour l'EP.

Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre les deux schémas thérapeutiques.
GRADE : qualité de preuve MODEREE

Le rivaroxaban est non inférieur au traitement standard par énoxaparine et AVK pour la prévention de récurrences de TEV symptomatique.

GRADE : qualité de preuve MODEREE pour la TVP

GRADE : FAIBLE qualité de preuve pour l'EP

Aucune différence significative en nombre total d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Chez les patients présentant une EP, il y a significativement moins d'hémorragies majeures avec le rivaroxaban comparé au traitement standard. Cette différence n'est pas significative chez les patients présentant une TVP.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

5.2 AOD versus traitement standard dans le traitement initial/prolongé de la TEV. Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses comparant les AOD à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV ont été publiées. Les résultats varient selon les critères d'inclusion. Il est recommandé d'interpréter ces résultats avec prudence et de tenir compte des résultats des études individuelles.

5.2.1 Récurrences de TEV

Une méta-analyse qui somme les résultats de toutes les études comparant les AOD à la warfarine dans le traitement initial/prolongé de la TEV (Dentali 2015(69)) n'a pas trouvé de **différence statistiquement significative entre les AOD et la warfarine** dans les récurrences de TEV ou les décès liés à la TEV lors de l'analyse de tous les patients, ni lors de l'analyse séparée des patients présentant une EP ou une TVP.

Une méta-analyse comparant les **inhibiteurs du facteur Xa** à la warfarine chez les **patients présentant une EP** n'a également trouvé **aucune différence statistiquement significative** en récurrences de TEV ou EP (Cochrane Robertson 2015(70)).

Une autre méta-analyse, comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez les **patients présentant une TVP** n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en récurrences de TEV, mais a trouvé **un taux réduit de récurrences de TVP** avec les inhibiteurs du facteur Xa (OR = 0,75 ; IC à 95% de 0,57 à 0,98) (Cochrane Robertson 2015 (71)).

5.2.2 Hémorragies

En tant que groupe, les AOD ont montré un risque réduit d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes par rapport à la warfarine lors de l'**analyse de tous les patients** (RR = 0,64 ; IC à 95% de 0,47 à 0,86), ou lors de l'**analyse séparée des patients présentant une EP**. Pour les patients présentant une **TVP**, la différence n'était **pas statistiquement significative**. Une hétérogénéité considérable a été observée dans l'analyse des patients présentant une EP (Dentali 2015(69)).

Une méta-analyse comparant les **inhibiteurs du facteur Xa** à la warfarine chez les **patients présentant une EP** n'a pas trouvé de **différence statistiquement significative dans les taux d'hémorragies majeures** entre les deux traitements (Robertson 2015(70)).

Par contre, une autre méta-analyse comparant les inhibiteurs du facteur Xa à la warfarine chez les **patients présentant une TVP** a trouvé un **taux réduit d'hémorragies majeures avec les inhibiteurs du facteur Xa** (OR = 0,57 ; IC à 95% de 0,43 à 0,76) (Cochrane Robertson 2015 (71)).

5.3 AOD vs traitement standard chez les patients âgés présentant une TEV. Informations issues des RCT

5.3.1 Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 759 patients avaient 75 ans ou plus.

La comparaison de l'effet du traitement dans tous les sous-groupes d'âge n'a pas permis de trouver de différence statistiquement significative entre ces sous-groupes (AMPLIFY (60)).

5.3.2 Dabigatran

Dans les 2 RCT comparant le dabigatran à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 529 patients avaient 75 ans ou plus.

Des analyses en sous-groupes selon l'âge n'ont pas permis de montrer de différence en effet du traitement pour les récurrences de TEV entre les sous-groupes. Les analyses en sous-groupes pour les critères de jugement hémorragiques n'ont pas été rapportées (62).

5.3.3 Édoxaban

La RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV comportait 1104 patients de 75 ans ou plus.

Aucune différence statistiquement significative n'est apparue lors de la comparaison de l'effet du traitement pour les récurrences de TEV ou les hémorragies majeures dans les différents sous-groupes d'âge (66).

5.3.4 Rivaroxaban

Pour le rivaroxaban, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes.

5.4 AOD versus traitement standard chez les patients insuffisants rénaux présentant une TEV. Informations issues des RCT

5.4.1 Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 338 patients avaient une $\text{ClCr} \leq 50$ ml/min.

Les patients avec une $\text{ClCr} < 25$ ml/min étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, **aucune différence** en effet du traitement (récidives de TEV/hémorragies majeures) n'a été observée entre les sous-groupes (AMPLIFY(60)).

5.4.2 Dabigatran

Dans la RCT comparant le dabigatran à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 267 patients avaient une $\text{ClCr} < 50$ ml/min.

Les patients avec une $\text{ClCr} < 30$ ml/min étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, **aucune différence** en effet du traitement pour les récidives de TEV n'a été observée entre les sous-groupes. Les analyses en sous-groupes pour les critères hémorragiques n'ont pas été rapportées (62).

5.4.3 Édoxaban

Dans la RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, 541 patients avaient une $\text{ClCr} \leq 50$ ml/min. Les patients avec une $\text{ClCr} < 30$ ml/min étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, **aucune différence** en effet du traitement (récidives de TEV/hémorragies majeures) n'a été observée entre les sous-groupes (66).

5.4.4 Rivaroxaban

Dans les 2 RCT comparant le rivaroxaban à l'énoxaparine/AVK dans la TEV, 636 patients avaient une $\text{ClCr} < 50$ ml/min. Les patients avec une $\text{ClCr} < 30$ ml/min étaient exclus.

Dans les analyses en sous-groupes selon la fonction rénale, **aucune différence** en effet du traitement pour les **récidives de TEV** n'a été observée entre les sous-groupes.

Il y avait une différence entre les sous-groupes pour les hémorragies majeures. Chez les patients avec une fonction rénale normale, les taux d'hémorragies majeures ne différaient pas entre le rivaroxaban et les AVK, mais un bénéfice du rivaroxaban a été observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 79 ml/min) et un bénéfice encore plus important en cas d'insuffisance rénale modérée ($\text{ClCr} < 50$ ml/min). Cela s'explique par le fait que les taux d'hémorragies majeures augmentaient avec le déclin de la fonction rénale dans le groupe traité par les AVK, alors qu'ils restaient stables chez les patients traités par le rivaroxaban.

Par contre, pour les **hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes**, aucune différence n'a été observée entre les sous-groupes (Bauersachs 2014(72)).

5.5 AOD comparés à la warfarine dans la TEV aiguë, selon le cTTR

5.5.1 Apixaban

Dans la RCT comparant l'apixaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes selon le cTTR (AMPLIFY(60)).

5.5.2 Dabigatran

Pour le dabigatran, nous n'avons pas retrouvé d'analyses en sous-groupes selon le cTTR.

5.5.3 Édoxaban

Dans la RCT comparant l'édoxaban à l'énoxaparine/warfarine dans la TEV, une analyse en sous-groupes a été effectuée selon le cTTR (< 60% contre \geq 60%).

Il n'y avait **pas** de différence statistiquement significative en effet du traitement pour les **récidives de TEV** entre les différents sous-groupes de cTTR.

Il y avait par contre une différence statistiquement significative en **hémorragies majeures** entre les sous-groupes. Chez les patients avec un cTTR < 60%, il y avait moins d'hémorragies majeures avec l'édoxaban qu'avec la warfarine. Chez les patients avec un cTTR \geq 60%, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'édoxaban et la warfarine. (66).

5.5.4 Rivaroxaban

Pour le rivaroxaban, aucun test statistique n'a été rapporté pour les analyses en sous-groupes.

5.6 Passage dans la TEV

Nous n'avons pas trouvé d'informations concrètes sur le passage des AVK aux AOD (ou l'inverse) dans la TEV.

5.7 Résumé et conclusions. Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K dans la TEV

Nous n'avons pas trouvé de nouvelles études depuis notre revue de la littérature pour la Réunion de Consensus sur les TEV en 2014.

Nous présentons ci-dessous les résultats rapportés dans le rapport précédent.

5.7.1 HBPM versus AVK chez tous les patients présentant une TEV

HBPM à long terme versus AVK pour des patients présentant une TEV			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	2953 (16 studies) 3m-6m	16.5% vs 16.4% RR: 0.99 (95%CI 0.85 to 1.15)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
All-cause mortality – subgroup DVT	1872 (11 studies) 3m-6m	7.4% vs 6.7% RR: 1.1 (95%CI 0.79 to 1.51)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
All-cause mortality – subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE	2916 (16 studies) 3m-6m	7.8% vs 11.6% RR: 0.68 (95%CI 0.54 to 0.85) SS in favour of LMWH Absolute effect: 37 fewer per 1000 (95% CI 17 fewer to 53 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE – subgroup DVT	1845 (11 studies) 3m-6m	8.6% vs 11.6% RR: 0.74 (95%CI 0.56 to 0.97) SS in favour of LMWH Absolute effect: 30 fewer per 1000 (95% CI 3 fewer to 51 fewer)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Recurrent VTE – Subgroup PE	162 (2 studies) 3m-6m	4.3% vs 0% RR: 3.28 (95%CI 0.38 to 28.33)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
Major bleeding	2762 (15 studies) m-6m	3.3% vs 4.1% RR: 0.79 (95%CI 0.55 to 1.16)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

Une synthèse méthodique avec méta-analyse effectuée pour le guide de pratique NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elle incluait 16 RCT évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'EP), une EP aiguë ou une TEV aiguë (TVP ou EP). Des études avec des patients cancéreux ont également été incluses.

Les résultats pour toutes les études (patients cancéreux ou non) sont rapportés ici.

Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK pour toutes les études.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

De même, aucune différence significative en mortalité n'a été observée lorsque seules les RCT incluant des patients présentant une TVP sont prises en compte (à l'exclusion des patients présentant une EP).

Enfin, aucune différence significative en mortalité n'a été observée dans 2 études incluant uniquement des patients présentant une EP.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Dans toutes les études, **les récurrences de TEV sont significativement** moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR = 0,68 ; IC à 95% de 0,54 à 0,85).

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Dans les études incluant uniquement des patients présentant une TVP (à l'exclusion des patients présentant une EP), les récurrences de TEV sont significativement moins nombreuses avec les HBPM qu'avec les AVK (RR = 0,74 ; IC à 95% de 0,56 à 0,97).

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Il n'y a aucune différence significative en taux de récurrences de TEV dans 2 études incluant uniquement des patients présentant une EP.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Aucune différence significative en hémorragies majeures n'a été observée entre les HBPM et les AVK dans toutes les études.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Notre recherche a produit un autre résultat : une revue de la Cochrane Collaboration sur les AVK ou les HBPM pour le traitement à long terme de la TEV symptomatique publiée par Andras et al. [ref #35] 10 des 16 études de la revue de NICE 2012 y étaient également incluses. Différents critères de sélection ont été utilisés (par exemple des études avec 100% de patients cancéreux étaient exclues, et le diagnostic de TEV devait être confirmé par une veinographie (de contraste) ou toute autre méthode visuelle). La méthode d'analyse des données était également différente de la revue NICE 2012.

Les auteurs ont constaté qu'il y avait une différence non significative en récurrences de TEV en faveur des HBPM (OR = 0,80 ; IC à 95% de 0,59 à 1,13) et que la différence en hémorragies favorisait significativement les HBPM (OR = 0,50 ; IC à 95% de 0,31 à 0,79).

Ils n'ont pas constaté de différence en mortalité.

Ces résultats sont comparables à l'analyse NICE chez les patients non cancéreux (voir ci-dessous).

5.7.2 Héparine à bas poids moléculaire versus antagoniste de la vitamine K chez des patients non cancéreux

HBPM à long terme versus AVK pour les patients non cancéreux présentant une TEV			
Bibliography: meta-analysis Nice 2012			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results*	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	2953 (16 studies) 3m-6m	5.4% vs 4.3% RR: 1.23 (95%CI 0.8 to 1.9) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment, open label Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Recurrent VTE	2916 (16 studies) 3m-6m	8.4% vs 9.9% RR: 0.85 (95%CI 0.63 to 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Major bleeding	2762 (15 studies) m-6m	1.2% vs 2.6% RR: 0.48 (95%CI 0.24 to 0.97) SS in favour of LMWH Absolute effect: 14 fewer per 1000 (95% CI 1 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

Une synthèse méthodique avec méta-analyse effectuée pour le guide de pratique NICE 2012 sur la maladie thromboembolique veineuse compare l'héparine à bas poids moléculaire (HBPM) aux antagonistes de la vitamine K (AVK) pour la phase de poursuite du traitement de la thromboembolie veineuse. Elle incluait 16 RCT évaluant des patients présentant une TVP aiguë (à l'exclusion de l'EP), une EP aiguë ou une TEV aiguë (TVP et EP). Une analyse séparée a également été effectuée pour les patients non cancéreux.

Aucune différence significative en mortalité n'a été observée entre le traitement par HBPM et le traitement par AVK dans les études sur les patients non cancéreux.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Chez les patients non cancéreux, il n'y a pas de différence statistiquement significative en récurrences de TEV avec les HBPM par rapport aux AVK.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Chez les patients non cancéreux, les HBPM étaient associées à un taux réduit d'hémorragies majeures par rapport aux AVK.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

5.8 Résumé et conclusions. AOD versus AVK dans le traitement prolongé pour la prévention de récurrences de TEV

5.8.1 Dabigatran versus antagoniste de la vitamine K après au moins 3 mois de traitement anticoagulant prolongé

Dabigatran 150 mg 2x par jour versus warfarine (INR 2-3) après > 3 mois de traitement à long terme pour la prévention de récurrences de TEV			
Bibliography: Schulman 2013-RE-MEDY(73)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	2866 (1 study) 36m	1.2% vs 1.3% HR= 0.90 (95%CI 0.47 to 1.72) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 non-inferiority, protocol alterations Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low event rates
Recurrent or fatal VTE (PO)	2866 (1 study) 36m	1.8% vs 1.3% HR= 1.44 (95 CI 0.78 to 2.64) p for non-inferiority=0.01	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 non-inferiority poor reporting. Wide margin! Consistency:NA Directness:OK Imprecision:see study quality
Major bleeding	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 1.8% HR= 0.52 (95%CI 0.27 to 1.02) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Major or clinically relevant bleeding event	2866 (1 study) 36m	5.6% vs 10.2% HR= 0.54 (95%CI 0.41 to 0.71) SS in favour of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Acute coronary syndrome	2866 (1 study) 36m	0.9% vs 0.2% p= 0.02 in favour of warfarin	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low event rates

Cette étude a recruté des patients présentant un antécédent de TEV et ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 3 à 12 mois. Ces patients ont été randomisés pour recevoir du dabigatran 150 mg 2x par jour ou de la warfarine (INR cible 2-3) pendant une durée maximale de 36 mois. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité.

Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité entre le groupe sous dabigatran et celui sous warfarine.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine pour la prévention de récurrences de TEV ou de TEV fatales. La qualité de l'étude et le choix de la marge de non-infériorité sont toutefois quelque peu contestables.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Il n'y avait pas de différence significative en TVP symptomatique ni en EP symptomatique non fatale entre les deux groupes de traitement.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Il n'y avait pas de différence significative en hémorragies majeures entre les deux traitements.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Il y avait significativement moins d'hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes avec le dabigatran comparé à la warfarine.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Il y avait significativement plus de cas de syndrome coronarien aigu avec le dabigatran qu'avec le traitement par la warfarine.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

5.9 Résumé et conclusions. Durée du traitement dans la TEV

5.9.1 Durée du traitement par AVK ou AOD. Méta-analyses

Traitement par AVK de longue durée versus de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV			
Cochrane Middeldorp 2014(74); Marik 2015(75)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent VTE	3536 (10 studies) 24 m	All indications RR 0.20 (95% CI 0.11 to 0.38)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
	533 (2 studies) 24 m	Unprovoked first VTE OR 0.09 (95%CI 0.03 to 0.25) SS less recurrent VTE with long term treatment	
	379 (2 studies) 34m	After cessation of long-term treatment RR 1.28 (95% CI 0.97 to 1.70) NS	
Mortality	1049 (4 studies) 24m	All indications RR 0.89 (95% CI 0.66 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI
	533 (2 studies) 24m	Unprovoked first VTE OR 0.86 (95%CI 0.20 to 3.61) NS	
Major bleeding	1350 (6 studies)	All indications RR 2.60 (95% CI 1.51 to 4.49) SS more bleeding with longer	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI/-2 very wide CI ⊕⊕⊖⊖ LOW for unprovoked first VTE)
	533 (2 studies)	Unprovoked first VTE OR 5.13(95%CI 0.87—30.15) NS	

Traitement par AOD de longue durée versus de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV			
Marik 2015(75)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent VTE	5021 (3 studies) 24 m	OR 0.16 (95%CI 0.11 to 0.24) SS less recurrent VTE with long term treatment	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Mortality	5021 (3 studies) 24 m	All indications OR 0.52 (95%CI 0.10 to 2.66) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -1 wide CI

Major bleeding	5021 (3 studies) 24 m	OR 1.88 (95%CI 0.19 to 18.06) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: -2 very wide CI
-----------------------	-----------------------------	-------------------------------------	---

Nous avons trouvé plusieurs méta-analyses qui ont comparé un traitement anticoagulant de longue durée à un traitement de courte durée pour la prévention de récurrences de TEV (Cochrane Middeldorp 2014(74); Marik 2015(75); Sindet Pedersen 2015(76)). Les critères d'inclusion et d'exclusion de ces méta-analyses variaient. Plus important encore, les études incluses dans ces méta-analyses étaient également fort diverses : différents traitements, durées de traitement, critères d'inclusion (première ou seconde TEV, provoquée ou non provoquée, TVP ou EP...).

Malgré ces complexités, il est possible de tirer quelques conclusions.

Les comparaisons suivantes ont été faites :

- Traitement par AVK de longue durée versus de courte durée (voir le tableau ci-dessus et les tableaux détaillés dans le document complet)
- Traitement par AOD de longue durée versus de courte durée (voir tableau ci-dessus et les tableaux détaillés dans le document complet)
- 6 mois contre 3 mois avec les AVK (voir les tableaux détaillés dans le document complet)
- 12 mois contre 3 mois avec les AVK (voir les tableaux détaillés dans le document complet)

Pour toutes les comparaisons ci-dessus, nous constatons **moins de récurrences de TEV** lors d'un traitement prolongé par AO par comparaison au placebo ou l'absence de traitement.

Après interruption d'un traitement prolongé, le taux de récurrences de TEV n'est pas significativement différent du taux dans le groupe sous traitement à court terme. Ce qui indique que la protection contre les récurrences de TEV n'est évidente que pour autant que le traitement par AO est poursuivi.

GRADE : preuve de qualité ELEVÉE

Nous avons une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Aucune différence en taux de mortalité n'a été observée dans une méta-analyse ou étude individuelle entre un traitement par AO prolongé ou de courte durée.

GRADE : qualité de preuve MODERÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Dans une méta-analyse de 6 RCT évaluant les antagonistes de la vitamine K, un **taux accru d'hémorragies majeures** a été observé chez les patients avec un traitement prolongé par rapport à un traitement court.

Par contre, des méta-analyses plus petites avec des AVK ou une méta-analyse comparant une durée longue ou courte des AOD ont trouvé un taux accru d'hémorragies majeures, mais il n'était **pas statistiquement significatif**. Cela est probablement dû à un faible taux d'évènements.

GRADE : qualité de preuve MODERÉE (FAIBLE pour une première TEV non provoquée avec les AVK)

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

5.9.2 Durée du traitement par AOD. RCT

5.9.2.1 Apixaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Apixaban 2,5 mg 2x par jour ou 5 mg 2x par jour versus placebo après un traitement à long terme (6 à 12 mois) dans la TEV, pour la prévention de récurrences de TEV			
Bibliography: Agnelli 2013-AMPLIFY-EXT(77)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent VTE or death from any cause (PO)	2486 (1 study) 12m	Apix 2.5 vs apix 5 vs pla 3.8% vs 4.2% vs 11.6% Apix 2.5 vs pla: RR=0.33 (95% CI 0.22 to 0.48) SS in favour of apixaban 2.5 Apix 5 vs pla: RR=0.36 (95% CI 0.25 to 0.53) SS in favour of apixaban 5	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 discontinuation unbalanced between groups, extension trial Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	2486 (1 study) 12m	0.2% vs 0.1% vs 0.5% Apix 2.5 vs pla: RR= 0.49 (95%CI 0.09 to 2.64) NS Apix 5 vs pla: RR=0.25 (95%CI 0.03 to 2.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 very wide CI; low event rates
Clinically relevant non-major bleeding	2486 (1 study) 12m	3.0% vs 4.2% vs 2.3% Apix 2.5 vs pla: RR= 1.29 (95% CI 0.72 to 2.33) NS Apix 5 vs pla: RR= 1.82 (95%CI 1.05 to 3.18) SS (more bleeding with apixaban 5 mg)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 wide CI

Cette étude a recruté des patients ayant présenté une TEV récente (65% TVP, 35% EP) et qui avaient reçu un traitement anticoagulant standard ou par apixaban pendant 6 à 12 mois. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'apixaban 2,5 mg 2x par jour soit de l'apixaban 5 mg 2x par jour, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 12 mois.

En moyenne 13% de ces patients avaient déjà eu un épisode de TEV.

L'inclusion de patients déjà inclus dans l'étude AMPLIFY peut provoquer un biais de sélection.

La mortalité n'a pas été rapportée comme critère de jugement séparé.

Le taux de **récidives de TEV ou de mortalité toutes causes confondues** (en tant que critère de jugement composite) était significativement plus faible dans les groupes de traitement sous apixaban que dans celui sous placebo.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Le taux d'hémorragies majeures était faible. Il n'y avait **pas de différence significative en hémorragies majeures** entre les groupes de traitement sous apixaban et celui sous placebo, mais ce critère de jugement était peu précis.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

Il n'y avait **pas** de différence significative en **hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes** lors de la comparaison entre l'apixaban 2,5 mg 2x par jour et le placebo. Par contre, il y avait une différence significative pour ce critère de jugement lors de la comparaison entre l'apixaban 5 mg 2x par jour et le placebo.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

5.9.2.2 Dabigatran versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Dabigatran 150 mg 2x par jour versus placebo après un traitement à long terme pour la prévention de récurrences de TEV			
Bibliography: Schulman 2013-RE-SONATE(73)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Recurrent or fatal VTE or unexplained death (PO)	1353 (1study) 6m	0.4% vs 5.6% HR= 0.08 (95%CI 0.02 to 0.25) SS in favour of dabigatran	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear blinding, extension, modified ITT Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	1353 (1study) 6m	0.3% vs 0% HR= not estimable	NOT APPLICABLE
Major or clinically relevant bleeding event	1353 (1study) 6m	5.3% vs 1.8% HR= 2.92 (95%CI 1.52 to 5.60) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1
Acute coronary syndrome	1353 (1study) 6m	0.1% vs 0.2% NT	Not applicable

Cette étude a recruté des patients avec un antécédent de TEV et ayant reçu un traitement anticoagulant à long terme pendant 6 à 18 mois. Ils ont été randomisés pour recevoir soit le dabigatran 150 mg 2x par jour, soit un placebo pendant une période supplémentaire de 6 mois.

L'inclusion de patients déjà inclus dans les études RE-COVER peut provoquer un biais de sélection.

La mortalité n'a pas été rapportée comme critère de jugement séparé.

Le taux de **récurrences de TEV** (fatales ou non fatales) ou de décès inexplicé (en tant que critère de jugement composite) était **significativement plus élevé dans le groupe placebo**. La plupart des évènements étaient des TEV.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Les taux **d'hémorragies majeures étaient très faibles** dans les deux groupes (aucun évènement dans le groupe placebo).

Les **hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes** (comme critère de jugement composite) étaient observées **plus** fréquemment dans le groupe sous dabigatran. Cette différence était statistiquement significative.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

5.9.2.3 Rivaroxaban versus placebo après au moins 6 mois de traitement anticoagulant

Rivaroxaban 20 mg/j versus placebo dans la TEV, chez des patients traités pendant 6 à 12 mois			
Bibliography: EINSTEIN-extension 2010(67)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mortality	1197 (1 study) 6m-12m	0.2% vs 0.3% No statistical test	NOT APPLICABLE
Symptomatic recurrent VTE (PO)	1197 (1 study) 6m-12m	1.3% vs 7.1% HR: 0.18 (95% CI 0.09 to 0.39) SS in favour of rivaroxaban	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 extension Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major or clinically relevant nonmajor bleeding (PO)	1197 (1 study) 6m-12m	6.0% vs 1.2% HR: 5.19 (95% CI 2.3 to 11.7) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 extension Consistency:NA Directness:OK Imprecision:OK
Major bleeding	1197 (1 study) 6m-12m	0.7% vs 0% NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality -1 Consistency:NA Directness:OK Imprecision:-1 low event rates

Cette étude inclut des patients ayant reçu un traitement pendant 6 à 12 mois par un AVK ou rivaroxaban pour un épisode de TEV (TVP ou EP). Pour 14,1% à 17,9% de ces patients, il ne s'agissait pas d'un premier épisode de TEV. Ils ont été randomisés pour recevoir soit le rivaroxaban 20 mg par jour, soit un placebo correspondant. La durée du traitement dans l'étude était de 6 ou 12 mois.

L'inclusion de patients déjà inclus dans les études EINSTEIN peut provoquer un biais de sélection.

Les taux de mortalité étaient très faibles dans les deux groupes. Aucun test statistique n'a été effectué.

GRADE : NON APPLICABLE

Il s'est produit **significativement moins de récurrences de TEV symptomatique chez les patients traités par le rivaroxaban** par rapport aux patients sous placebo (HR = 0,18 ; IC à 95% de 0,09 à 0,39).

GRADE : qualité de preuve ELEVÉE

Il y avait significativement plus **d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes** dans le groupe de patients traités par le rivaroxaban (HR = 5,19 ; IC à 95% de 2,3 à 11,7).

GRADE : qualité de preuve ELEVÉE

Les taux **d'hémorragies majeures** étaient très faibles. La différence entre le rivaroxaban et le placebo n'était **pas statistiquement significative**.

GRADE : FAIBLE qualité de preuve

6 Relais. Résumé et conclusions

6.1 Synthèse méthodique

Une synthèse méthodique (Daniels 2015(78)) a recherché les publications (études contrôlées, études observationnelles et guides de pratique) liées à la gestion des anticoagulants durant la période péri-opératoire.

Elle a retrouvé une méta-analyse (Siegal 2012(79)) d'études observationnelles comparant les résultats cliniques du relais par HBPM au non-relais chez des patients avec une interruption des AVK (généralement la warfarine) en raison d'une chirurgie ou procédure programmée (élective). Cette méta-analyse avance que le risque d'évènements **thromboemboliques n'est pas modifié** (8 études de cohorte, 5.184 patients) avec ou sans relais. Par contre, le relais était associé à un risque accru d'évènements hémorragiques majeurs (5 études de cohorte, 3.501 patients) par rapport au non-relais.

Une RCT plus récente (BRIDGE Douketis 2015(80)) a également été incluse dans la SR de Daniels 2015(78).

6.2 Informations issues des RCT

Relais par HBPM versus placebo après l'interruption de la warfarine dans la FA			
Douketis 2015(80) BRIDGE Trial			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke, systemic embolism, or TIA (PO)	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 3/895 (0.3%) Placebo: 4/918 (0.4%) MD: 0.1% (95%CI -0.6 to 0.8) p=0.01 for non-inferiority p=0.73 for superiority	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok
All-cause mortality	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 4/895 (0.4%) Placebo: 5/918 (0.5%) p = 0.88 for superiority NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok
Major bleeding (PO)	1884 (1 study) 30 days	Bridging: 1/895 (3.2%) Placebo: 0/918 (1.3%) RR (pla vs bridging): 0.41 (95%CI 0.20 to 0.78) SS in favour of placebo p = 0.005 for superiority <i>estimated NNT(for not bridging): 53(39 to 142)</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 patients with high risk of thromboembolism excluded Imprecision: ok

Tableau 7

Dans cette RCT de non-infériorité et de supériorité en double aveugle (80), le relais par l'HBPM daltéparine (100 UI/kg de poids corporel) a été comparé à l'absence de relais (placebo administré par voie sous-cutanée), chez 1.884 patients avec une FANV dont le traitement par la warfarine était interrompu en raison d'une procédure invasive programmée. Les patients étaient suivis pendant 30 jours après l'intervention.

Les patients avec un risque élevé d'évènement thromboembolique (valve cardiaque mécanique, AVC, embolie systémique ou AIT dans les 12 semaines précédentes) étaient exclus de cette étude.

Après l'interruption de la warfarine pour une chirurgie ou procédure programmée chez des patients avec une FANV, le non-relais était **non inférieur** au traitement de relais pour le **risque d'AVC, d'embolie systémique ou d'AIT**.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Après l'interruption de la warfarine pour une chirurgie ou procédure programmée chez des patients avec une FANV, le non-relais était associé à **un risque réduit** de façon statistiquement significative **d'hémorragies majeures** par comparaison au traitement de relais.

GRADE : qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Informations supplémentaires provenant d'autres RCT :

Dans l'étude RE-LY ((23)), le dabigatran 110 mg 2x/j a été comparé au dabigatran 150 mg 2x/j et à la warfarine (INR 2-3) chez des patients avec une FA non valvulaire.

Une sous-analyse préspecifiée (81) a comparé un traitement de relais (HBPM ou héparine non fractionnée) au non-relais chez des patients dont le traitement anticoagulant était interrompu en raison d'une procédure programmée.

Le traitement par la warfarine a été interrompu chez 1.415 patients. Le relais n'était pas associé à une modification du risque **d'AVC et d'embolie systémique** par comparaison au non-relais. Par contre, le relais était associé à **plus d'hémorragies majeures et plus de thromboembolies**. Ces résultats contribuent à corroborer les résultats des RCT (Douketis 2015(80)).

Le traitement par le dabigatran a été interrompu chez 2.691 patients. Le relais n'était pas associé à une modification du risque **d'AVC et d'embolie systémique**, ni à une **thromboembolie de quelque nature**, par comparaison au non-relais. Par contre, le relais était associé à plus **d'hémorragies majeures**.

7 Passage (switch). Résumé et conclusions

7.1 Prudence lors du passage d'un anticoagulant à l'autre

Plusieurs auteurs ont émis des commentaires sur les risques (de saignements ou de thromboembolie) qui semblent accompagner le passage d'un anticoagulant à l'autre. (Caldeira 2014(82); Mahaffey 2013(83); Ruff 2014(84)). Cet aspect du passage sort du cadre de notre revue de la littérature. Par contre, il importe de se rendre compte que la transition est une période à haut risque pour le patient et qu'une prudence particulière est de mise quant à la méthode, aux directives pour le patient et au suivi, en vue de minimaliser les risques découlant d'une anticoagulation inadéquate.

7.2 Motifs du passage

Voir les guides de pratique.

7.3 Comment faire ?

Deux RCT ont comparé différentes méthodes de transition. En fait, nous ne disposons pas de preuves solides quant à la méthode optimale.

Après des notifications d'un risque accru d'AVC et d'hémorragie chez des patients en transition entre les AOD et les AVK à la fin de 2 études comparant les AOD à la warfarine dans la FA (Mahaffey 2013(83), Granger 2012(85)), les auteurs de ENGAGE AF TIMI ont développé une méthode de transition en fin d'étude, visant à réduire ces risques au minimum (Ruff 2014(84)).

Une description détaillée de cette stratégie est reprise en annexe.

8 Observance aux anticoagulants oraux. Résumé et conclusions

8.1 Définitions

Observance : implication active, collaborative et volontaire du patient dans un nombre de comportements mutuellement acceptables, afin de produire un résultat thérapeutique (86)

Persistance : la durée entre le début et l'arrêt de la thérapie (86)

L'observance et la persistance peuvent être classifiées comme des aspects comportementaux de la prise de médicaments.

Time in therapeutic range (TTR) : Temps moyen dans la zone thérapeutique cible. Le temps durant lequel les valeurs INR du patient sont dans la zone désirée.

8.2 Observance dans la fibrillation auriculaire : RCT

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

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

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

Pour le rivaroxaban, ils étaient très faibles (55%). Des rapports ultérieurs soulignent que le dispositif utilisé pour mesurer l'INR était 'défectueux' dans l'essai sur le rivaroxaban (Cohen 2016(29)).

AOD de l'étude	TTR moyen dans le groupe warfarine (INR 2-3)	Remarques
Apixaban (22)	62,2%	
Dabigatran (23)	64%	Pas en aveugle
Édoxaban (27)	65%	
Rivaroxaban (28)	55%	Dispositif de mesure imprécis

Les taux d'arrêts étaient relativement élevés dans les études (voir tableau ci-dessous). Les participants dans des études cliniques peuvent être mieux motivés et bénéficier d'un suivi plus strict que des patients dans la vie réelle. Il se peut donc que le taux d'arrêts soit encore plus élevé dans la vie réelle ((1)).

AOD de l'étude	Arrêt		Durée moyenne de l'essai
	AOD	Warfarine	
Apixaban (22)	25,%	27,5%	1,8 années
Dabigatran (23)	20,7%-21,2%	16,6%	2 ans
Édoxaban (27)	33,0%-34,4%	34,5%	2,8 années
Rivaroxaban (28)	23,7%	22,2%	1,9 années

Deux **méta-analyses** (Chatterjee 2014(87); Caldeira 2015 (88)) ont comparé les taux d'arrêts entre les AOD et la warfarine dans toutes les études portant sur la fibrillation auriculaire. **Aucune différence en taux d'arrêts** n'a été retrouvée entre les AOD et la warfarine, bien que l'hétérogénéité soit fort considérable.

Nous examinerons les taux d'arrêt des études observationnelles dans le chapitre suivant.

8.3 Observance et persistance dans la fibrillation auriculaire : études observationnelles

Nous avons inclus 6 études de cohorte européennes, avec plus de 1000 patients nouvellement sous anticoagulants.

Les tableaux détaillés se trouvent en appendices.

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

8.3.1 Persistance, non-persistance, arrêt

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

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

Une étude de cohorte prospective **suédoise** (Forslund 2016(89)), incluant 17.741 participants, a rapporté les taux de persistance après **un an** avec la **warfarine (85,0%), l'apixaban (85,9%), le dabigatran (74,4%) et le rivaroxaban (77,4%)**.

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

Une étude de cohorte rétrospective **britannique** (Johnson 2016(90)), incluant 13.089 patients en première ligne, naïfs aux AO, a rapporté les taux de persistance après un suivi de maximum **22 mois, avec la warfarine (70,6%), l'apixaban (82,8%), le dabigatran (62,5%), le rivaroxaban (67,6%)**.

Sur base de la même banque de données de patients, un autre auteur (Martinez 2016 (91)) a rapporté les taux de persistance à 1 an pour les AVK (63,6%) et pour les AOD (79,2%) (la définition de la persistance dans Martinez 2016 était plus stricte que dans Johnson 2016).

En comparant les AOD (Johnson 2016(90)), **la persistance était plus élevée avec l'apixaban**, comparé au dabigatran et au rivaroxaban sur l'ensemble de la période de suivi. Cependant, le nombre d'utilisateurs de l'apixaban était très faible, en particulier dans le cas de temps de suivi plus longs.

Une étude de cohorte rétrospective **danoise** (Lamberts 2017(35)), incluant 54.321 patients naïfs aux AO, a rapporté des **taux de persistance de 72,2%** sur une durée de suivi moyenne de 403 jours (durée totale de l'étude 3 ans). **La persistance à environ 3 ans était de 40% avec la warfarine, 85% avec l'apixaban, 70% avec le dabigatran et 85% avec le rivaroxaban.**

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

Une étude de cohorte rétrospective **allemande** (Beyer-Westendorf 2016(92)) portant sur **7.265** patients en première ligne, naïfs aux AO, a rapporté des taux de persistance à **6 mois de 58,1% pour les AVK (généralement la phenprocoumone), de 60,3% pour le dabigatran et de 66,0% pour le rivaroxaban.**

Après **1 an**, les taux de persistance étaient de **25,5% pour les AVK, 47,3% pour le dabigatran et 53,1% pour le rivaroxaban.**

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

8.3.2 Pourcentage de journées couvertes

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

Une étude de cohorte prospective **suédoise** (Forslund 2016(89)) a rapporté l'observance aux **AOD** nouvellement prescrits **après 1 an. Plus de 92% des patients avaient une bonne observance** (définie comme un PDC > 80%). Plus de 71% avaient une observance apparemment parfaite (PDC = 100%). **Une bonne observance était plus probable avec le rivaroxaban** comparé au dabigatran. Une observance totale était plus fréquente avec le rivaroxaban comparé à l'apixaban et au dabigatran.

Une étude de cohorte rétrospective **danoise** (Gorst-Rasmussen 2015(93)) a rapporté l'observance de 2.960 utilisateurs naïfs au **dabigatran**, qui poursuivaient le **dabigatran pendant 1 an. 76,8% des patients avaient une bonne observance** (PDC > 80%). Le PDC total à 1 an était de 83,9%.

8.3.3 Taux de possession des médicaments

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

Une étude de cohorte rétrospective **allemande** (Beyer-Westendorf 2016(92)) incluant **7.265** patients en première ligne, naïfs aux AO, a rapporté l'observance au rivaroxaban et au dabigatran à 6 mois. Une **bonne observance** (MPR, medication possession ratio > 80%) était observée chez **61,4% des utilisateurs du rivaroxaban et 49,5% des utilisateurs de dabigatran.** Une bonne observance était **plus probable avec le rivaroxaban** comparé au dabigatran.

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

Deux études de cohorte rétrospectives, réalisées aux États-Unis, apportent des données au sujet du risque d'AVC/embolie systémique chez des patients avec une FANV et non observant au traitement anticoagulant (YAO 2016 (94); Shore 2014 USA(95))

- Dans une cohorte rétrospective, le risque d'AVC lors de la non-prise d'anticoagulants **augmentait avec la durée de l'interruption du traitement**. Chez les patients avec des scores **CHADS₂VASc élevés**, le risque devient manifeste après une interruption plus brève comparé à des patients avec un score CHADS₂VASc plus bas. Chez des patients avec un score CHADS₂VASc de 0 ou 1, l'interruption du traitement n'était pas associée à un risque accru d'AVC ou d'embolie systémique (YAO 2016 (94);).

- Dans une autre cohorte rétrospective, les patients avec une mauvaise observance (PDC < 80%) au dabigatran présentaient **un taux combiné accru de mortalité toutes causes confondues et d'AVC, par rapport aux patients observants** (PDC ≥ 80%). (Shore 2014 USA (95))

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

8.5.1 Informations issues des RCT

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

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

8.5.1.1 AVC/embolie systémique

Les analyses en sous-groupes n'ont **pas trouvé d'indication d'une différence en effet du traitement pour l'AVC/embolie systémique selon les différents niveaux de cTTR** dans les études individuelles (Wallentin 2013(96), Wallentin 2010(97), Giugliano 2013(27), Piccini 2014(98)). Les résultats pour l'AVC/embolie systémique dans les différents sous-groupes concordaient avec les résultats globaux des études.

Par contre, une méta-analyse (Carmo 2017(99)), qui somme ces essais, a trouvé une interaction statistiquement significative entre le cTTR et l'AVC/embolie systémique lors de la comparaison des AOD à la warfarine avec application d'un **cTTR-seuil de 70%** : on a observé un avantage des AOD sur la warfarine à un cTTR < 70%, qui n'était plus manifeste avec un cTTR ≥ 70%.

8.5.1.2 Hémorragies majeures

Pour les hémorragies majeures, les résultats divergent :

Pour l'**apixaban** comparé à la warfarine, les analyses en sous-groupes n'ont **pas trouvé d'indication** d'une différence en effet sur les hémorragies majeures selon les différents niveaux de cTTR. Les résultats pour les hémorragies majeures dans les différents niveaux de cTTR concordaient avec les résultats globaux des études. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'analyse des résultats selon les TTR individuels prédits (iTTR). (Wallentin 2013(96))

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

En comparant le **dabigatran 150 mg** à la warfarine, les analyses en sous-groupes ont trouvé **un taux réduit d'hémorragies majeures avec le dabigatran dans des centres avec un mauvais contrôle de l'INR (cTTR < 57,1%)**, alors que la différence entre le dabigatran et la warfarine n'était pas statistiquement significative avec un cTTR plus élevé (Wallentin 2010(97)).

Pour les deux doses d'**édoxaban** par rapport à la warfarine, les analyses en sous-groupes n'ont **pas trouvé d'indication** d'une différence en effet sur les hémorragies majeures selon les différents niveaux de cTTR (Giugliano 2013(27)).

En comparant le **rivaroxaban** à la warfarine, des analyses en sous-groupes ont observé **un taux réduit d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes** avec le rivaroxaban dans les centres avec un **mauvais contrôle de l'INR**. Dans les centres avec un bon contrôle de l'INR, le taux d'hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes était plus élevé avec le rivaroxaban qu'avec la warfarine (Piccini 2014(98)).

Une méta-analyse qui somme ces études n'a pas trouvé d'indication d'une différence en effet du traitement sur les hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement pertinentes en comparant les AOD à la warfarine selon le cTTR, mais a rapporté une hétérogénéité considérable pour ces analyses (99).

8.5.1.3 Hémorragies intracrâniennes

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

8.5.2 Informations issues d'études observationnelles

Une étude rétrospective de cohorte **suédoise** a inclus 40.449 patients nouvellement traités par la warfarine. Les patients ont été suivis pendant 5 ans au maximum. Le taux de complications a été analysé en fonction du contrôle de l'INR des patients (iTTR < 70% contre \geq 70%) et la variabilité de l'INR (élevée ou faible, comparée à la variabilité moyenne) (100).

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

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

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

Les patients avec un bon contrôle de l'INR avaient une probabilité accrue d'avoir un antécédent d'AVC, mais moindre d'autres comorbidités telles que l'hypertension, le diabète ou l'insuffisance cardiaque...

Soulignons qu'aucun lien de causalité ne peut être déduit d'une étude observationnelle.

8.6 Observance et persistance dans la TEV : RCTs

Dans les études comparant les AOD aux AVK en prévention de la TEV récidivante, nous trouvons quelque information sur l'observance et la persistance : pour les AOD, nous avons les résultats du comptage des comprimés. Pour la warfarine, nous disposons de l'information sur le TTR. Les taux d'arrêt sont également rapportés pour les deux traitements.

AOD dans l'étude	Observance aux AOD ($\geq 80\%$ des comprimés pris)	TTR moyen dans le groupe sous warfarine (INR 2-3)
Apixaban AMPLIFY (60)	96%	61%
Dabigatran RE-COVER I (63)	98%	59,9%
Dabigatran RE-COVER II (64)	98%	56,9%
Edoxaban Hokusai VTE 2013 (66)	99%	63,5%
Rivaroxaban Einstein TVP (67)	NR	57,7%
Rivaroxaban Einstein PE (68)	94,2%	62,7%

AOD dans l'étude	Arrêt		Durée du suivi
	AOD	Énoxaparine + warfarine	
Apixaban AMPLIFY (60)	14%	15%	6 mois
Dabigatran RE-COVER I (63)	16%	14,5%	6 mois
Dabigatran RE-COVER II (64)	14,7	14,1%	6 mois
Edoxaban Hokusai VTE (66)	4,4%	4%	6 mois
Rivaroxaban Einstein TVP (67)	11,3%	14,2%	3-6-12 mois
Rivaroxaban Einstein PE (68)	10,7%	12,3%	3-6-12 mois

Une **méta-analyse** (Chatterjee 2014(87)) a comparé les taux d'arrêt entre les AOD et la warfarine dans la plupart des études sur la TEV. **Aucune différence en taux d'arrêt** entre les AOD et la warfarine n'a été trouvée, mais l'hétérogénéité était considérable.

8.7 Observance et persistance dans la TEV : études observationnelles

Nous avons inclus une synthèse méthodique (Vora 2016 (101)). Nous avons sélectionné dans celle-ci une étude de cohorte rétrospective européenne de taille adéquate (Cohen 2013 (102)). Les tableaux détaillés se trouvent dans le document complet (en anglais).

Une synthèse méthodique avec méta-analyse de 12 études observationnelles portant sur des AO a rapporté des taux de persistance de 83% à 3 mois, 62% à 6 mois et 31% à 12 mois (Vora 2016 (101)).

Dans cette synthèse méthodique, une étude de cohorte rétrospective effectuée au Royaume-Uni a rapporté des taux de persistance avec les AVK de 77,4% à 3 mois, 50,3% à 6 mois et 11,4% à 12 mois (Cohen 2013 (102)).

8.8 Impact de l'observance et de la persistance sur les résultats cliniques dans la TEV : études observationnelles

Deux études de cohorte rétrospectives effectuées aux États-Unis (Deitelzweig 2010(103); Chen 2013(104)) ont trouvé un **risque accru de TEV récidivante** chez des patients qui **arrêtent** le traitement par comparaison aux patients qui ne le font pas.

Une de ces études (Chen 2013(104)) a également rapporté un **risque accru de TEV récidivante** chez des patients à risque élevé **non observants** par rapport à des patients à risque élevé observants.

Le risque d'hémorragie majeure a été rapporté dans une de ces deux études (Deitelzweig 2010(103)). Dans l'ensemble, l'arrêt est associé à un taux légèrement réduit d'hémorragie majeure. Cependant, l'arrêt dans les trois mois de traitement est associé à un taux accru d'hémorragies majeures par comparaison au non-arrêt. Ce qui reflète probablement le nombre de patients qui arrêtent le traitement en raison de complications hémorragiques.

Les tableaux détaillés se trouvent dans le document complet (en anglais).

8.9 Dose d'entretien faible des AOD

Le rapport du KCE (Van Brabandt 2017 (1)) aborde l'observance du médecin à la prescription d'une dose adéquate.

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

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

Tableau 8. Source : Rapport du KCE (Van Brabandt 2017)

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

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

Pour des informations sur la pertinence des réductions de dosage, nous vous conseillons de vous référer au RCP.

8.10 Interventions visant à améliorer l'observance

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

8.10.1 Interventions éducationnelles et comportementales

Une méta-analyse comparant une éducation supplémentaire aux soins usuels chez 545 patients avec une anticoagulation par AVK n'a **pas trouvé de différence statistiquement significative du TTR** entre les deux stratégies. (Wong 2013(105))
GRADE preuve de très faible qualité

8.10.2 Contrôle sur les lieux de soins (POC) pour les AVK

Plusieurs méta-analyses ont étudié l'avantage du contrôle sur les lieux de soins (POC, point of care) à l'aide d'un dispositif portable de mesure de l'INR (sur base du sang capillaire). Les stratégies possibles font appel à l'**autocontrôle** (le patient contrôle son INR et contacte son médecin pour un conseil sur la modification de la dose), à l'**autogestion** (le patient contrôle son INR et décide de la modification de la dose) ; au **contrôle POC par le médecin** (le médecin contrôle l'INR du patient qui reçoit immédiatement un conseil sur le changement de dose).

Il n'est pas totalement clair si l'**autocontrôle ou l'autogestion** améliorent le taux de mesures de l'INR dans la **fourchette-cible** ou le pourcentage de temps dans cette marge par rapport aux soins usuels. Une synthèse méthodique a trouvé 18 études rapportant ces résultats. **Des améliorations statistiquement significatives n'ont été observées que dans moins de la moitié de ces études.** (Heneghan 2016(106)).

L'autocontrôle et l'autogestion **réduisent le risque d'évènements thromboemboliques** chez des patients sous anticoagulants, par comparaison aux soins usuels (Heneghan 2016(106); Sharma 2015(107); Gailly 2009 (108)).

GRADE : qualité de preuve MODEREE

L'autogestion réduit les **taux de mortalité** par comparaison aux soins usuels, l'autocontrôle ne résulte pas en une mortalité réduite de façon statistiquement significative (Heneghan 2016(106); Sharma 2015(107); Gailly 2009 (108)).

GRADE : qualité de preuve MODEREE

L'autocontrôle ou l'autogestion ne réduisent pas de façon statistiquement significative les **hémorragies majeures** par comparaison aux soins usuels (Heneghan 2016(106); Sharma 2015(107); Gailly 2009 (108)).

GRADE : qualité de preuve MODEREE

8.10.3 Anticoagulation gérée par le pharmacien

Une synthèse méthodique a trouvé 3 RCT comparant l'anticoagulation gérée par les services d'un pharmacien aux soins médicaux de routine (Manzoor 2017(109)). La qualité du contrôle de l'anticoagulation était meilleure dans le groupe géré par le pharmacien dans 2 des RCT. Une extrapolation possible de ces constatations dans le contexte belge n'est pas claire.

9 Effets indésirables

9.1 Héparines à bas poids moléculaire

- Hémorragie³
- Thrombocytopénie, mais risque moindre par rapport aux héparines non fractionnées.³
- Hyperkaliémie³
- Rares :
 - Réactions allergiques³
 - Ostéoporose³
 - Alopécie en cas d'emploi prolongé³

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.³
- Thrombocytopénie et antécédents de thrombocytopénie due aux héparines.³
- Endocardite bactérienne aiguë.³
- Nadroparine : insuffisance rénale sévère.³

9.2 Antagonistes de la vitamine K

- Les antagonistes de la vitamine K sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite.³
- Hémorragies.³ L'incidence annuelle d'hémorragies sévères de l'étude AFFIRM (4.060 patients sur 3,5 années) était de 2% par an. La relation entre l'intensité du traitement anticoagulant et le risque hémorragique est très élevée. Des études randomisées montrent que le rapport coût/bénéfice est le meilleur avec un INR entre 2 et 3.⁴
- Rares :
 - Nécrose cutanée³ (chez 0,01 à 0,1% des patients. La morbidité de cette complication est très élevée. Malgré un traitement adéquat, la moitié de ces patients doit subir une opération nécessitant parfois une greffe de peau. La prévention de la nécrose cutanée induite par la coumarine est possible en augmentant prudemment la dose, en particulier chez la personne âgée.)⁴
 - Réactions allergiques³
- Chez la femme enceinte, les antagonistes de la vitamine K sont contre-indiqués. Il existe un effet tératogène au cours du premier trimestre et un risque hémorragique élevé chez le nouveau-né, en cas d'administration à la fin de la grossesse; les héparines à bas poids moléculaire ont la préférence.³
- Les antagonistes de la vitamine K ont un effet dilatateur sur les artères coronaires, les veines périphériques et les capillaires, entraînant un phénomène de Raynaud. La vasodilatation périphérique peut également être responsable de la sensation de froid ressentie par certains patients.⁴

³ Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique www.cbip.be (consulté le 31/08/2017)

⁴ Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopaedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006.

- Seuls quelques cas de dommages hépatiques ont été signalés. Ils se présentent généralement comme un tableau clinique cholestatique, quelque dix jours après le début du traitement par antagonistes de la vitamine K.⁴

Contre-indications :

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.³
- Endocardite bactérienne aiguë.³
- Grossesse.³
- Insuffisance hépatique.³

9.3 Anticoagulants oraux directs (AOD)

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

- Hémorragies : le risque augmente en cas d'insuffisance rénale.³
- Troubles gastro-intestinaux³.
- Rare : thrombopénie³.
- Hémorragies gastro-intestinales : augmentation statistiquement significative d'AOD à dose élevée (dabigatran étexilate 300 mg p.j., rivaroxaban 20 mg p.j., apixaban 10 mg p.j. et édoxaban 60 mg p.j.) versus warfarine (RR = 1,25 ; IC à 95%-de 1,01 à 1,55)⁵
Dabigatran : suspicion de risque légèrement accru d'infarctus du myocarde.³ (Voir chapitre : « Dabigatran et le risque d'infarctus du myocarde »)

Contre-indications

- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.³
- Maladie hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignements cliniquement pertinent.³
- Prothèses valvulaires prothétiques (contre-indication formelle pour le dabigatran, non recommandé pour les autres AOD).³
- Dabigatran : insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min).³

⁵ *Folia Pharmacotherapeutica, Mai 2014*

9.3.1 EI selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : apixaban ⁶

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

⁶ ema.europa.eu. (2017). Eliquis – *Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [accessed 31 Aug. 2017]

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

Tableau 9: Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles) pour respectivement pETEV, FANV et tETEV.

9.3.2 EI selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : dabigatran ⁷

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

⁷ ema.europa.eu. (2017). *Pradaxa – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]

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

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

9.3.3 EI selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : édoxaban ⁸

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

⁸ ema.europa.eu. (2017). *Pradaxa – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [accessed 31 Aug. 2017]

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

Tableau 11 : Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

9.3.4 EI selon le Résumé des Caractéristiques du Produit : rivaroxaban⁹

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

⁹ ema.europa.eu. (2017). *Xarelto – Summary of product characteristics (SPC)* [online] Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [accessed 31 Aug. 2017]

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

Tableau 11 : Réactions indésirables classées par classe de systèmes d'organes et fréquence en respectant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

1. Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, et al. Anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. 2017.
2. Grysiewicz R, Gorelick PB. Incidence, Mortality, and Risk Factors for Oral Anticoagulant-associated Intracranial Hemorrhage in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23: 2479-88.
3. Björck F, Renlund H, Lip GH, Wester P, Svensson PJ, Själander A. Outcomes in a warfarin-treated population with atrial fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.
4. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68: 1169-78.
5. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, Thomas L, Lopes RD, Washam JB, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;353: i2868.
6. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD, et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2016;133: 352-60.
7. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;349: g4670.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63: 321-8.
9. Wangge G, Roes K, de Boer A, Hoes A, Knol M. The challenges of determining noninferiority margins: a case study of noninferiority randomized controlled trials of novel oral anticoagulants. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185: 222-7.
10. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. *Minerva* 2013;12: 64.
11. Schumi J, Wittes J. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12: 106.
12. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. . *Minerva* 2009;8: 88.
13. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014;64: e1-e76.
15. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control. *Canadian Journal of Cardiology*;28: 125-36.
16. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D, et al. 2014 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;30: 1114-30.
17. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*;32: 1170-85.

18. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016;37: 2893-962.
19. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Atrial fibrillation: the management of atrial fibrillation. 2014.
20. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for vte disease: Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149: 315-52.
21. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35: 3033-69, 69a-69k.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 981-92.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009;361: 1139-51.
24. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1875-6.
25. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125: 669-76.
26. Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional Events in the RE-LY Trial. *New England Journal of Medicine* 2014;371: 1464-5.
27. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2013;369: 2093-104.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011;365: 883-91.
29. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? *BMJ (Clinical research ed)* 2016;352: i575.
30. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2012;76: 2104-11.
31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)* 2014;383: 955-62.
32. Jia B, Lynn HS, Rong F, Zhang W. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2014;64: 368-74.
33. Providencia R, Grove EL, Husted S, Barra S, Boveda S, Morais J. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thrombosis research* 2014;134: 1253-64.
34. Noseworthy PA, Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, McBane RD, Shah ND. Direct Comparison of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban for Effectiveness and Safety in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *CHEST*;150: 1302-12.
35. Lamberts M, Staerk L, Olesen JB, Fosbol EL, Hansen ML, Harboe L, et al. Major Bleeding Complications and Persistence With Oral Anticoagulation in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Contemporary Findings in Real-Life Danish Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
36. Lip GY, Keshishian A, Kamble S, Pan X, Mardekian J, Horblyuk R, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban,

- dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 975-86.
37. Deitelzweig S, Farmer C, Luo X, Vo L, Li X, Hamilton M, et al. Risk of major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Current medical research and opinion* 2017: 1-21.
 38. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GY. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2017;48: 970-6.
 39. Lai CL, Chen HM, Liao MT, Lin TT, Chan KA. Comparative Effectiveness and Safety of Dabigatran and Rivaroxaban in Atrial Fibrillation Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
 40. Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2016;25: 1236-44.
 41. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35: 1864-72.
 42. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123: 2363-72.
 43. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)* 2017;103: 1015-23.
 44. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
 45. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130: 138-46.
 46. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss medical weekly* 2016;146: w14356.
 47. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132: 194-204.
 48. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal* 2012;33: 2821-30.
 49. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129: 961-70.
 50. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134: 24-36.
 51. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32: 2387-94.
 52. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65: 2481-93.

53. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134: 37-47.
54. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology* 2016;1: 451-60.
55. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major Bleeding and Hemorrhagic Stroke With Direct Oral Anticoagulants in Patients With Renal Failure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Chest* 2016;149: 1516-24.
56. Clemens A, Fraessdorf M, Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular health and risk management* 2013;9: 599-615.
57. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2012;172: 397-402.
58. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000515.
59. Darwiche W, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Babuty D, Fauchier L. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists. Meta-analysis of observational analyses. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 1150-8.
60. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2013;369: 799-808.
61. Nakamura M, Nishikawa M, Komuro I, Kitajima I, Uetsuka Y, Yamagami T, et al. Apixaban for the Treatment of Japanese Subjects With Acute Venous Thromboembolism (AMPLIFY-J Study). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2015;79: 1230-6.
62. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129: 764-72.
63. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 2009;361: 2342-52.
64. Schulman S, Kakkar AK, Schellong SM, Goldhaber SZ, Henry E, Mismetti P, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). *Blood* 2011;118: 205-.
65. Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thrombosis and haemostasis* 2016;116: 714-21.
66. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;369: 1406-15.
67. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010;363: 2499-510.
68. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2012;366: 1287-97.
69. Dentali F, Di Minno MN, Gianni M, Ambrosino P, Squizzato A, Ageno W. Non-vitamin K oral anticoagulants in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Internal and emergency medicine* 2015;10: 507-14.

70. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
71. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;6.
72. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, Kubitzka D, Pap AF, Decousus H, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thrombosis journal* 2014;12: 25.
73. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 709-18.
74. Middeldorp S, Prins MH, Hutten BA. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
75. Marik PE, Cavallazzi R. Extended Anticoagulant and Aspirin Treatment for the Secondary Prevention of Thromboembolic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one* 2015;10: e0143252.
76. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism -a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2015;136: 732-8.
77. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 699-708.
78. Daniels PR. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ : British Medical Journal* 2015;351.
79. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126: 1630-9.
80. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2015;373: 823-33.
81. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and haemostasis* 2015;113: 625-32.
82. Caldeira D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Thromboembolic risk in the initiation, switch and interruption/re-initiation of oral anticoagulants: do newcomers improve outcomes? Insights from a meta-analysis of RCTs. *International journal of cardiology* 2014;177: 117-9.
83. Mahaffey KW, Hellkamp AS, Patel MR, Hannan KL, Schwabe K, Nessel CC, et al. End of Study Transition From Study Drug to Open-Label Vitamin K Antagonist Therapy. *The ROCKET AF Experience* 2013;6: 470-8.
84. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Mercuri M, Curt V, Betcher J, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64: 576-84.
85. Granger C, Alexander J, Hanna M. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33 Suppl1: 685-6.
86. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2016;16: 349-63.
87. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment discontinuations with new oral agents for long-term anticoagulation: insights from a meta-analysis of 18 randomized trials including 101,801 patients. *Mayo Clinic proceedings* 2014;89: 896-907.

88. Caldeira D, Goncalves N, Ferreira JJ, Pinto FJ, Costa J. Tolerability and Acceptability of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2015;15: 259-65.
89. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European journal of clinical pharmacology* 2016;72: 329-38.
90. Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ open* 2016;6: e011471.
91. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thrombosis and haemostasis* 2016;115: 31-9.
92. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2016;18: 1150-7.
93. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015;13: 495-504.
94. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
95. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal* 2014;167: 810-7.
96. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013;127: 2166-76.
97. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet (London, England)* 2010;376: 975-83.
98. Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR, Harrell FE, Singer DE, et al. Relationship between time in therapeutic range and comparative treatment effect of rivaroxaban and warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Journal of the American Heart Association* 2014;3: e000521.
99. Carmo J, Ferreira J, Costa F, Carmo P, Cavaco D, Carvalho S, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin at different levels of INR control in atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized trials. *International journal of cardiology* 2017.
100. Bjorck F, Renlund H, Lip GY, Wester P, Svensson PJ, Sjalander A. Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation. *JAMA cardiology* 2016;1: 172-80.
101. Vora P, Soriano-Gabarro M, Suzart K, Persson Brobert G. Limited evidence on persistence with anticoagulants, and its effect on the risk of recurrence of venous thromboembolism: a systematic review of observational studies. *Patient preference and adherence* 2016;10: 1657-65.
102. Cohen A, Martinez C, Wallenhorst C. Vitamin K antagonist treatment patterns and persistence after venous thromboembolism in noncancer patients: VTE Epidemiology Group (VEG) Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11: 26-7.
103. Deitelzweig SB, Lin J, Kreilick C, Hussein M, Battleman D. Warfarin therapy in patients with venous thromboembolism: patterns of use and predictors of clinical outcomes. *Advances in therapy* 2010;27: 623-33.

104. Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, et al. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2013;19: 291-301.
105. Wong PY, Schulman S, Woodworth S, Holbrook A. Supplemental patient education for patients taking oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11: 491-502.
106. Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
107. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ open* 2015;5: e007758.
108. Gailly J, Gerkens S, Van Den Bruel A. Gebruik van point-of care systemen bij patienten met orale anticoagulatie: een Health technology Assesment. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) 2009;KCE Reports vol 117A: D/2009/10.273/47.
109. Manzoor BS, Cheng WH, Lee JC, Uppuluri EM, Nutescu EA. Quality of Pharmacist-Managed Anticoagulation Therapy in Long-Term Ambulatory Settings: A Systematic Review. *The Annals of pharmacotherapy* 2017: 1060028017721241.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI