

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3424

# **Hémorragies iatrogènes, les anticoagulants oraux directs sont-ils plus sûrs que les antivitamines K ?**

*Iatrogenic hemorrhages, are direct oral anticoagulants safer than antivitamin K?*

Etudiante :

Marine Baumberger

Tuteur :

Prof. Thierry Buclin

Division de Pharmacologie clinique, CHUV

Co-tutrice :

Dr Françoise Livio

Division de Pharmacologie clinique, CHUV

Expert :

Dr PD-MER Olivier Hugli

Service des Urgences, CHUV

**Contexte :**

Dans le cadre de la prévention secondaire des accidents cardio-vasculaires, jusqu'à 5% de la population suisse est anticoagulée. Les accidents hémorragiques qui en découlent représentent 10-15% de tous les effets indésirables médicamenteux ! Après plus de cinquante ans d'utilisation exclusive des médicaments antivitaminé K (AVK), de nouvelles molécules sont maintenant disponibles sur le marché et leur utilisation croît rapidement. Selon l'information officielle, les anticoagulants oraux directs (AOD) n'exigent pas de contrôle régulier d'INR et se prennent à dose fixe. D'après les études randomisées contrôlées disponibles, les AOD sont globalement plus efficaces et plus sûrs que les AVK, malgré quelques réserves concernant les personnes âgées, le risque d'interactions médicamenteuses et l'utilisation en cas d'insuffisance rénale.

**Objectif :**

Notre étude visait à tester si la meilleure sécurité des AOD sur les AVK se vérifiait dans une population non sélectionnée en mettant en regard l'évolution de leur consommation avec celle des hospitalisations pour accidents hémorragiques. Nous avons aussi examiné les caractéristiques des patients victimes de ces accidents.

**Méthode :**

Les statistiques de ventes des AOD et des AVK durant les années 2011-2015 ont été obtenues d'Interpharma et de l'OFAC. Les informations concernant le nombre d'accidents médicamenteux annoncés en Suisse ont été recherchées auprès de Swissmedic (base de données Vigilyze). Nous avons enfin recueilli rétrospectivement les données de tous les patients admis aux Urgences du CHUV pour hémorragie sous anticoagulants entre 2011 et 2015 dans la base de données des diagnostics de sortie (ArchiMed).

**Résultats :**

Les AOD gagnent du terrain sur le marché de l'anticoagulation, le nombre d'emballages d'AOD vendus surpassant même en 2015 celui des AVK. Les annonces de pharmacovigilance augmentent en proportion, dépassant celles des AVK dès 2013. Au CHUV, 779 admissions ont été identifiées, parmi lesquelles 250 hémorragies pouvaient être nouvellement imputables à des anticoagulants. Les 15 cas associés à un AOD ont été comparés à un sous-échantillon de 50 des 235 cas du groupe AVK. La proportion de cas AOD dans cette étude reste donc nettement plus basse que celle des AVK. Les patients du groupe AVK étaient en moyenne plus âgés (79.3 vs 76.4 ans,  $p > 0.05$ ), avaient un score de comorbidité plus élevé (2.16 vs 1.46,  $p > 0.05$ ), une fonction rénale moins bonne (44 vs 57 ml/min GFR,  $p < 0.05$ ) et plus souvent des interactions médicamenteuses ( $p < 0.05$ ). Les hémorragies ne différaient pas significativement quant à leur localisation, leur sévérité et leur prise en charge.

**Conclusion :**

Nos résultats tendent à confirmer une meilleure sécurité des AOD par rapport aux AVK. On note cependant que la prescription d'AVK concerne des patients en moins bon état général et donc plus à risque de saignements, ce qui peut accentuer la différence d'incidence des accidents hémorragiques. La surreprésentation des AOD dans les données de pharmacovigilance tient probablement à un biais d'annonce.

**Mots-clés :** *hémorragies, antivitaminé K, anticoagulants oraux directs, sécurité, population non sélectionnée*

## Abstract:

### Background:

As part of the prevention of cardiovascular accidents, up to 5% of the Swiss population is anticoagulated. The resulting hemorrhagic accidents count for 10-15% of all adverse drug reactions! After more than fifty years of exclusive use of anti-vitamin K (VKA), new molecules are now available on the market and their use is growing very fast. According to official information, the direct anticoagulants (DOA) do not require a regular monitoring of INR and can be taken at a fixed dose. According to the available randomized controlled trials, DOA are generally more effective and safer than VKA, although there are some reserve regarding the elderly, the risk of medical interactions and the use in patients with renal insufficiency.

### Objectives:

This study aimed to evaluate if the greater safety of DOA on VKA was effective in a non-selected population by comparing the evolution of their consumption with the number of hospitalizations for hemorrhagic accidents. We also examined the characteristics of the victims of these accidents.

### Methods

The consumptions data of the DOA and VKA were asked to Interpharma and OFAC for the years 2011 to 2015. The information concerning the number of major hemorrhagic events was obtained from Swissmedic (Vigilyze database). Finally, we retrospectively collected data from all patients treated with anticoagulants admitted in the Emergencies of CHUV for an hemorrhage between 2011-2015 in the database ArchiMED (database containing all exit diagnostic of the hospitalized patients). The files were evaluated according to predefined inclusion and exclusion criteria. A major hemorrhagic event was defined by the necessity of hospital care.

### Results:

The DOA market share is growing; the number of DOA packaging sold outpaced the VKA's in 2015. The spontaneous reporting of DOA-associated adverse drug reactions to Health Authorities are also growing and exceeded those of VKA in 2013. At the CHUV, 779 admissions were identified, among which 250 hemorrhages could be attributable to anticoagulants. The 15 cases associated with the DOA were compared with a sub-sample of 50 of the 235 cases of the VKA group. The proportion of DOA cases in this study is therefore considerably lower than the VKA during the years 2011-2015. Patients in the VKA group were on average older (79.3 vs 76.4 years,  $p > 0.05$ ), had a higher comorbidity score (2.16 vs 1.46,  $p > 0.05$ ), a lower renal function (44 vs 57 ml/min GFR,  $p < 0.05$ ) and had more often drug interactions ( $p < 0.05$ ). The hemorrhages did not differ significantly in their location, severity and management.

### Conclusion:

The results tend to confirm a better safety of the DOA compared to the VKA. However, we noticed that the VKA are prescribed to patient in less good condition and thus more at risk of bleeding, which may accentuate the difference in incidence of hemorrhagic accidents. The over-representation of DOA in pharmacovigilance data is probably due to an reporting bias.

## Table des matières

Table des matières .....	2
Introduction .....	5
1. Accidents hémorragiques : un problème de santé publique ?.....	5
2. Les anticoagulants oraux directs, un progrès ?.....	5
3. AOD: un gain au niveau sécurité ?.....	5
4. AOD: une absence de monitoring réellement justifiée ?.....	6
5. Justification et but de l'étude.....	6
Méthode.....	7
1. Données de consommation.....	7
2. Données de pharmacovigilance .....	7
3. Etude rétrospective .....	7
4. Analyse des données.....	8
Résultats .....	9
1. Données de consommation en Suisse.....	9
2. Pharmacovigilance en Suisse pour les AOD et AVK.....	11
3. Etude rétrospective .....	13
3.1 Sélection des patients .....	13
3.2 Caractéristiques des patients .....	14
3.3 Caractéristiques médicales des patients .....	15
3.4 Caractéristiques de l'hémorragie.....	17
3.5 Interventions hémostatiques.....	19
3.6 Médicaments et interactions.....	21
3.7 Facteurs déclenchants, conséquences, imputabilité, évitabilité.....	23
4. Incidence comparative des accidents hémorragiques .....	25
Discussion.....	26
Conclusion.....	30
Remerciements .....	30
Bibliographie .....	31
Annexes .....	35
5. Annexe 1.....	35
6. Annexe 2.....	39
7. Annexe 3.....	42
8. Annexe 4.....	44
9. Annexe 5.....	44

## Introduction

### 1. Accidents hémorragiques : un problème de santé publique ?

Dans le cadre de la prévention secondaire des accidents cardiovasculaires, de nombreux patients reçoivent un traitement anticoagulant. La prévalence de l'anticoagulation orale dans la population suisse est de 0.1% à l'âge de 44 ans et atteint 5% à l'âge de 75 ans.(1) Les accidents hémorragiques qui en découlent représentent 10 à 15 % de tous les effets indésirables médicamenteux, ce qui place les anticoagulants à la 3<sup>ème</sup> place des médicaments les plus fréquemment responsables d'effets secondaires !(2) Les études randomisées contrôlées disponibles estiment le risque de saignements majeurs à 3.6% par an.(3) Cependant, dans une population réelle ce taux peut atteindre les 6%, comme cela a été montré par une étude cas-contrôles prospective danoise, estimant par ailleurs le risque d'événements fatals à 0.9 % par an.(4)

### 2. Les anticoagulants oraux directs, un progrès ?

Pendant de nombreuses années, seuls étaient disponibles les *médicaments antivitamine K* (AVK) comme l'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) ou la phenprocoumone (Marcoumar<sup>®</sup>) inhibant la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X. Ces médicaments requièrent un suivi régulier de l'INR (cible usuelle : 2-3) permettant de s'assurer de l'efficacité du traitement tout en limitant le risque hémorragique. Une méta-analyse a regroupé 21 études examinant la relation entre l'INR et le risque de saignements et d'événements thromboemboliques chez des patients avec FA (fibrillation auriculaire) : les patients passaient seulement 61% du temps dans l'intervalle d'INR thérapeutique, 26% en dessous et 13% en dessus.(5) De nombreux facteurs interfèrent avec le traitement anticoagulant, modifiant son efficacité mais aussi sa sécurité d'utilisation. Les plus importants sont l'adhérence thérapeutique, les interactions médicamenteuses, certains traits génétiques, les influences diététiques et environnementales.(6)(7) L'importante variabilité intra- et inter-individuelle qui en résulte et les risques ainsi encourus justifient des réserves et des contre-indications dans l'utilisation des AVK. On estime ainsi que seuls 50-60% des patients avec une fibrillation auriculaire, théoriquement éligibles pour une anticoagulation, sont effectivement anti-coagulés.(7)(8)

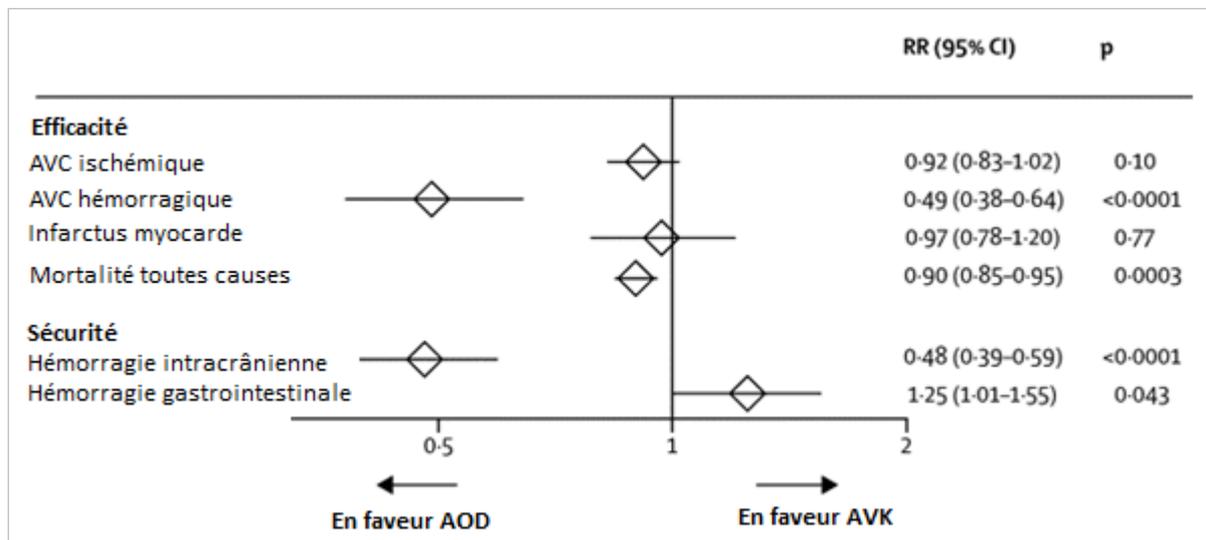
Dans le but de simplifier la prise en charge de patients nécessitant une anticoagulation, de nouvelles molécules ont été développées et sont disponibles sur le marché depuis quelques années. Ces *anticoagulants oraux directs* (AOD) inhibant le facteur Xa (rivaroxaban, Xarelto<sup>®</sup> ; apixaban, Eliquis<sup>®</sup>) ou le facteur anti-IIa (dabigatran, Pradaxa<sup>®</sup>) ont modifié la pratique de l'anticoagulation ambulatoire, du fait de leur utilisation à dose fixe définie, sans recommandation de monitoring. D'après plusieurs méta-analyses d'essais randomisés contrôlés (RCTs) comparant l'efficacité et la sécurité des AOD versus AVK, les AOD réduisent le taux d'AVC et d'événements thromboemboliques de 19% comparés aux AVK chez des patients avec FA. Le risque d'AVC hémorragiques sous AOD est diminué, (RR=0.49) contribuant à une baisse de la mortalité toutes causes confondues (RR=0.90).(9)(10)(11)

Si la facilité d'utilisation des AOD les rend attractifs, il faut cependant rester attentif à certains points : ces molécules sont métabolisées par les CYP3A4 et CYP2J2 et sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), ce qui les rend sujettes à des interactions, qui sont différentes de celles classiquement redoutées avec les AVK. De plus, de par leur élimination totale ou en partie rénale, les doses d'AOD doivent être adaptées à la clairance de la créatinine (CLcréat). A l'heure actuelle, le dabigatran est contre-indiqué lors d'une CLcréat inférieure à 30 ml/min, le rivaroxaban et l'apixaban lors d'une CLcréat inférieure à 15 ml/min. En outre, du fait que le rivaroxaban et l'apixaban sont largement métabolisés par voie hépatique, une accumulation est également possible en cas d'atteinte hépatique significative.(12)

### 3. AOD : un gain au niveau sécurité ?

La sécurité d'emploi des AOD semble au moins aussi bonne que celle des AVK. En effet, d'après les grands essais cliniques comme RE-LY(dabigatran), ARISTOTLE (apixaban) et ROCKET-AF(rivaroxaban), comparant l'efficacité et la sécurité des AOD avec les AVK chez des patients avec FA, le taux de saignements avec les AOD est inférieur ou égal à celui des AVK, pour une efficacité plutôt supérieure.(13)(14)(15)Une récente méta-analyse de ces essais cliniques conclut à une différence de risque relative de -14% pour les accidents hémorragiques majeurs (fréquences absolues : 5.3% contre 6.2%).(9) Bien que ces RCTs ayant servi à l'enregistrement des AOD soient robustes, les patients inclus étaient sélectionnés et ne représentent pas la population « réelle » exposée après la mise sur le marché. Néanmoins les résultats des RCTs s'accordent avec ceux de l'étude danoise effectuée sur une population non sélectionnée.(3) Le taux de mortalité toutes causes confondues est diminué de par l'utilisation d'AOD, mais

la sécurité est moins claire chez les personnes âgées de  $\geq 75$  ans.(16)(17) Un doute subsiste malgré tout à propos des saignements gastro-intestinaux qui semblent être augmentés avec les AOD comparativement aux AVK, même si cela reste controversé.(9)(18)



**Image 1** : efficacité et sécurité des AOD comparés aux AVK, repris et simplifié de *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials, the Lancet Volume 383, Issue 9921, 2014, Pages 955–962*

#### 4. AOD, une absence de monitoring réellement justifiée ?

La simplicité d'utilisation des AOD c'est-à-dire sans nécessité de monitoring, est leur principal attrait commercial. Cependant, certains documents révélés lors d'une investigation du British Medical Journal (BMJ) ont montré que le fabricant du dabigatran avait « omis » de publier des informations à ce sujet. Des analyses en sa possession mettent en évidence une diminution du risque de saignement de 30 à 40% comparé à la warfarine grâce à la mesure des taux plasmatiques de dabigatran ! Encore mieux, ces ajustements n'auraient pas ou peu d'effet sur l'efficacité de l'anticoagulation.(19) L'adaptation de la posologie du dabigatran est possible grâce aux liens existants entre la concentration plasmatique du médicament et le risque d'hémorragies ainsi que d'événements thromboemboliques, liens moins clairement définis avec les autres AOD.(20)

#### 5. Justification et but de l'étude

Les accidents hémorragiques demeurent fréquents et représentent toujours une cause importante de morbidité, d'hospitalisation et de mortalité parmi les patients sous anticoagulants. Malgré la meilleure sécurité rapportée pour les AOD, des cas sont observés avec cette nouvelle classe de médicaments comme avec les AVK. Compte tenu de la diversification du paysage des molécules disponibles et des changements qui en résultent dans la conduite de l'anticoagulation, qu'en est-il vraiment de la sécurité de ces traitements dans la pratique clinique ?

Notre étude visait à tester si la meilleure sécurité rapportée des AOD sur les AVK se vérifiait dans une population non sélectionnée, en mettant en regard l'occurrence des accidents hémorragiques sous AOD et AVK avec les statistiques d'utilisation en Suisse, ainsi qu'en examinant les caractéristiques des patients hospitalisés au CHUV pour hémorragie sous anticoagulants. Le groupe AOD a été comparé au groupe AVK en termes de caractéristiques des patients, d'indications à l'anticoagulation, de facteurs de risque, de rôle des interactions médicamenteuses, de site, de gravité, d'évolution clinique et d'évitabilité des hémorragies.

## Méthode

### 1. Données de consommation

La partie de l'étude concernant les données de consommation des AOD et AVK a été réalisée en prenant contact avec des organismes susceptibles de livrer ces statistiques. Les informations concernant les ventes respectives des AVK/AOD selon la classification ATC en Suisse entre 2011 et 2015 ont été demandées en parallèle à Interpharma (Association des entreprises pharmaceutiques suisses pratiquant la recherche) et à l'OFAC (coopérative professionnelle des pharmaciens suisses). L'association Interpharma a accès aux données de vente des médicaments en Suisse obtenus par IMS Health, couvrant presque l'entièreté du marché Suisse. L'OFAC est une coopérative professionnelle de pharmaciens dont l'activité principale consiste à facturer les créances pharmaceutiques (ordonnances délivrées) aux institutions d'assurance ainsi qu'aux assurés. Elle ne couvre qu'une fraction des pharmaciens suisses mais détient des données exhaustives sur les médicaments dispensés par ceux-ci.

### 2. Données de pharmacovigilance

Des informations concernant le nombre d'accidents médicamenteux annoncés en Suisse ont été recherchées en consultant la base de données de Vigilyze (the WHO Global Database of Individual Case Safety Reports) contenant plus de 13 millions d'Individual Case Safety Reports provenant de plus de 100 pays. Il ne s'agit cependant que des cas spontanément annoncés, ne représentant aucunement un relevé systématique. La Division de pharmacologie clinique contribue au réseau suisse de Pharmacovigilance et à ce titre dispose d'un accès. Les données concernant la Suisse ont été extraites à l'aide des filtres suivants :

Médicament AOD : apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban

Médicament AVK : acénocoumarol, phenprocoumone

Effet indésirable WHO-ART:

Cardiovascular disorders

Gastrointestinal disorders

Musculoskeletal disorders

Neurological disorders

Respiratory disorders

Urinary tract disorders

Vascular, bleeding and clotting disorders

Caractéristiques des patients : hommes et femmes,  $\geq 18$  ans

### 3. Etude rétrospective

La partie observationnelle rétrospective de cette étude a été conduite au CHUV, dans la Division de pharmacologie clinique. La Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain avait approuvé le protocole de cette étude. Les patients à inclure ont été recherchés dans la base de données du dossier électronique ArchiMED en utilisant le code diagnostique D68.30 (« trouble hémorragique dû à des anticoagulants circulants »). Les admissions identifiées par ce biais ont été sélectionnées selon les critères d'inclusion suivants :

- notion d'une hémorragie comme motif de recours ou comme diagnostic principal dans la lettre de sortie
- admission au CHUV pour cause d'hémorragie concomitante à un traitement anticoagulant oral

Les critères d'exclusions étaient :

- absence d'hémorragie à l'admission (comprenant les cas d'hémorragies développées durant l'hospitalisation)
- absence de signe d'extériorisation de l'hémorragie à l'admission (comprenant les patients admis pour un bilan d'anémie uniquement)
- hémorragie sous héparine ou autres anticoagulants non oraux
- hémorragie imputable à un AINS ou antiagrégant
- ruptures et dissections aortiques
- transferts d'un autre hôpital (dans le but d'éviter un biais de sévérité des cas)

Il a été prévu que les patients ayant exprimé leur droit d'opposition ne soient pas inclus, mais nous n'avons pas été confrontés à ce cas de figure.

### **Formation des groupes :**

Les admissions correspondant aux critères d'inclusions ont été séparées en deux groupes: le groupe **AOD**, soit l'apixaban, le dabigatran, l'edoxaban et le rivaroxaban, et le groupe **AVK** soit acénocoumarol et phenprocoumone.

### **Récolte de données :**

Les données suivantes ont été extraites des bases de données ArchiMED (archives médicales) ainsi que Soarian (dossier patient informatisé) selon un formulaire structuré de récolte de données (cf. annexe 1):

- Données démographiques (âge, sexe, provenance, consommation d'alcool, tabac et drogue)
- Comorbidités (éléments du score de Charlson, antécédents)
- Médicaments incriminés ou non incriminés, ainsi que des détails concernant ces traitements (durée, indication, reprise à la sortie)
- Valeurs de laboratoire (hémoglobine, thrombocytes, tests de crase)
- Caractéristiques de l'événement hémorragique (facteur déclenchant, site, durée)
- Interventions effectuées (hémostase, antidote)
- Conséquences cliniques de l'événement hémorragique

Les *indications* aux médicaments anticoagulants ainsi qu'aux autres médicaments interagissant avec les anticoagulants ont été évaluées selon le Compendium suisse des médicaments, le site [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) et les recommandations officielles.

Les *comorbidités* ont été reportées selon le score de Charlson (21) permettant d'estimer la survie à 10 ans d'un patient selon une pondération des comorbidités. Un score de 1 point correspond à une survie à 10 ans de 96%, 2 points : 90%, 3 points : 77%, 4 points : 53%, 5 points 21% ,  $\geq 6$  points :  $< 20\%$ . (cf. annexe 1). Une fraction d'éjection du ventricule gauche FEVG évaluée à moins de 60% était considérée comme une insuffisance cardiaque, des antécédents d'AVC/AIT étaient considérés comme maladie cérébrovasculaire. Une maladie emphysemateuse ainsi que la BPCO étaient considérées comme des maladies pulmonaires chroniques mais pas l'hypertension pulmonaire post-capillaire. Les autres comorbidités se réfèrent aux diagnostics de comorbidités/antécédents signalés dans la lettre de sortie ou dans le dossier Soarian.

Un *score de sévérité* de 1 à 4 a été attribué à chaque événement indésirable (1 : infra-clinique ; 2 : peu grave, symptomatique sans nécessiter d'acte médical ; 3 grave, nécessitant un acte médical ; 4 : menace vitale) (cf. annexe 1).

L'*imputabilité* de l'événement a été définie selon les 4 critères de l'OMS (22) :

- relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable
- présence ou absence d'autres causes envisageables
- *dechallenge*, c'est-à-dire évolution clinique après l'arrêt du médicament, positif si celle-ci est favorable
- *rechallenge*, c'est-à-dire réapparition de l'effet indésirable suite à la ré-administration du médicament (souvent contre-indiqué, parfois accidentel).

Selon ces 4 critères, l'imputabilité a été évaluée *certaine, probable, possible* ou *improbable*. (cf. annexe 1)

L'*évitabilité* a été définie selon un score défini d'après les critères de Schumock (23) et évaluée comme *non évitable, probablement évitable* ou *évitable* (cf. annexe 1).

Enfin, la présence d'*interactions* entre le médicament anticoagulant et un autre médicament a été évaluée sur les données disponibles dans le Compendium, la carte des cytochromes et les données de la littérature (cf.annexe 5).

## **4. Analyse des données**

Les résultats des deux groupes ont été ensuite intégrés dans une base Access, afin de pouvoir comparer les données et réaliser des analyses statistiques.

## Détermination des différences significatives dans chaque groupe

Les valeurs de chacune des variables collectées ont été comparées entre les deux groupes à l'aide des tests appropriés : test exact de Fisher pour les variables binaires ou catégorielles, test de la somme des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables continues ou à valeurs ordonnées. Aucune correction de la valeur du seuil usuel de signification ( $p = 0.05$ ) n'a été appliquée, compte tenu de l'utilisation essentiellement exploratoire de ces tests. Ceux-ci ont été effectués à l'aide du logiciel Stata.

## Résultats

### 1. Données de consommation en Suisse

Les données d'Interpharma concernent le dabigatran (Pradaxa), l'apixaban (Eliquis), l'edoxaban (Lixiana) et le rivaroxaban (Xarelto) pour les AOD, et la phenprocoumone (Marcoumar) et l'acénocoumarol (Sintrom) pour les AVK. Les données concernant la lépirudine (Refludan) et la bivalirudine (Angiox) qui, bien que comptabilisés comme tels, ne sont pas des AOD, ont également été fournies par Interpharma et ne sont pas dissociables. Les données de cet organisme surestiment donc très légèrement les ventes d'AOD. Les données de l'OFAC concernent le dabigatran, l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban pour les AOD, la phenprocoumone et l'acénocoumarol pour les AVK.

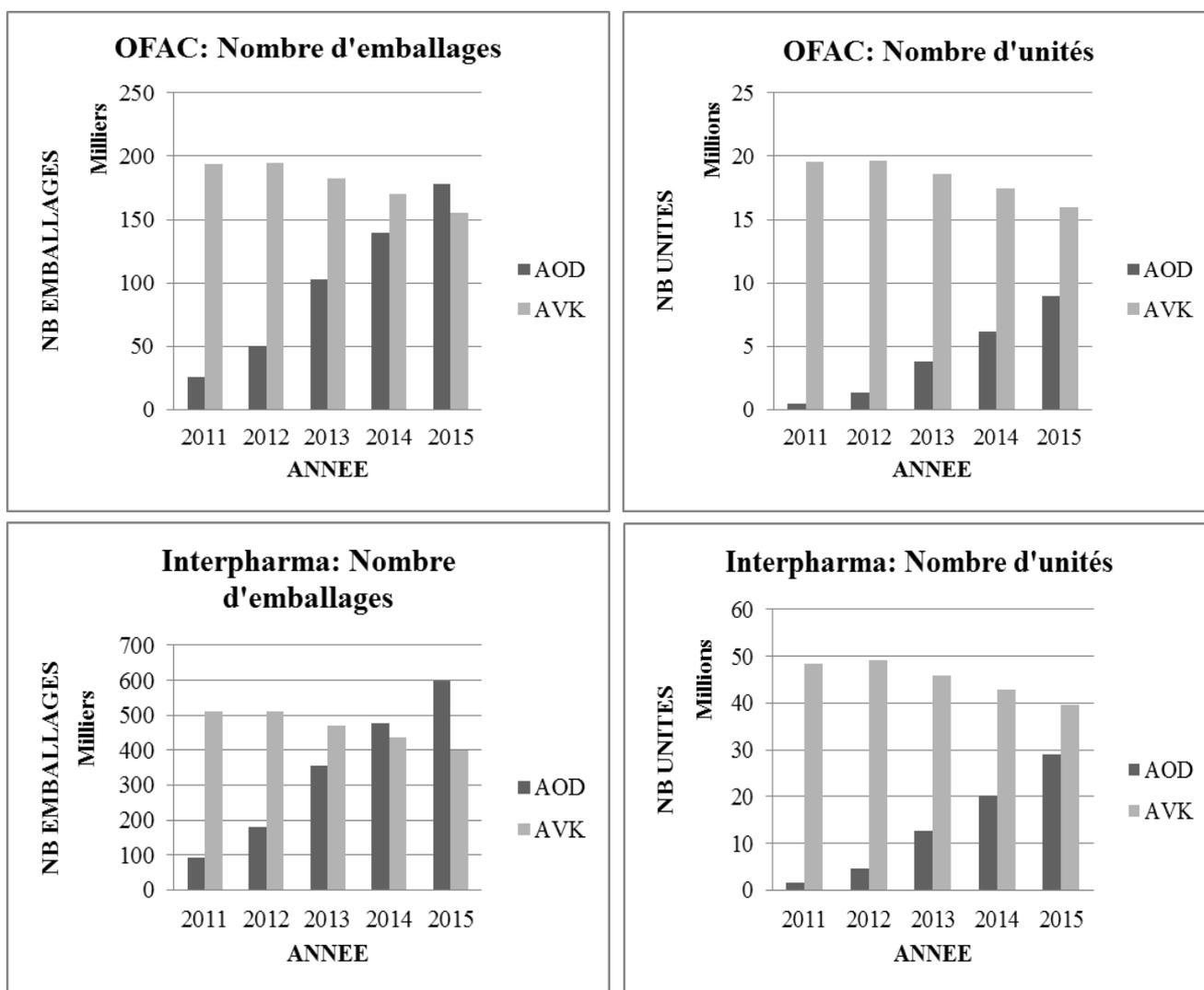


Figure 1 Evolution des données de consommations d'AOD et d'AVK selon l'OFAC et Interpharma : nombres d'emballages et de doses unitaires vendus, 2011-2015

La consommation des AOD explose depuis leur introduction dès 2011, le nombre d’emballages vendus dépassant dès 2014 celui des AVK selon Interpharma. Le nombre de doses unitaires d’AOD vendus reste en revanche inférieur à celui des AVK en 2015 selon les deux sources. En 2015, le nombre d’emballages d’AOD vendus en Suisse atteint ainsi 600 000, contre 400 000 pour les AVK, représentant 30 millions de doses pour les AOD contre 40 millions pour les AVK. Cette discordance peut être expliquée par des tailles d’emballages et des posologies différentes entre ces deux catégories d’anticoagulants.

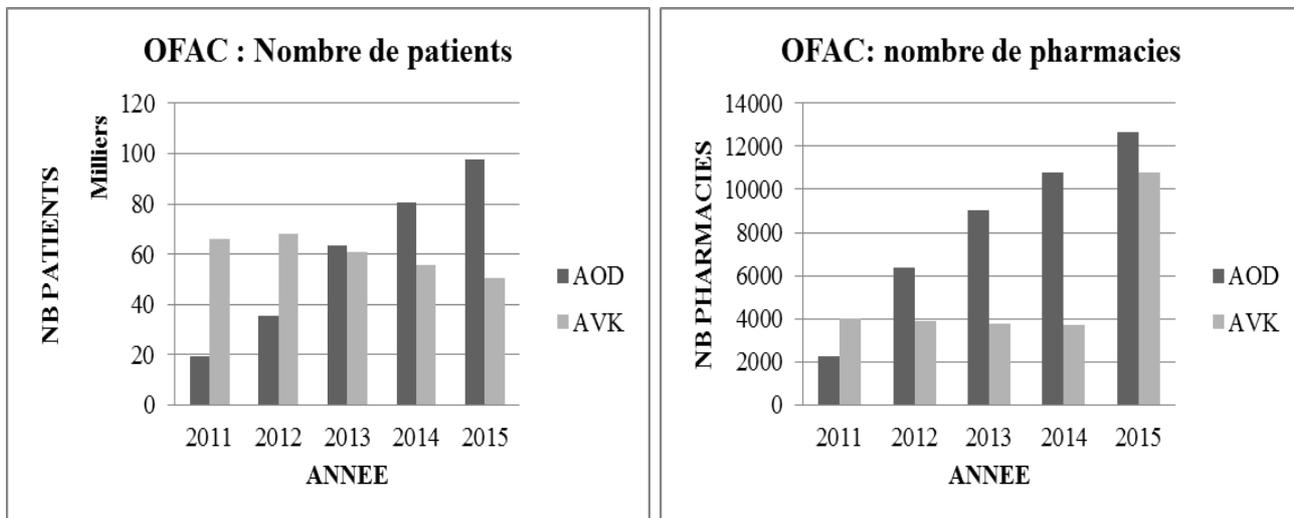


Figure 2: Evolution des données de consommation: nombre de patients et de pharmacies concernés par les AOD et les AVK d’après les données de l’OFAC, 2011-2015

Le nombre de patients concernés par la prise d’AOD augmente lui aussi drastiquement depuis 2011, dépassant celui des AVK en 2013 déjà. Le nombre de patients concernés par les AOD en 2015 (100 000) est le double de ceux concerné par les AVK (50 000). Le nombre de pharmacies vendant des AOD est supérieur à celui des AVK dès 2012, avec une augmentation constante dès 2011. La concordance imparfaite entre quantités consommées et nombre de patients et de pharmacies concernés tient probablement à la durée des traitements, en moyenne plus courte pour les AOD.

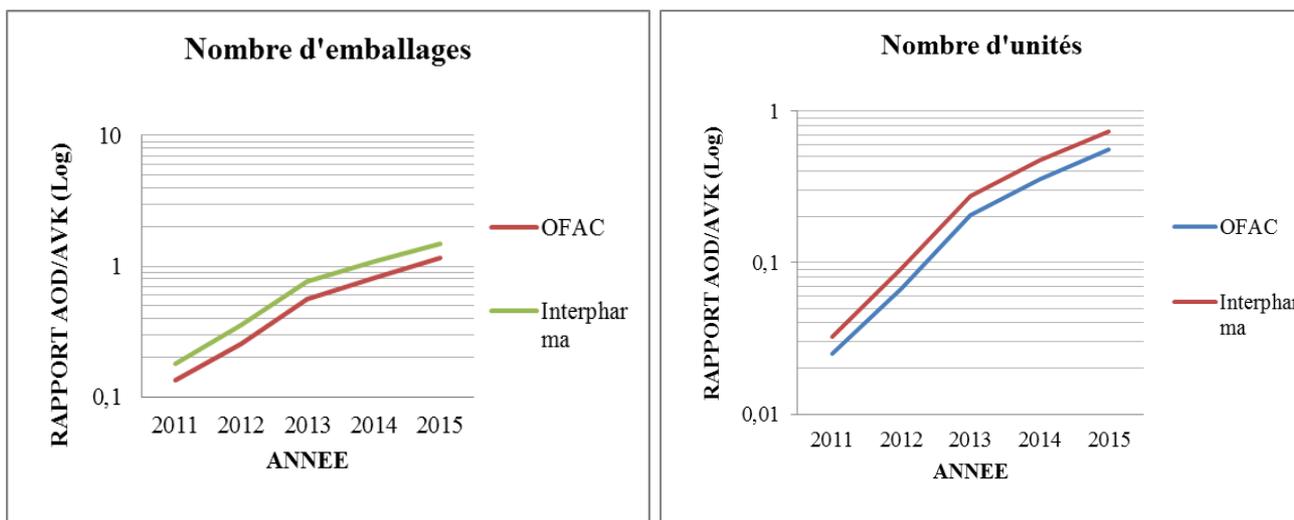


Figure 3: Evolution du rapport AOD/AVK selon le nombre d’emballages et le nombre d’unités, données Interpharma et OFAC, 2011-2015

Il est rassurant de constater que le *ratio* du nombre d’emballages d’AOD vendus sur le nombre d’emballages AVK est comparable selon les deux sources. Il augmente progressivement de 2011 à 2015, pour devenir supérieur à 1 en 2014-2015. Le ratio AOD/AVK est très légèrement supérieur dans les données d’Interpharma, ceci de manière constante, peut être en raison de la comptabilisation de la lépirudine et de la

bivalirudine dans les données de cet organisme. Le ratio AOD/AVK comparant le nombre de doses unitaires vendues de chaque médicament augmente de manière similaire d'après les deux sources, sans dépasser pour l'instant la valeur 1. Comme pour le nombre d'emballages vendus, le ratio obtenu via Interpharma est un peu supérieur à celui obtenu via l'OFAC.

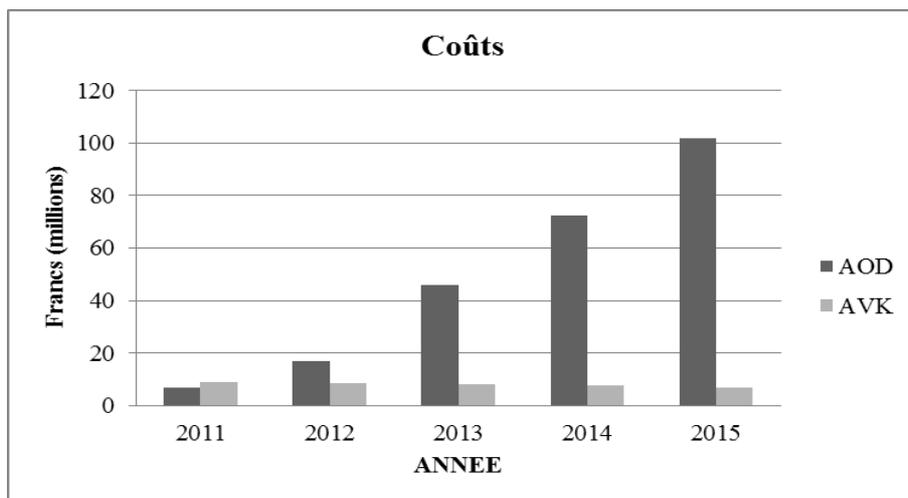


Figure 4: Estimation de l'évolution des coûts en millions engendrés par les AOD et les AVK de 2011-2015.

Il est frappant de constater que l'augmentation des coûts associés à cette évolution est beaucoup plus marquée, en raison de la différence de prix notable entre les AOD et les AVK. En effet, un comprimé d'AOD comme le Xarelto coûte environ 4 francs suisses (CHF), alors que le prix d'un comprimé d'AVK comme le Sintrom s'élève à 20 centimes de CHF, soit un facteur de 20 ! Il faut cependant pondérer ces chiffres avec le fait qu'il est nécessaire de prendre plus de comprimés de Sintrom que de Xarelto pour réaliser le même traitement en raison de posologies et de formes galéniques différentes. En Suisse, les AOD ont ainsi coûté environ 100 millions de CHF au système de santé en 2015, alors qu'ils ne coûtaient que 5 millions en 2011. Les AVK quant à eux ont vu leur part du marché diminuer et le total des ventes descend à moins de 5 millions de CHF en 2015. (cf: annexe 2 pour les données brutes, annexe 3 pour un complément sur les données de consommations et annexe 4 pour un détail du calcul des coûts).

## 2. Pharmacovigilance en Suisse pour les AOD et AVK

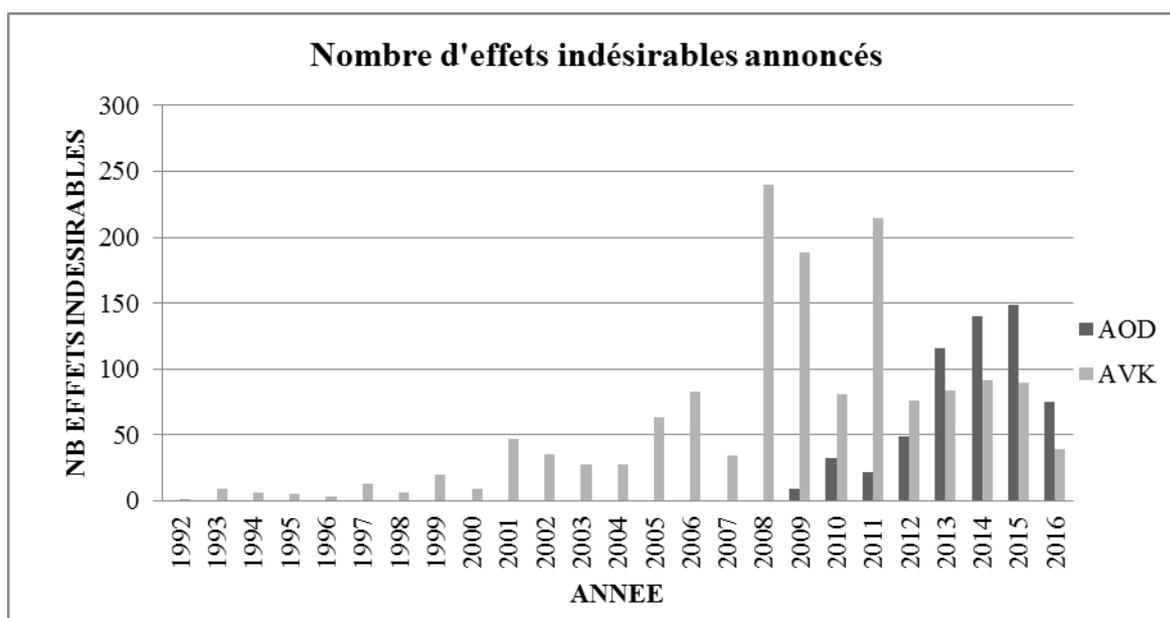


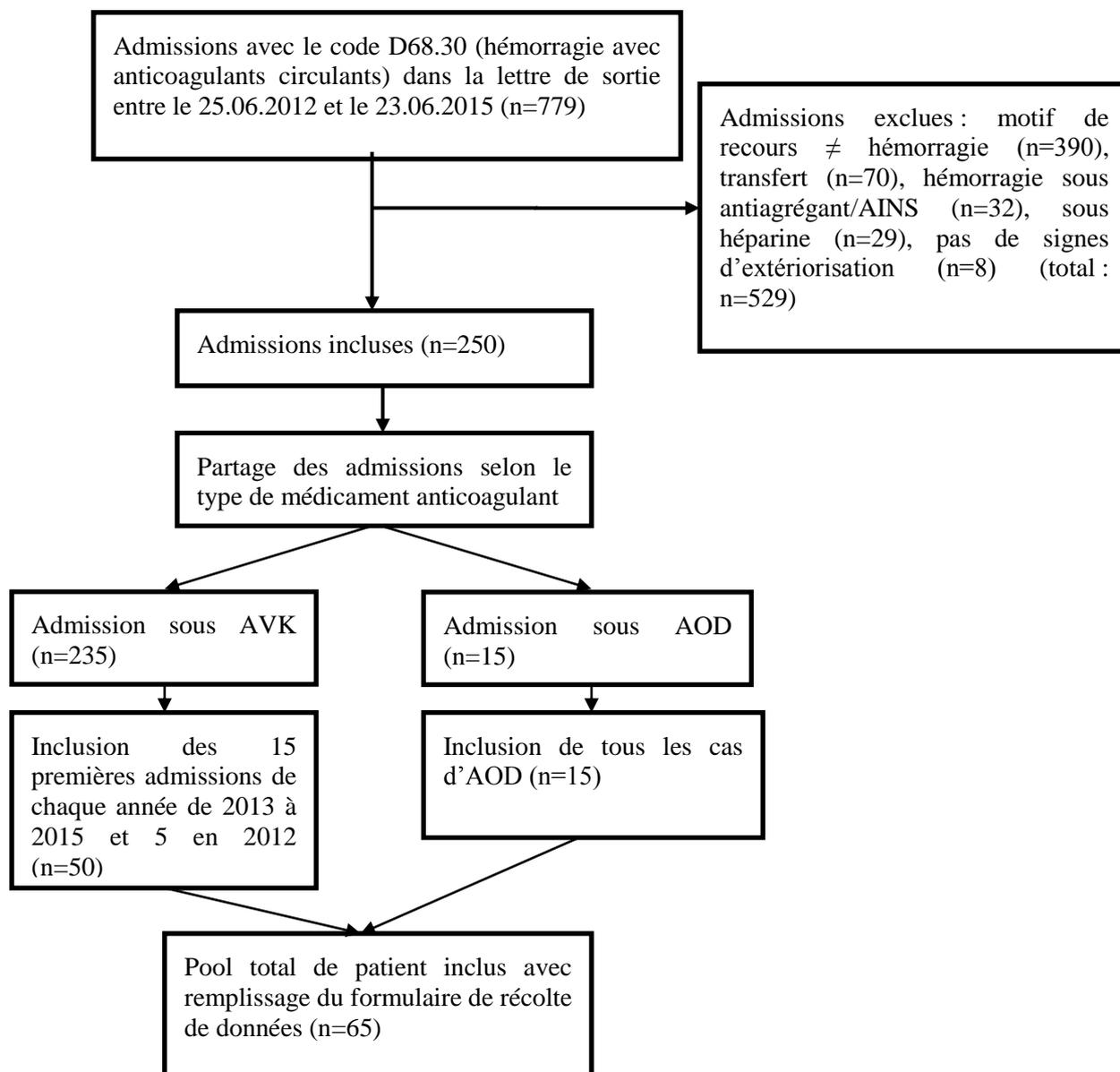
Figure 5: Evolution du nombre d'annonces d'effets indésirables d'AOD et d'AVK selon le site Vigilyze, 1992-2016

Les chiffres obtenus d'après la base de données Vigilyze ne prennent en compte que les hémorragies et non pas les autres effets secondaires possibles comme, dans le cas des AOD, les hépatites. Le nombre d'annonces concernant les AOD augmente depuis 2009 pour devenir supérieur à celui des AVK en 2013 ! Sur la même période, le nombre d'annonces d'effets indésirables concernant les AVK diminue de 2008 à 2012 pour se stabiliser ensuite à environ 90 par année.

Les annonces d'effets indésirables sont spontanées et ne permettent pas de connaître le taux d'incidence ou encore la fréquence de ces accidents. En effet, le taux d'annonce varie selon l'ancienneté du médicament, étant plus élevé pour les substances récemment autorisées sur le marché comme les AOD que pour celles utilisées depuis de nombreuses années comme les AVK. Ce biais d'annonce en faveur des nouveaux produits est connu et activement encouragé dans la réglementation et les procédures en vigueur, dans l'objectif de générer des signaux de pharmacovigilance (suspicion d'un nouveau risque). Des annonces étant enregistrées dès que l'on suspecte le médicament d'avoir entraîné un effet indésirable, le lien de causalité n'est pas forcément établi dans tous les cas. De plus, il faut mettre en regard le nombre absolu d'annonces avec l'utilisation des médicaments.(24)

### 3. Etude rétrospective

#### 3.1 Sélection des patients



**Figure 6:** Méthode de sélection des patients de l'étude : formation d'une liste de patients à l'aide du code diagnostic D68.30, application des critères d'exclusion, inclusion des patients restants, partage des inclusions en deux groupes, inclusion de 15 patients par année du groupe AVK (n=50) et de tous les patients du groupe AOD (n=15).

Une liste de 779 admissions à l'hôpital entre le 25.06.2012 et le 23.06.2015 contenant le code diagnostic ICD D68.30 (« hémorragie sous anticoagulants circulants ») a été fournie par le Centre des Archives Médicales du CHUV. Le critère de recherche pour la sélection de ces dossiers était la mention du diagnostic « trouble hémorragique dû à des anticoagulants circulants » (code D68.30 selon ICD10) dans la lettre de sortie, quel que soit le site (tube digestif, cavité abdominale, système nerveux central, muscles etc.). L'étude a inclus 250 cas selon les critères suivants : 1) admission au CHUV pour cause d'hémorragie concomitante à un traitement anticoagulant oral par antivitamine K ou AOD, 2) notion d'une hémorragie comme motif de recours ou comme diagnostic principal dans la lettre de sortie. Les autres 529 admissions ont été exclues selon les critères suivants : 1) pas d'hémorragie à l'admission (comprenant les cas d'hémorragies développées durant l'hospitalisation); 2) pas de signe d'extériorisation de l'hémorragie à l'admission

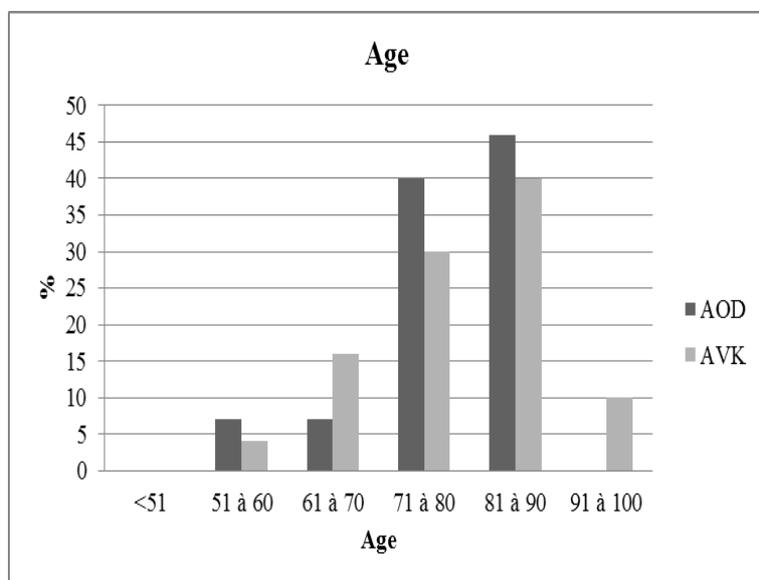
(comprenant les patients admis pour anémie seule) ; 3) transferts d'un autre hôpital (afin d'éviter un biais de sévérité des cas) ; 4) hémorragie sous AINS ou sous antiagrégant plaquettaire ; 5) hémorragie sous héparine ; 6) hémorragies sur rupture et dissection aortique. Sur les 250 admissions incluses, tous les cas (n=15) traités par AOD ont été pris en compte. En revanche, au vu du grand nombre de cas AVK, seuls les 15 premiers cas des années 2013 à 2015 ainsi que les 5 premiers de 2012 ont été inclus afin de réaliser un échantillonnage représentatif de cette population sous AVK.

### 3.2 Caractéristiques des patients

Variable	AOD (n=15)	AVK (n=50)	valeur p
<b>Caractéristiques des patients :</b>			
<b>Sexe</b>			
Masculin	74%	58%	0.37
<b>Age</b>			
Moyenne ( $\pm$ SD)	76.4 ( $\pm$ 10.3)	79.3 ( $\pm$ 9.5)	0.46
Min/max	51/89	53/94	
<b>Provenance</b>			
Domicile / EMS	94% / 6%	90% / 10%	1.0
<b>Tendance aux chutes</b>			
Oui / non / inconnue	20% / 20% / 40%	32% / 6% / 62%	0.125
<b>Consommation d'alcool</b>			
oui / non / inconnue	27% / 7% / 66%	10% / 8% / 82%	0.58
<b>Consommation de tabac</b>			
oui / non / inconnue	15% / 40% / 45%	10% / 18% / 72%	1.0

**Tableau 1:** caractéristiques démographiques et habitudes des patients des groupes AOD et AVK

Une supériorité masculine était présente dans les deux groupes, un peu plus nette dans le groupe AOD, toutefois sans que la différence ne soit significative. L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 79 ans, avec un minimum à 51 ans et un maximum à 94 ans. Les patients étaient plus âgés dans le groupe AVK, avec une moyenne d'âge de 79 ans alors que dans le groupe AOD la moyenne d'âge était de 76 ans ; à nouveau cette tendance n'était pas significative. Dans les deux groupes, la majorité des patients avaient entre 80 et 90 ans. Dans le groupe AVK, 10% des patients avaient > 90 ans mais aucun dans le groupe AOD.



**Figure 7:** Répartition des âges des patients des groupes AOD et AVK

Dans les deux groupes, les patients provenaient majoritairement (90%) de leur domicile ou d'un autre lieu de résidence, et seulement 10% d'un EMS. La consommation d'alcool et de tabac (définie comme une consommation actuelle notée dans le dossier médical) était non documentée pour un grand nombre de patients. La question de consommation de drogue n'était généralement pas spécifiée dans le dossier médical (un seul cas de consommation est retrouvé dans le groupe AOD, aucun dans le groupe AVK). La tendance aux chutes (définie comme signalée dans le dossier médical) était souvent inconnue et mentionnée pour seulement 29% des inclus. Elle affectait une proportion supérieure de patients dans le groupe AVK (32%) que dans le groupe AOD (20%), sans que cette tendance n'atteigne le seuil de signification statistique.

### 3.3 Caractéristiques médicales des patients, y compris Score de Charlson

Variable	AOD (n=15)	AVK (n=50)	valeur p
<b>Comorbidités</b>			
<b>Nombre de critères positifs, moyenne (<math>\pm</math>SD)</b>	1.4 ( $\pm$ 0.7)	1.64 ( $\pm$ 0.8)	0.17
minimum/max	0/3	0/4	
Complications du diabète	0	1	
Connectivite	0	1	
Démence	0	4	
Diabète	2	9	
Hémiplégie	3	2	
Infarctus myocardique	0	0	
Insuffisance cardiaque	3	10	
Leucémie	0	1	
Lymphome	0	1	
Maladie cérébrovasculaire	1	6	
Maladie hépatique chronique modérée ou sévère	0	1	
Maladie pulmonaire chronique	0	3	
Maladie rénale chronique modérée ou sévère	3	14	
Métastase(s)	0	2	
Sida	0	0	
Tumeur	0	1	
Tumeur maligne	0	5	
Ulcère digestif	0	4	
Vasculopathie périphérique	1	6	
<b>Score de Charlson</b>			
Moyenne ( $\pm$ SD)	1.46 ( $\pm$ 1.35)	2.16 ( $\pm$ 1.93)	0.25
<b>Estimation fonction rénale</b>			
eGFR avec la formule MDRD, Moyenne ( $\pm$ SD)	57 ( $\pm$ 7.4)	44.3 ( $\pm$ 16.2)	<b>0.0057</b>
Minimum/maximum	24/>60	10/>60	
<b>Tests hépatiques perturbés à l'entrée</b>			
Nombre (%)	1 (6.7%)	3 (6.7%)	1.00
<b>Nombre total de médicaments</b>			
Moyenne ( $\pm$ SD)	6.7 ( $\pm$ 3.7)	7.6 ( $\pm$ 3.5)	0.31
Min/max	2/15	2/18	
<b>Antécédents de saignement</b>			
Nombre (%)	5 (33%)	10 (20%)	0.60

**Tableau 2 :** caractéristiques médicales avec Score de Charlson, comorbidités, antécédents et nombre total de médicaments des patients des groupes AOD et AVK.

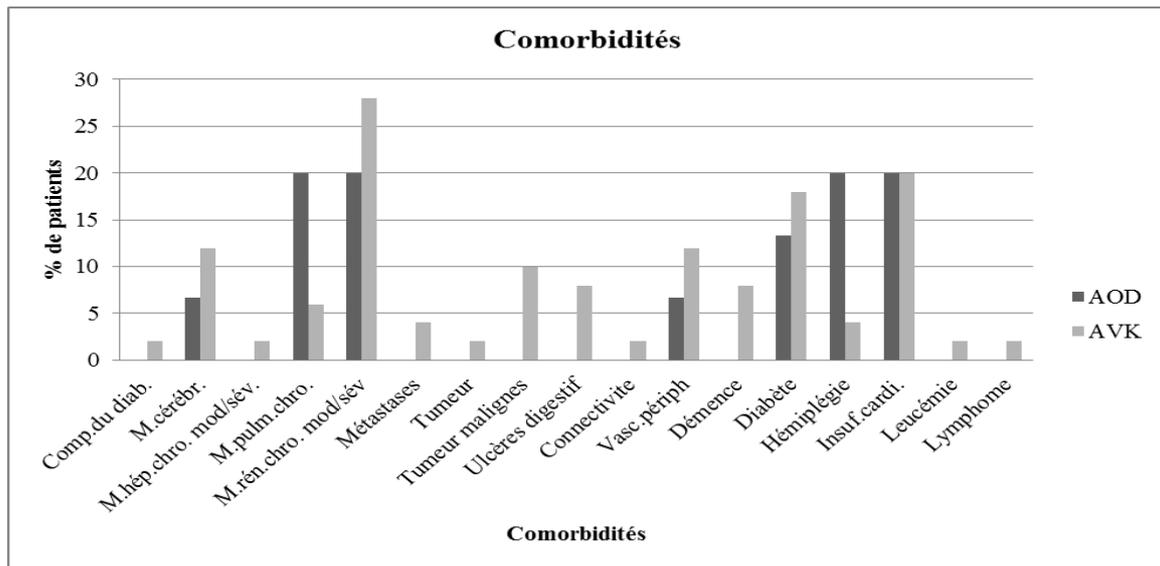


Figure 8 : Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK ayant les différentes comorbidités du score de Charlson

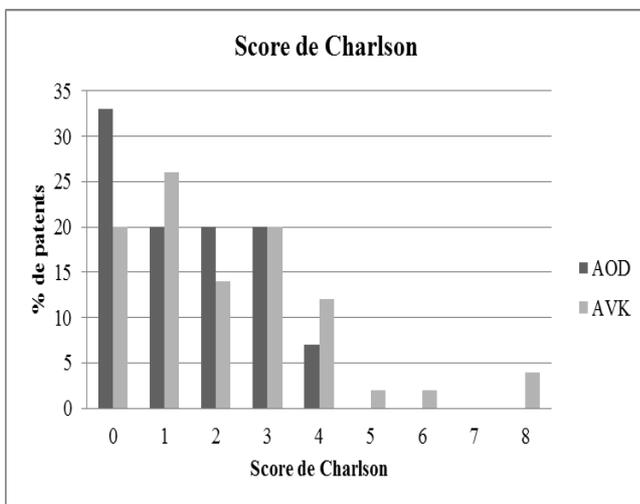


Figure 9 : Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK correspondant aux différents scores de Charlson

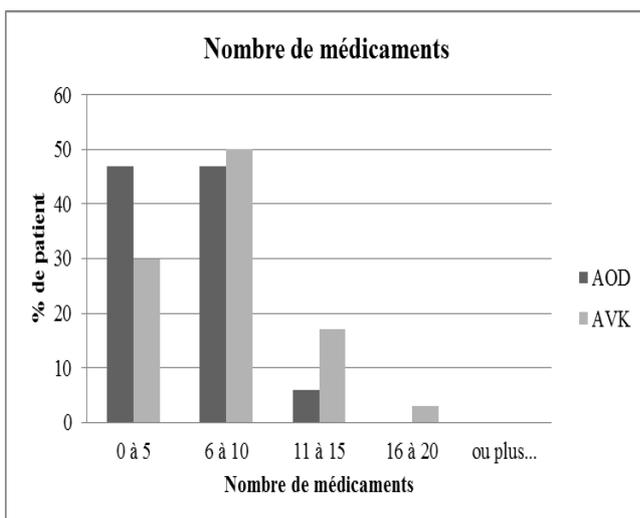


Figure 10 : Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK prenant un nombre de médicaments allant de 0 à 5, de 6 à 10, de 11 à 15, de 16 à 20 et >20 médicaments.

Les patients avaient en moyenne 1,6 comorbidité. Le minimum retrouvé était de 0 et le maximum de 4. Le nombre moyen de comorbidités était supérieur dans le groupe AVK à 1.64 contre 1.4 dans le groupe AOD, une tendance n'atteignant pas le seuil de signification ( $p=0.16$ ).

Le score de Charlson était en moyenne plus élevé dans le groupe AVK (2.16) par rapport au groupe AOD (1.46), cependant à nouveau cette différence n'était pas significative. De plus, des scores de Charlson élevés ( $\geq 5$ ) ne se retrouvaient que dans le groupe AVK et pas dans le groupe AOD. Dans le groupe AOD en revanche, plus de 30% des patients avaient un score de 0 contre seulement 20% du groupe AVK.

La fonction rénale moyenne estimée (eGFR calculé par la formule MDRD) était significativement plus élevée dans le groupe AOD à 57 ml/min versus 44 ml/min dans le groupe AVK. La GFR minimale était également plus basse dans le groupe AVK (10 ml/min) que dans le groupe AOD (24 ml/min). Dans les deux groupes, la fonction rénale maximale était à  $>60$  ml/min, soit la valeur maximale fournie par le laboratoire.

Il n'y avait que 6% de patients avec des tests hépatiques perturbés, en proportion égale dans les deux groupes.

Le nombre total de médicaments était légèrement supérieur dans le groupe AVK à 7.6 que dans le groupe AOD, à 6.7 en moyenne. Cette différence n'était cependant pas significative. Dans les deux groupes, on retrouvait un minimum de 2 médicaments alors que le maximum était de 15 dans le groupe AOD et de 18 dans le groupe AVK. De

manière globale, 65% des patients de l'étude consommaient  $\geq 5$  médicaments.

La notion d'un antécédent de saignement (noté dans le dossier médical) était retrouvée dans 33% des admissions du groupe AOD contre 20% dans le groupe AVK, mais cette tendance n'était pas significative.

### 3.4 Caractéristiques de l'hémorragie

Variable	AOD (n=15)	AVK (n=50)	valeur p
<b>Caractéristiques de l'hémorragie</b>			
<b>Hémoglobine à l'admission</b> (mg/L) : moyenne ( $\pm$ SD)	119 ( $\pm$ 20)	110 ( $\pm$ 29.8)	0.27
<b>Thrombocytes à l'admission</b> (G/L) : moyenne ( $\pm$ SD) (N=150-400)	254.1 ( $\pm$ 62.7)	249.3 ( $\pm$ 110.4)	0.40
<b>aPTT à l'admission</b> (s): moyenne, ( $\pm$ SD) (N=25-39)	35.6 ( $\pm$ 5.4)	58.4 ( $\pm$ 29.5)	<b>0.0001</b>
<b>INR à l'admission</b> : moyenne ( $\pm$ SD)	1.1 ( $\pm$ 0.2)	3.9 ( $\pm$ 1.7)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Anti-Xa à l'admission</b> (UI) : moyenne ( $\pm$ SD)	110.9 ( $\pm$ 121.5)	-	
<b>Sévérité</b>			0.151
Grade 1	0	0	
Grade 2	6	18	
Grade 3	4	25	
Grade 4	5	7	
<b>Délai avant hospitalisation</b> , jours ( $\pm$ SD)	0.8 ( $\pm$ 1.8)	1.8 ( $\pm$ 3)	0.12
<b>Site de l'hémorragie</b>			0.50
Musculaire	2	7	
Pulmonaire	3	4	
Cérébral	5	6	
Gastro-intestinal	3	17	
Voies urinaires	1	4	
Cutané	1	1	
Articulaire	0	3	
Rhinopharynx	0	7	
Génital	0	1	

**Tableau 3:** Caractéristiques de l'hémorragie dans les groupes AOD et AVK

Le taux d'hémoglobine à l'admission était un peu plus haut dans le groupe AOD: 119 mg/L en moyenne contre 110 mg/L dans le groupe AVK, mais cette différence n'était pas significative. Les thrombocytes quant à eux sont similaires dans les deux groupes. En revanche, l'INR moyen dans le groupe AOD était significativement inférieur à celui retrouvé dans le groupe AVK. Cependant, au vu de l'effet différent des AOD et des AVK sur les paramètres de la crase, la comparaison entre les deux groupes concernant ces paramètres n'est pas pertinente.

L'INR était en moyenne à 3.9 dans le groupe AVK. Seulement 30% des INR des patients du groupe AVK étaient dans l'intervalle recommandé (2.5-3.5, en rouge sur la figure 11), alors que 20% des INR étaient infra-thérapeutique (<2.5) et surtout 50% supra-thérapeutiques. On notera même que 30% des INR du groupe AVK (n= 15) se trouvaient au-delà de 6 ! Ces données indiquent qu'une grande majorité des patients du groupe AVK se trouvaient donc en état d'hyper-anticoagulation et donc de surdosage relatif à leur arrivée à l'hôpital.

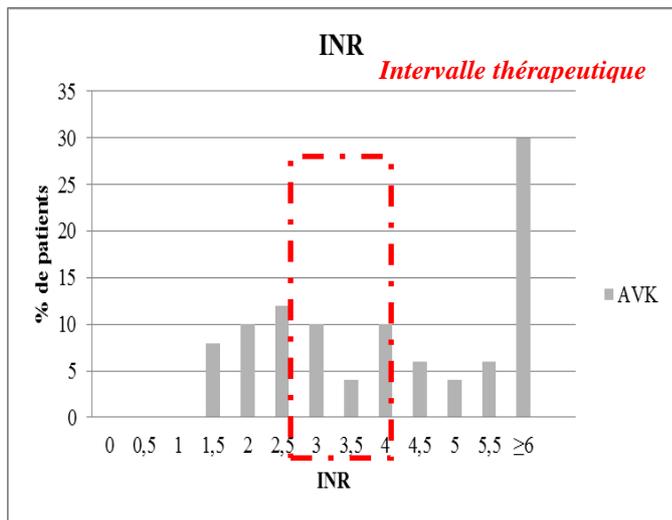


Figure 11: Pourcentage de patients selon les différents INR dans le groupe AVK, Intervalle thérapeutique : 2,5-3,5 (en rouge)

L'activité anti-Xa n'a été mesurée que dans le groupe AOD et seulement dans 60% des cas (9/15) ; les patients étaient en moyenne à 110 unités. Le délai entre la dernière prise de rivaroxaban et le prélèvement sanguin pour la mesure de l'anti-Xa n'était en général pas connu, rendant impossible une interprétation formelle de ce test dont la valeur varie largement en fonction du temps écoulé depuis la prise du médicament.

La sévérité de l'hémorragie était évaluée plus importante dans le groupe AOD, avec 33% des événements évalués à un grade 4 contre 14% dans le groupe AVK. Les différences de sévérité entre les deux groupes n'étaient cependant pas significatives au plan statistique.

Le délai avant l'hospitalisation était plus court dans le groupe AOD avec 0.8 jours en moyenne contre 1.8 dans le groupe AVK, mais ceci de manière non significative.

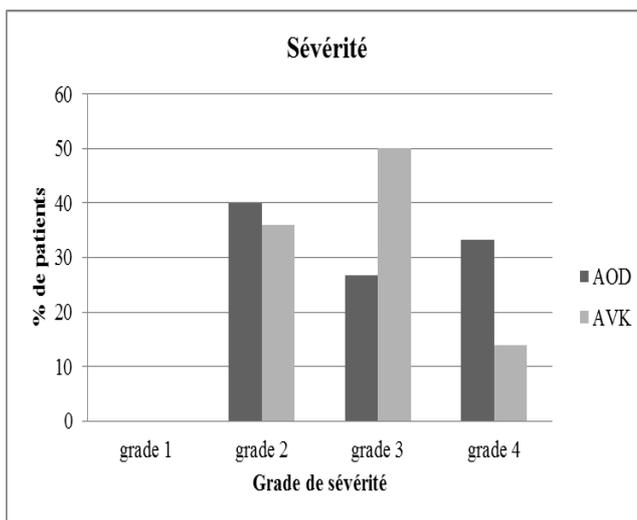


Figure 12: Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK selon l'évaluation du grade de sévérité

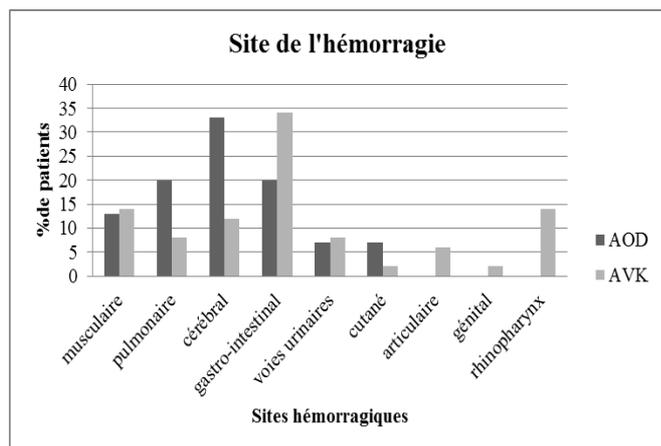


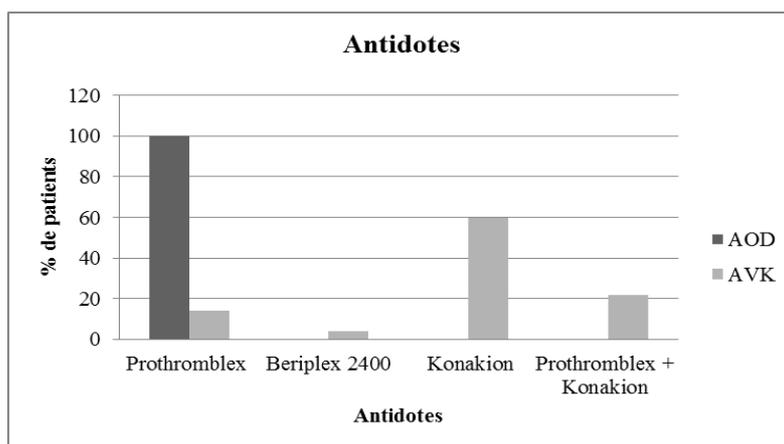
Figure 13: Pourcentage de patients des groupes AOD et AVK selon les différents sites de l'hémorragie.

Les hémorragies gastro-intestinales étaient les plus fréquentes dans le groupe AVK (34%), suivies par les hémorragies du rhinopharynx (14%) et musculaires (14%). Dans le groupe AOD, 33% des hémorragies étaient cérébrales contre 12% dans le groupe AVK. Les hémorragies pulmonaires (20%) et gastro-intestinales (20%) étaient les deux autres sites les plus fréquents dans le groupe AOD. Cependant, les différences observées n'atteignaient pas le seuil de signification statistique.

### 3.4 Interventions hémostatiques

Variable	AOD (n=15)	AVK (n=50)	valeur p
<b>Interventions hémostatiques :</b>			
<b>Culots érythrocytaires</b>			
Patients concernés(%)	4 (27%)	17 (34%)	0.76
moyenne (±SD)	2.3 (1.5)	3.4 (1.6)	0.27
<b>Unité plaquettaires</b>			
Patients concernés	1	0	
Nombre d'unité	5	0	
<b>Plasma frais congelé</b>			
Patients concernés	0	5	0.58
moyenne (±SD)	0	2.2 (±1.1)	
<b>Antidote patients concernés(%)</b>	4 (26.7%)	28 (56%)	<b>0.043</b>
Prothromplex seul	4	4	
Beriplex 2400	0	1	
Konakion	0	17	
Prothromplex + Konakion	0	6	
<b>Intervention hémostase (%)</b>	3 (20%)	11 (22%)	1.00
Cautérisation	1	4	
Embolisation	2	0	
Clip	0	1	
Electrocoagulation	0	2	
Hémostase avec moustache	0	1	
Tampon hémostatique	0	1	
Intervention endoscopique	0	1	
Photocoagulation	0	1	

**Tableau 4:** Caractéristiques des administrations de produits hémostatiques et de transfusions dans les groupes AOD et AVK



**Figure 14:** Répartition des différents antidotes parmi les patients des groupes AOD et AVK ayant reçu des antidotes (26.7% pour le groupe AOD, 56% pour le groupe AVK)

La prise en charge de l'événement hémorragique était plus agressive dans le groupe AVK : 32% des patients de ce groupe ont reçu des culots érythrocytaires contre seulement 20% des patients du groupe AOD. En moyenne 3.4 culots étaient donnés dans le groupe AVK contre 2.3 dans le groupe AOD. De plus, 2.2 plasmas frais congelés étaient donnés dans le groupe AVK contre aucun dans le groupe AOD. Hormis un patient du groupe AOD, aucun n'a reçu d'unité plaquettaire.

Les différents moyens thérapeutiques permettant de corriger l'anticoagulation étaient considérés comme des antidotes. La vitamine K de synthèse (Konakion) est l'antidote spécifique des AVK alors que les AOD n'en avaient pas pendant la période étudiée. Rien de surprenant à ce que les patients du groupe AVK aient donc reçu significativement plus d'antidotes que ceux du groupe AOD : 64% contre 33.3%. Le seul antidote utilisé dans le groupe AOD était le Prothromplex (concentré de complexe prothrombinique riche en facteurs II, VII, X et IX). Dans le groupe AVK, le Konakion était le plus utilisé, suivi de la combinaison Prothromplex + Konakion. Le Beriplex (Concentré de facteurs de coagulation II, VII, IX, X et protéines C et S) n'a été utilisé qu'une seule fois.

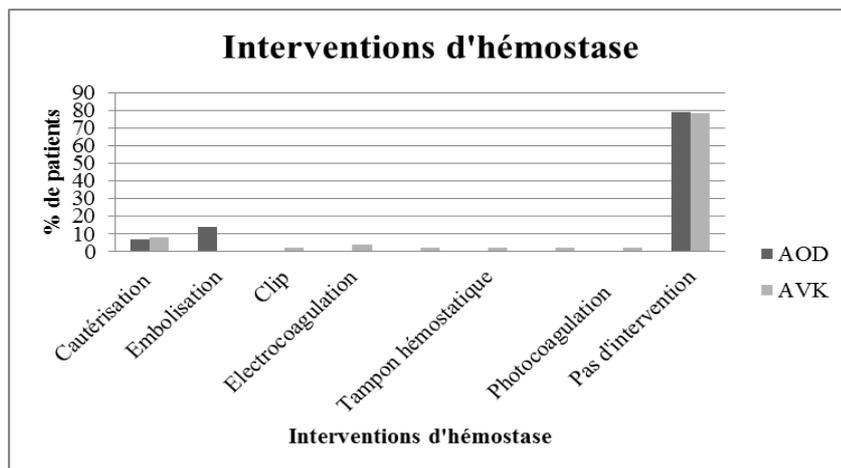


Figure 15: Répartition des différentes techniques d'hémostases parmi les patients des AOD et AVK en ayant bénéficié (20% du groupe AOD, 22% du groupe AVK)

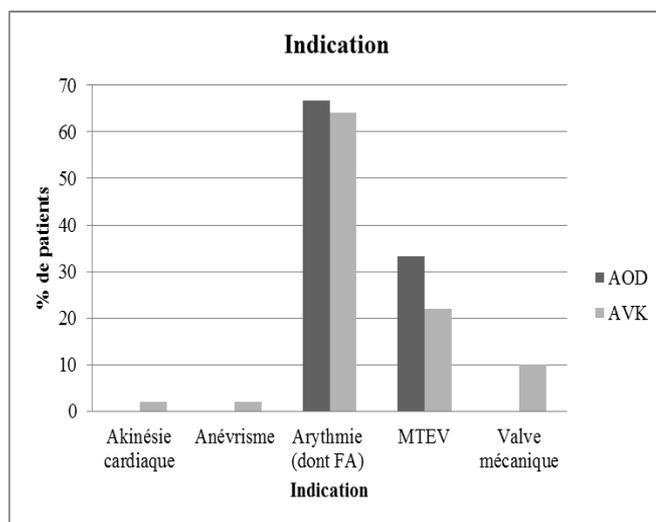
Dans les deux groupes, une intervention d'hémostase était pratiquée dans seulement 20% des cas environ. La cautérisation est l'obturation des vaisseaux sanguins par des techniques basées sur l'utilisation de chaleur ou de produit chimique ( par exemple le nitrate d'argent et l'acide chromique) alors que l'électrocoagulation est une technique utilisant un courant électrique alternatif à haute fréquence dans le même but. Dans le groupe AVK, la cautérisation était la plus fréquente, suivie de l'électrocoagulation. Dans le groupe AOD, on retrouvait le plus fréquemment l'embolisation suivie de la cautérisation.

### 3.5 Médicaments et interactions

Variable	AOD(n=15)	AVK(n=50)	valeur p
<b>Médicaments incriminés</b>			
<b>Nom des médicaments :</b>			<b>0.049</b>
Acénocoumarol (%)	0	45 (90%)	
Phenprocoumone (%)	0	4 (8%)	
Warfarine (%)	0	1 (2%)	
Rivaroxaban (%)	15 (100%)	0	
<b>Indications :</b>			
Akinésie cardiaque	-	1	
Anévrisme	-	1	
Arythmie (dont FA)	10	32	
Maladie thromboembolique veineuse	5	11	
Valve mécanique	-	5	
Repris à la sortie oui/non	46.7%/53.3%	68%/32%	0.22
<b>Interactions pharmacodynamiques</b>			
Nombre de patients concerné (s) par ≥1 interaction (%)	8 (53.3%)	45 (90%)	<b>0.004</b>
<b>Médicaments incriminés :</b>			
AINS	1	8	
Aspirine	4	17	
Antibiotiques	-	6	
Antidépresseurs	3	6	
Antiagrégant	0	1	
Coxibe	0	2	
Héparine	0	1	
Opiacé	1	4	
<b>Interactions pharmacocinétiques</b>			
Nombre de patient concerné(s) par ≥1 interaction(%)	3 (20%)	20 (40%)	<b>0.008</b>
<b>Médicaments incriminés :</b>			
AINS	-	8	
Antagoniste du Ca <sup>++</sup>	1	-	
Antibiotique	-	2	
Antifongique	-	1	
Antiarythmique	1	9	
Opiacé	-	4	

**Tableau 5:** Indication à l'anticoagulation, interactions PD et PK des groupes AOD et AVK

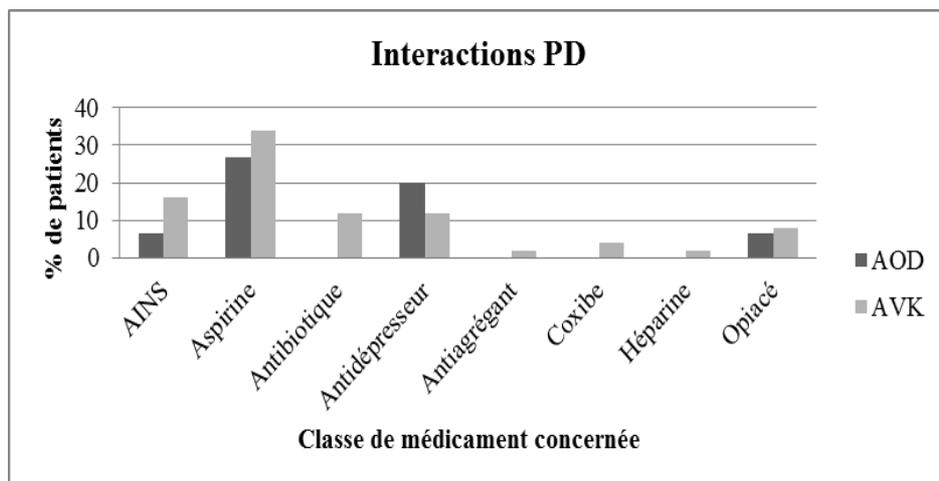
Les anticoagulants incriminés dans le groupe AVK (n=50) étaient majoritairement l'acénocoumarol (Sintrom), suivi de loin par la phenprocoumone (Marcoumar), avec un cas de warfarine (Coumadine, non commercialisée en Suisse). Cette distribution reflète les habitudes de prescription dans la région. Dans le groupe AOD, seul le rivaroxaban (Xarelto) était représenté dans cette étude et aucun des autres médicaments du groupe AOD n'a été observé (dabigatran, apixaban, edoxaban). L'indication à l'anticoagulation était connue et justifiée dans tous les cas.



**Figure 16:** Pourcentage de patient des groupes AOD et AVK selon les différentes indications à l'anticoagulation (MTEV=maladie

Les indications au traitement anticoagulant étaient majoritairement la prévention des événements thromboemboliques (65%) en présence d'arythmies cardiaques (FA principalement) ainsi que le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (33% AOD et 22% AVK) dans les deux groupes. La prévention des événements thromboemboliques sur valve mécanique ne faisant pas partie des indications à un traitement par AOD, cette indication n'était pas retrouvée dans le groupe AOD mais concernait 10% des indications du groupe AVK.

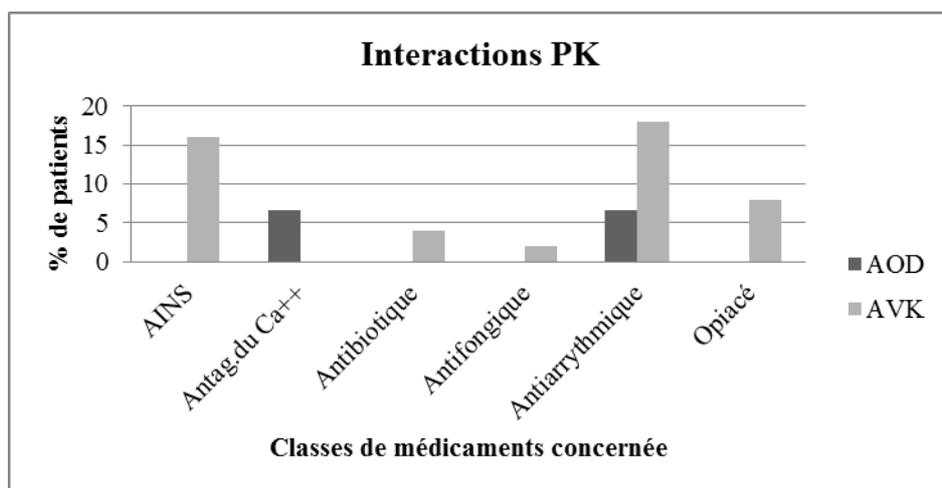
Le médicament anticoagulant était significativement moins souvent repris à la sortie dans le groupe AOD (46.7%) comparé au groupe AVK (72%).



**Figure 17:** Pourcentage de patients des groupes AOD et AVK concernés par les interactions pharmacodynamiques, selon les différentes classes de médicaments

Comme on l'a vu, tant les AOD que les AVK peuvent être affectés par des interactions médicamenteuses, faisant cependant intervenir des classes différentes de médicaments. Les médicaments concernés par les interactions ainsi que les mécanismes impliqués sont détaillés dans l'annexe N°5.

Globalement, les interactions *pharmacodynamiques* identifiées étaient significativement plus nombreuses dans le groupe AVK (90%) que dans le groupe AOD (53%). Les médicaments incriminés étaient principalement l'Aspirine dans les deux groupes, du fait d'une action antiagrégante augmentant la dangerosité de tous les anticoagulants. Dans le groupe AVK, de nombreux types différents d'interactions étaient retrouvées, notamment avec les AINS, les antidépresseurs et les opiacés. Dans le groupe AOD, les antidépresseurs, les AINS et les opiacés étaient les trois seules autres classes de médicaments concernées par les interactions pharmacodynamiques.



**Figure 18:** Pourcentage de patients des groupes AOD et AVK concernés par des interactions pharmacocinétiques selon les différentes classes de médicaments

Le nombre de patients concernés par des interactions *pharmacocinétiques* était le double dans le groupe AVK (40%) comparé au groupe AOD (20%). Il y avait cependant nettement moins d'interactions pharmacocinétiques (39% des patients concernés) que pharmacodynamiques (88%). La majorité des interactions pharmacocinétiques dans les deux groupes survenaient avec des anti-arythmiques. Dans le groupe AOD, l'autre partie des interactions était liée aux antagonistes du calcium alors que dans le groupe AVK, on retrouvait les AINS, les antibiotiques et les antifongiques.

### 3.6 Facteurs déclenchants, conséquences, imputabilité, évitabilité

Les éléments suivants ont été considérés comme des facteurs déclenchants de l'hémorragie : ulcère gastrique, chute/trauma, lésion vasculaire cérébrale et intervention iatrogène (dentaire/médicale). Un INR supra-thérapeutique n'a pas été considéré comme un facteur déclenchant.

Variable	AOD(n=15)	AVK (n=50)	valeur p
<b>Conséquences et imputabilité/évitabilité</b>			
<b>Présence d'un facteur déclenchant (%)</b>	7 (47%)	25 (50%)	1.00
<b>Conséquences</b>			
Guérison	11 (73.33%)	42 (84%)	0.45
Séquelles nombre(%)	2 (13.3%)	5 (10%)	0.66
Décès(%)	2 (13.3%)	3 (6%)	0.32
<b>Durée de séjour (jours) :</b> moyenne (±SD)	10.2 (±13.5)	11.3 (±10.5)	0.33
<b>Imputabilité</b>			
Improbable (%)	0	0	0.25
Possible (%)	10 (67%)	23 (46%)	
Probable (%)	5 (33%)	27 (54%)	
Certaine (%)	0	0	
<b>Évitabilité</b>			
Non évitable	12 (80%)	44 (88%)	0.42
Possiblement évitable	3 (20%)	6 (12%)	

**Tableau 6:** Conséquences et imputabilité des événements hémorragiques selon les groupes AOD et AVK

La présence d'un facteur déclenchant clair de l'hémorragie était retrouvée de manière similaire dans les deux groupes : 47% dans le groupe AOD contre 50% dans le groupe AVK. La majorité des patients (environ 80%) quittaient l'hôpital guéris de leur hémorragie, alors qu'environ 10% ont gardé des séquelles à la sortie. L'évolution était semblable entre les deux groupes concernant le taux de guérison et de séquelles.

Cependant, la proportion de décès était le double dans le groupe AOD avec 13.3% des patients décédés contre 6% dans le groupe AVK. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

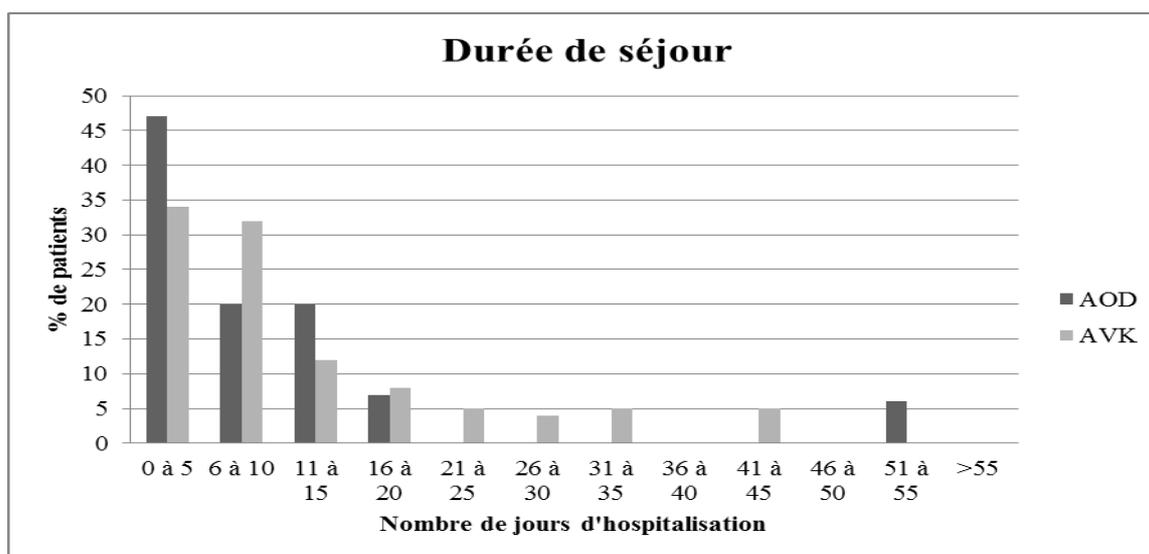


Figure 19: Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK selon les différentes durées de séjour

La durée de séjour était plus longue dans le groupe AVK avec 1 jour de plus passé à l'hôpital comparé au groupe AOD, bien que n'atteignant pas le seuil de signification. De manière générale, les patients passaient 10.7 jours à l'hôpital à la suite de l'hémorragie. Le minimum de jours passés à l'hôpital était de 5 jours dans les deux groupes et le maximum de 55 jours dans le groupe AOD et de 45 jours dans le groupe AVK.

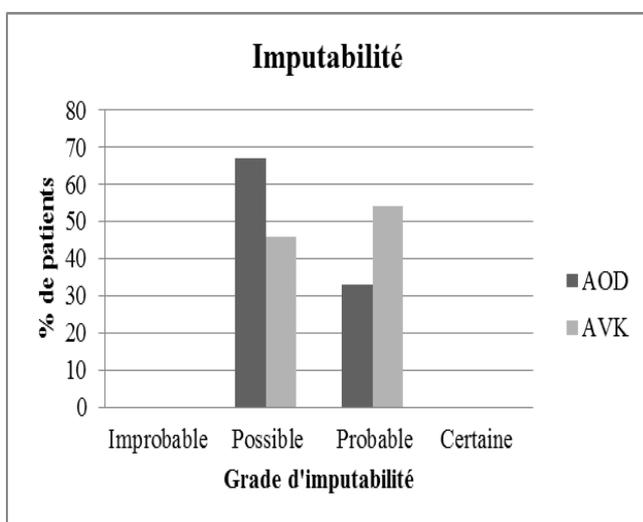


Figure 20: Pourcentage des patients des groupes AOD et AVK selon les différents grades d'imputabilité attribués à l'anticoagulant impliqué dans l'hémorragie.

L'imputabilité du médicament anticoagulant par rapport à l'événement hémorragique n'atteignait jamais les qualifications d'*improbable* ou de *certaine*. Cependant, 67% des événements du groupe AOD étaient définis comme *possibles* contre 46% du groupe AVK. Inversement, 33% des événements du groupe AOD étaient identifiés comme *probables* contre 54% du groupe AVK. Ces différences d'imputabilité n'étaient pas significatives. L'événement hémorragique était évalué comme possiblement évitable dans 25% des cas du groupe AOD et 12% des cas du groupe AVK, cependant cette différence n'était pas significative.

La détermination du degré de lien de causalité entre l'anticoagulant et l'événement hémorragique s'est révélée difficile. Le délai était considéré comme compatible si la personne était sous traitement anticoagulant lors de l'hémorragie. Le

trouble était déclaré explicable par une autre cause lorsqu'un événement autre aurait pu déclencher l'hémorragie, par exemple la présence d'un ulcère gastrique, d'une chute avec un traumatisme ainsi qu'une lésion vasculaire intracrânienne, qui peuvent survenir en dehors d'un contexte d'anticoagulation. Les autres critères de dechallenge, rechallenge, antidote se sont révélés non applicables. L'imputabilité a finalement été évaluée comme suit :

- Hémorragie avec un INR supratherapeutique et/ou hémorragie sans facteur déclenchant : imputabilité *probable*

- Hémorragie avec INR dans la cible thérapeutique et/ou présence d'un facteur déclenchant : imputabilité *possible*

L'évitabilité s'est aussi révélée difficile à estimer. Cependant, la logique suivante a été appliquée : le dosage, la fréquence d'administration, l'indication et les contre-indications possibles du médicament incriminé pour chaque patient ont été vérifiés ; la surveillance n'a pas pu être évaluée par manque de données (carnet d'INR non visualisé dans les dossiers archivés). Les critères d'antécédents allergiques ou d'intolérance au médicament, d'omission d'un éventuel traitement préventif et de l'observance insuffisante étaient non pertinents, ou non applicables par manque de données dans les dossiers. Le critère d'évitabilité « interaction » a été retenu lorsqu'il existait une interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique non recherchée et risquée. Par exemple, l'administration concomitante d'Aspirine et d'acénocoumarol peut se justifier chez un patient avec FA et porteur d'un stent coronarien actif, alors qu'un tel traitement n'est pas justifié chez un patient avec FA sans coronaropathie.

#### 4. Incidence comparative des accidents hémorragiques

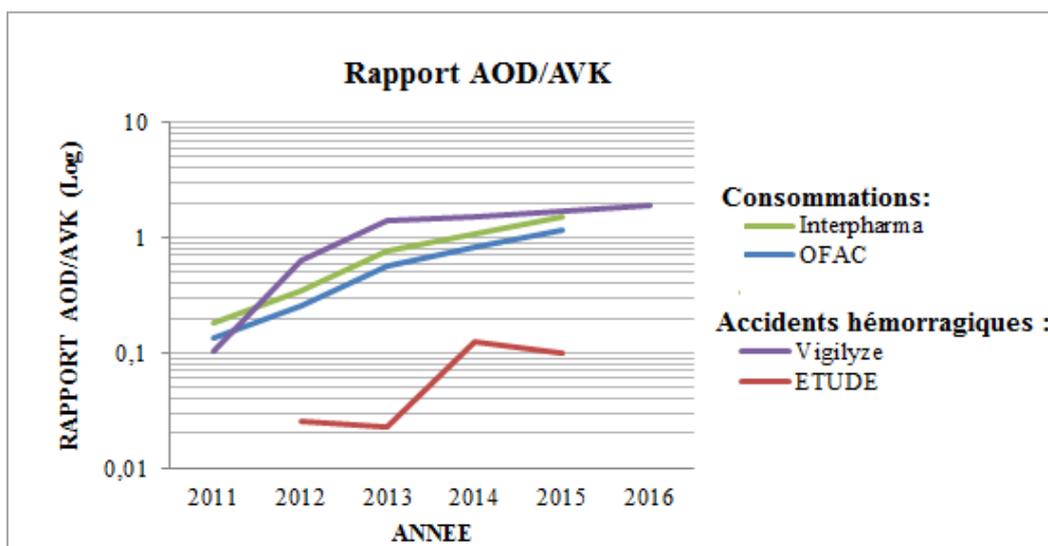


Figure 21: Evolution du rapport AOD/ AVK selon les données de consommations : OFAC et Interpharma ainsi que le nombre d'accidents hémorragiques : Vigilyze et notre étude, entre 2011 et 2015

Le graphique ci-dessus reprend le ratio des consommations d'AOD sur AVK de 2011 à 2015 dans la population suisse, exprimé en nombre d'emballages, selon les données de l'OFAC et d'Interpharma. Nous y avons superposé le ratio des nombres d'accidents hémorragiques associés aux AOD sur AVK, selon les données de pharmacovigilance de Vigilize en Suisse et selon notre recueil rétrospectif des hospitalisations pour hémorragie d'origine médicamenteuse au CHUV.

Tous ces ratios augmentent à peu près parallèlement depuis 2011. Le ratio des données de pharmacovigilance se retrouve globalement au même niveau que ceux des consommations, (avec une pente plus raide entre 2011 et 2012 mais qui tend à s'aplatir depuis 2013) : cette concordance suggère que le nombre d'annonces est grossièrement proportionnel aux consommations relatives concernant les AOD et les AVK. En revanche, le ratio du nombre de cas AOD sur AVK dans notre recueil rétrospectif évolue relativement parallèlement aux autres, mais tout en restant à un niveau bien inférieur, d'un facteur de 10 environ : cette discordance va dans le sens d'une meilleure sécurité relative des AOD par rapport aux AVK dans la population de dépistage de ces accidents.

## Discussion

Les AOD gagnent du terrain sur le marché de l'anticoagulation, le nombre d'emballages d'AOD vendus surpassant celui des AVK depuis 2015. Le coût total des AOD pour le système de santé est de son côté 20 fois supérieur à celui des AVK en 2015, s'élevant à 100 millions de francs suisses contre 5 millions pour les AVK. Une partie de cette différence est cependant compensée par les frais liés au suivi biologique de l'anticoagulation, qui n'est pas indiqué en routine pour les AOD au contraire des AVK. Il demeure légitime de s'interroger sur les répercussions de cette évolution, en particulier les accidents hémorragiques liés à l'anticoagulation, dont le coût sanitaire n'est pas négligeable. On doit ainsi se demander si la meilleure sécurité des AOD, rapportée dans les essais cliniques, se traduit effectivement par une moindre incidence de ce type d'accidents lorsque ces médicaments sont administrés en dehors de la recherche à des patients non sélectionnés.

Notre étude s'est efforcée de mettre en regard l'occurrence des accidents hémorragiques sous AOD et AVK avec les données d'utilisation en Suisse et de comparer le profil clinique de ces événements. Les données de consommation issues de deux sources indépendantes et fiables montrent avec une remarquable cohérence l'impressionnante évolution du recours aux AOD depuis leur introduction en 2011. En 2015, le ratio des consommations d'AOD sur AVK dépasse légèrement l'équilibre 1:1 en termes d'emballages, alors qu'en termes de dose unitaire il reste inférieur à 1, de par des différences de forme galénique et de posologie.

Le même ratio calculé sur le nombre de cas d'hémorragie annoncés au réseau de pharmacovigilance suisse suit à peu près la même trajectoire que le ratio des consommations, dépassant quelque peu 1.5:1 ces 3 dernières années. Cette proximité indique un nombre d'annonces relativement proportionnel aux consommations respectives d'AOD et d'AVK. Toutefois, on ne peut pas simplement conclure que le nombre d'accidents hémorragiques est proportionnel aux consommations respectives d'AOD et d'AVK. En effet, la probabilité qu'un événement suscite une annonce varie fortement, et il y a tout lieu de penser que les accidents hémorragiques survenus avec des AOD ont eu beaucoup plus de chances d'être annoncés que ceux survenant avec les AVK. En effet, les prescripteurs sont incités à annoncer préférentiellement les effets indésirables survenant avec de nouveaux médicaments, qui sont clairement plus contributifs pour la génération de signaux de pharmacovigilance.

Pour cette raison, il nous a paru utile de suivre le ratio du nombre de cas AOD sur AVK dans un recueil rétrospectif des hospitalisations survenues de 2011 à 2015 pour hémorragie liée à une anticoagulation. Comme le montre la figure 21, ce ratio évolue en suivant une pente parallèle à celui des consommations, mais tout en demeurant à un niveau inférieur d'un facteur d'environ 10. Ce résultat semble confirmer une sécurité des AOD meilleure que celles des AVK dans la population où ces médicaments sont utilisés. On doit toutefois s'interroger sur la possibilité de biais susceptibles d'affecter cette évaluation.

### Limites de l'étude

D'une part, nous avons recueilli les événements hémorragiques sur la base des diagnostics de sortie codés dans le dossier des patients. L'exhaustivité de la liste d'admissions contenant le code diagnostique D68.30 « trouble hémorragique dû à des anticoagulants circulants », c'est-à-dire la base de données de patients de cette étude, dépend de la qualité des lettres de sortie et du codage effectué. Il n'y a pas moyen d'être certain que tous les patients concernés par une hémorragie sous anticoagulants durant la période donnée se soient retrouvés dans la base de données de l'étude. La faible proportion de patient AOD retrouvée dans cette étude pourrait être en partie due à un codage biaisé, la mise sur le marché récente entraînant une méconnaissance des AOD en tant qu'anticoagulants. Se pourrait-il que le diagnostic conduisant au recrutement des patients dans notre étude ait été moins souvent posé pour les événements survenus sous AOD que sous AVK ? Nous ne le pensons pas, sans avoir toutefois le moyen de prouver une utilisation similaire de ce code dans les deux groupes de patients. Si un biais de sur-annonce dans les données de pharmacovigilance de par la récence des AOD est vraisemblable, un biais de sous-annonce dans notre étude nous paraît moins probable.

En revanche, un biais lié à des différences entre les populations exposées aux AOD et aux AVK semble plus vraisemblable. De manière générale, les patients victimes d'hémorragies médicamenteuses étaient des hommes, âgés de plus de 75 ans et prenant souvent plus de 5 médicaments. Bien que rarement significatives au plan statistique, les différences entre caractéristiques cliniques des patients du groupe AVK par

comparaison avec le groupe AOD suggèrent que les patients sous AVK étaient en moins bon état général, en moyenne plus âgés, avec un plus grand nombre de comorbidités, une moins bonne fonction rénale et plus de comédications que ceux du groupe AOD.

De par le manque de cas concernant les AOD, il a été nécessaire d'échantillonner les cas AVK afin de pouvoir les comparer. L'échantillonnage a été réalisé en ne prenant que les 15 premiers cas AVK de l'année en cours alors que tous les cas AOD ont été pris en compte. Il est possible que certains biais de sélection résultent de cette méthode. Mais surtout, les comparaisons effectuées entre les groupes AOD et AVK lors de l'analyse des données ont fort peu de puissance statistique au vu du petit nombre de patients inclus dans l'étude, en particulier dans le groupe AOD. De plus, les dossiers des patients ne sont pas toujours complets et de nombreuses informations n'ont pu être retrouvées. L'approche de cette étude est aussi limitée par l'absence de prise en compte formelle des facteurs de risque de saignement, comme le score HAS-BLED pour ainsi dire jamais retrouvé dans les dossiers médicaux informatisés.

Compte tenu de la manière dont cette étude a été réalisée, nous concluons donc que la plus grande occurrence d'événements indésirables dans le groupe AVK s'explique en partie par une meilleure sécurité des AOD, mais également par une prescription des AVK touchant préférentiellement des patients plus à risque de saignements.

## **Mise en perspective des résultats avec la littérature**

### **Sécurité et efficacité**

En accord avec nos résultats, une méta-analyse regroupant des RCT de phase 3 évaluant le bénéfice relatif des AOD parmi différents sous-groupes de patients avec FA, conclut que le risque de saignements majeurs sous AOD est réduit par rapport aux AVK. Cette réduction varie d'un RR de 0.69 à 0.93 selon le *time in therapeutic range* (TTR). Une plus grande réduction s'observe lors d'un TTR à moins de 66%. (9) On reste donc loin d'une différence de risque de l'ordre de 1 à 10, qui serait suggérée par une interprétation naïve des résultats de notre étude. Cela revient à dire que les différences de risque hémorragique imputables à la dissemblance des patients recevant des AOD et des AVK jouent probablement un rôle important dans l'explication de nos résultats.

### **Âge, comorbidités**

Dans notre étude, on retrouve un âge moyen plus élevé dans le groupe AVK, sans pour autant que cela ne soit significatif. L'âge est un facteur critique dans l'anticoagulation : d'une part, la prévalence des indications majeures à un traitement anticoagulant augmente dans les populations âgées ; d'autre part, le risque de saignement en cas d'anticoagulation est réputé augmenter lui aussi avec l'âge, de par le nombre de comorbidités et de comédications, l'élimination ralentie des médicaments, une fragilité endothéliale et une compliance incertaine.(25)(26) D'après cette étude, les personnes âgées reçoivent plus fréquemment des AVK que des AOD comme traitement anticoagulant. Ceci est probablement dû en premier lieu à un respect des contraindications concernant l'insuffisance rénale dont la prévalence augmente avec l'âge ainsi qu'à une prudence d'utilisation des AOD suite à la publication d'études ayant montré un risque de saignements augmenté chez  $\geq 75$  ans avec de hautes doses de dabigatran. Cependant, hormis le dabigatran, les RCT comme ROCKET-AF et ARISTOTLE comparant les AOD et les AVK ont montré que le risque de saignements majeurs avec les AOD chez les personnes âgées de  $\geq 75$  ans n'était pas significativement augmenté comparé à des patients plus jeunes. (3)(27)(28) Bien que de par la longue demi-vie des AVK, l'omission d'une dose aura potentiellement moins d'effet que lors de l'oubli d'une dose d'AOD, ces derniers semblent avantageux pour traiter les personnes âgées, du fait d'un traitement plus facile à suivre.(29)

Dans l'étude danoise précédemment citée, les patients du groupe AVK ont tendance à avoir plus de comorbidités, comme dans notre étude.(15) Dans cette dernière, la comorbidité la plus fréquemment rencontrée était une atteinte rénale modérée ou sévère et les patients du groupe AVK avaient une fonction rénale significativement inférieure à celle du groupe AOD. Cette constatation peut s'expliquer par le fait qu'une insuffisance rénale avancée est une contre-indication à la prescription d'AOD et donc d'une précaution générale à l'utilisation de ces anticoagulants en cas de fonction rénale diminuée. Cependant, seul le dabigatran est éliminé presque entièrement par voie rénale, l'apixaban et le rivaroxaban sont quant à eux majoritairement éliminés par voie non rénale.(27) Un article reprenant les différents RCTs ainsi que les

recommandations internationales, déclare que l'utilisation des AOD aux doses recommandées adaptées est tout aussi efficace et d'une sécurité comparable à celle des AVK en cas d'insuffisance rénale. Cependant, seul un petit nombre de patients en insuffisance rénale modérée ont été inclus dans ces RCTs et aucun patient sous dialyse.(27) La sécurité et l'efficacité des AOD chez les patients en insuffisance rénale restent à approfondir avec des études ultérieures.

### **Polypharmacie et interactions**

La polypharmacie, définie comme la prise de  $\geq 5$  médicaments est fréquente : dans notre étude, 70% des patients du groupe AVK et 53% de ceux du groupe AOD prenaient  $\geq 5$  médicaments quotidiennement. D'après une étude transversale danoise rapportant le nombre de médicaments pris par les patients d'un centre d'anticoagulation, en accord avec les données de ROCKET et de notre étude, on estime que 55-65% des patients anticoagulés sont concernés par la polypharmacie. (27)(30)(31). Bien que la polypharmacie puisse être indiquée par des pathologies, elle rend les patients à risques d'interactions médicamenteuses. D'après l'étude reprenant les données de ROCKET, le risque principal en cas de polypharmacie et d'utilisation d'anticoagulant (AVK et AOD) est l'augmentation des saignements alors que l'efficacité (AOD) n'est pas affectée. Dans notre étude, les patients du groupe AVK prennent plus de médicaments, alors qu'il existe actuellement plus d'interactions médicamenteuses connues avec les AVK qu'avec les AOD. Bien que les AOD soient métabolisés par le CYP3A4 et des substrats de la P-gp, le risque de saignements avec ceux-ci semble moins augmenté par rapport aux AVK lors d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de ces enzymes. (31) L'avantage des AVK est que la profondeur de l'anticoagulation peut être monitorée et adaptée grâce à l'INR lors de l'introduction de médicaments entraînant de potentielles interactions. Malgré cela, leur utilisation ne semble pas être plus sûre que celle des AOD.

### **Sévérité, séquelles, imputabilité/évitabilité**

Dans notre étude, malgré un taux de décès deux fois plus important dans le groupe AOD, la sévérité des hémorragies ne différait pas significativement entre les deux groupes. D'après les méta-analyses précédemment citées, la sévérité des hémorragies ne diffère pas entre les deux types d'anticoagulants et on retrouve même moins de décès dans le groupe AOD du fait d'une apparente protection contre les AVC hémorragiques, souvent fatals. (9) Les différences observées entre la littérature et notre étude ont trait aux sites des hémorragies retrouvés : contrairement à ce qu'on retrouve dans la littérature, les hémorragies intracrâniennes étaient plus fréquentes dans le groupe AOD. Cependant, la petite taille de notre collectif rend sa représentativité incertaine à ce sujet.

Une étude reprenant les données de ROCKET retrouve comme dans notre étude une durée d'hospitalisation plus longue dans le groupe AVK. (32) Bien que cela ne soit pas significatif, ceci peut être lié au fait que les patients du groupe AVK sont en moins bon état général et nécessitent une prise en charge plus complexe, ou que les hémorragies sous AOD sont moins graves ou encore que le traitement de l'hémorragie dans ce groupe soit moins complexe. En effet, malgré l'existence d'un antidote, l'effet anticoagulant de certains des AVK dure plus longtemps que ceux des AOD.

Le médicament anticoagulant a été repris à la sortie dans 72% des cas du groupe AVK alors que dans le groupe AOD, 50% des patients ont eu un arrêt du médicament ou un passage à un traitement par AVK. Les AVK paraissent donc préférés aux AOD chez un patient à risque de saigner. En effet, un antécédent de saignement est reconnu comme facteur de risque d'hémorragie.(26) Peut-être doit-on voir là en partie une réaction de prudence, portant les prescripteurs à recourir à des médicaments plus anciens, plus faciles à monitorer et pour lesquels un antidote validé est disponible. Des études restent à faire comparant le rapport bénéfice/risque des AOD et des AVK chez des patients ayant eu un accident hémorragique mais chez qui on estime devoir reprendre une anticoagulation.

### **INR, Monitoring et coûts**

Dans notre étude, 18% des INR du groupe AVK mesurés à l'admission des patients étaient infra-thérapeutique, alors que 56% étaient supra-thérapeutiques. Pour des patients avec fibrillation auriculaire sous anticoagulation, le temps passé en intervalle thérapeutique (*time in therapeutic range*, TTR) est de 50% seulement dans la plupart des études, ce qui soulève la question de l'efficacité réelle de

l'anticoagulation.(33) En effet, d'après une analyse ultérieure du RCT ACTIVE W comparant les AVK avec le clopidogrel plus aspirine dans la prévention des événements cardiovasculaire chez des patients avec FA, un TTR de moins de 60% n'apporterait pas de bénéfice de l'AVK par rapport à une thérapie par antiagrégant, à moindre risque de saignements majeurs.(34) Différents facteurs influencent le TTR, comme l'utilisation préalable d'anticoagulant oraux, le type d'AVK utilisé, les compétences cognitives ainsi que l'utilisation concomitante d'autres médicaments comme l'amiodarone ou l'insuline. (35) Malgré une efficacité limitée quant au maintien d'une anticoagulation dans les cibles, les dosages réguliers de l'INR permettent une adaptation du traitement et ainsi apporte une sécurité supplémentaire tout en favorisant probablement aussi la compliance. Néanmoins, une anticoagulation par AOD pourrait être plus adaptée pour les patients qui ont de la peine à rester dans l'intervalle thérapeutique d'INR.(9)

Le faible pourcentage des patients se trouvant dans l'intervalle thérapeutique soulève la question du monitoring de l'anticoagulation. Afin d'en améliorer l'efficacité, des appareils de self-monitoring ont été développés permettant aux patients de contrôler eux même leur INR et de modifier les doses d'AVK selon un schéma prédéfini. Ces méthodes de self-monitoring et de self-management procurent une amélioration de la qualité et de la sécurité de l'anticoagulation, en réduisant le nombre d'hémorragies majeures, le nombre d'événements thromboemboliques ainsi que la mortalité toutes causes confondues. Cependant, le self-monitoring et le self-management ne sont réalisables que chez environ 50% des patients concernés par l'anticoagulation. (36) Ces contrôles d'INR impliquent des coûts, qui contrebalancent le faible prix unitaire des AVK.

De nouvelles recommandations proposent aussi de mesurer le suivi des AOD en cas de suspicion de surdosage, d'événements hémorragique ou thrombotique pendant le traitement anticoagulant ainsi que chez les patients avec insuffisance rénale aiguë ou encore ceux nécessitant une chirurgie urgente. Les tests de la crase « classique » comme l'aPTT, le TP et l'INR peuvent être faits et donnent une idée globale sur la présence ou non d'une anticoagulation, mais ne donnent pas d'idée de la profondeur de celle-ci et ne peuvent pas être utilisé pour adapter la posologie. Il existe des tests spécifiques aux différents AOD comme l'anti-Xa pour le rivaroxaban et un anti-Xa différent pour l'apixaban, reflétant assez directement les concentrations de ces médicaments respectifs. Celles-ci peuvent être comparées aux concentrations mesurées dans les essais cliniques mais par manque d'études à ce sujet, elles ne peuvent pas encore servir à adapter les posologies des médicaments comme cela devrait être possible pour le dabigatran.(20) (37)

D'après des analyses économiques selon différents modèles (*Markov decision-analysis* et *discrete event simulations*) se basant sur les RCT comme ROCKET et autres, les rapports coûts-efficacité des AOD sont considérés comme favorables malgré des coûts 20 fois supérieurs à l'unité, de par l'augmentation de l'espérance de vie en bonne santé, la diminution des événements thromboemboliques et des hémorragies ainsi que l'absence de coûts liés au monitoring. (38)(39) Cependant, d'après d'autres analyses sur le même type de modèles, le rapport coût/efficacité des AOD dépend de la situation, par exemple celui du dabigatran n'est pas favorable comparé à celui des AVK chez des patients avec des INR stables et bien contrôlés. (40) Le rapport coûts-efficacité reste à réévaluer si un monitoring pour les AOD s'avère lui aussi nécessaire chez une partie des patients.

### **Antidote**

Dans notre étude, l'utilisation d'un antidote est significativement supérieure dans le groupe AVK. Jusqu'à récemment, l'absence d'antidote disponible pour réverser l'effet des AOD était un point faible de ces médicaments. La recherche à ce sujet s'est développée ces dernières années et après avoir été évalué au niveau de sa sécurité et de son efficacité, un antidote pour la dabigatran a été approuvé par la FDA et mis sur le marché en octobre 2015, dès 2016 en Suisse. D'autres antidotes font l'objet d'essais cliniques en phase III comme l'andexanet pour les inhibiteurs du facteur Xa ainsi que le ciraparantag pour les inhibiteurs du facteurs IIa, Xa et de toutes les héparines. (41)(42).

### **Toxicité**

Notre étude n'a pas rencontré de cas d'intoxication avec des doses grossièrement exagérée. Les données sur les overdoses et la toxicité des AOD sont d'ailleurs limitées. Selon le fabricant, le rivaroxaban attendrait un effet plafond à partir de 50-60 mg. Au-dessus de cette dose, de par une saturation des sites de liaisons sur le facteur Xa, il n'y aurait plus d'augmentation de l'effet anticoagulant. Cet effet plafond, que l'on ne retrouve pas avec les autres AOD ni avec les AVK, apporterait une sécurité supplémentaire à l'utilisation du rivaroxaban, comme le montre cette étude américaine rétrospective ayant rapporté les cas d'intoxication aux

AOD déclarés dans 8 centres régionaux. Des saignements ou des hématomes n'ont été observés que dans 7% des cas. Ni la dose ingérée, ni la perturbation des tests de la coagulation n'étaient corrélées au risque de saignements, d'ailleurs les tests de coagulation étaient normaux chez la plupart des patients.(43)

## Conclusion

La fréquence relative des accidents hémorragiques sous AOD comparativement aux AVK, mise en rapport avec les statistiques de consommations de ces deux groupes d'anticoagulants, va dans le sens d'une confirmation que l'utilisation des AOD est plus sûre que celle d'AVK, comme rapporté dans les essais cliniques comparatifs. On note cependant que la prescription d'AVK concerne des patients en moins bon état général et donc plus à risque de saignements, ce qui peut accentuer la différence d'incidence des accidents hémorragiques. La surreprésentation des AOD dans les données de pharmacovigilance tient probablement à un biais d'annonce.

Si une partie de la meilleure tolérance des AOD paraît explicable par une tendance à la prescription de ces médicaments à une population plus jeune et moins à risque de saignements, ceci est clairement dû au respect des contraindications et à la prudence des médecins en regard des personnes âgées et polymorbides. Si la prudence reste certes nécessaire en présence d'un patient à risque de saignement (c'est-à-dire âgé, avec insuffisance rénale ou hépatique, polymédication, antécédents de saignements gastro-intestinaux...), il n'est pas certain que la présence de ces facteurs de risque doive vraiment retenir le médecin de recourir aux AOD, qui correctement utilisés pourraient se révéler plus sûrs que les AVK également dans ce contexte.

Malgré plus de 60 ans d'utilisation, une anticoagulation adéquate par AVK (c.à.d. dans l'intervalle thérapeutique) reste toujours difficile à atteindre. La sécurité supplémentaire apportée par la mesure régulière de l'INR est donc toute relative. La question du monitoring des AOD chez certaines catégories de patients reste ouverte, et pourrait particulièrement concerner l'utilisation de ces anticoagulants chez les patients à risque.

## Remerciements

Valérie Combet, coordinatrice de Projet, Département Business Development de l'OFAC

Samuel Enderli, MA, Communication Manager d'Interpharma

Dr Thierry Buclin et Dr Françoise Livio pour leur disponibilité, leurs conseils et leur soutien.

Dr Robert Münger pour la relecture et les corrections avisées.

## Bibliographie

1. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
2. Jolivot P-A, Hindlet P, Pichereau C, Fernandez C, Maury E, Guidet B, et al. A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit Care* . 2014;18(6): 643-60. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422001/>
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
4. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sørensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish Population-based cohort. *J Intern Med*.1997;242(6):497-502.
5. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2004;126(6):1938-45.
6. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood*. 2007;109(6):2419-23.
7. Connolly SJ, Eikelboom J, O'Donnell M, Pogue J, Yusuf S. Challenges of Establishing New Antithrombotic Therapies in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2007;116(4):449-55.
8. 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. *Thromb Res.*;136(4):732-8.
9. 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* 2014;383(9921):955-62.
10. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*.2012;110(3):453-60.
11. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Gonçalves N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc*.2015;101(15):1204-11.
12. European public assessment report: Xarelto, INN-rivaroxaban - WC500057108.pdf. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
14. 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(28):1864-72.

15. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in «real-world» patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(22):2264-73.
16. 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(21):2363-72.
17. Abe J, Umetsu R, Kato Y, Ueda N, Nakayama Y, Suzuki Y, et al. Evaluation of Dabigatran- and Warfarin-Associated Hemorrhagic Events Using the FDA-Adverse Event Reporting System Database Stratified by Age. *Int J Med Sci.* 2015;12(4):312-21.
18. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh E-Y, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2271-81.
19. Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ.* 2014;349:g4670.
20. Tamigniau A, Douxfils J, Nicolas JB, Devalet B, Larock AS, Spinewine A, Dincq AS, Lessire S, Gourdin M, Watelet JB, Mathieux V, Chatelain C, Dogné JM, Chatelain B, Mullier F .Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ? *Rev Med Suisse.* 2014;10(416):326-33 Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2014/RMS-N-416/Pourquoi-quand-et-comment-doser-les-nouveaux-anticoagulants-oraux>
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
22. critère OMS imputabilité. Disponible sur:[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/3imputabiliteoms.pdf)
23. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of Adverse Drug Reactions. *Hosp Pharm.* 1992 Jun;27(6):538.
24. Swissmedic Vigilance-News Edition 13 – Décembre 2014 - Swissmedic -Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02582/index.html?lang=fr>
25. Méan M, Aujesky D. Maladie thromboembolique veineuse chez la personne âgée. *Rev Med Suisse.* 2009;5(223):2142-6. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2009/RMS-223/Maladie-thromboembolique-veineuse-chez-la-personne-agee#rb11>
26. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest.* 2001;119(1\_suppl):22S - 38S.
27. Turagam MK, Velagapudi P, Flaker GC. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1431-44.
28. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
29. 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*. 8 juill 2014;130(2):138-46.
30. Skov J, Bladbjerg E-M, Sidelmann J, Vamosi M, Jespersen J. Plenty of pills: polypharmacy prevails in patients of a Danish anticoagulant clinic. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(11):1169-74.
  31. 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(4):352-60.
  32. Piccini JP, Garg J, Patel MR, Lokhnygina Y, Goodman SG, Becker RC, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1873-80.
  33. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2009;15(3):244-52.
  34. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
  35. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB, et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):277-83.
  36. Garcia-Alamino JM, Ward AM, Alonso-Coello P, Perera R, Bankhead C, Fitzmaurice D, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(4):CD003839.
  37. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-8.
  38. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*. 2011;343:d6333.
  39. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cost-Effectiveness Analysis. *Clin Drug Investig*. 2013;34(1):9-17.
  40. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Malone DC. Cost-Effectiveness of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 1 juin 2013;44(6):1676-81.
  41. Vigilance-News Edition 16 - Swissmedic - 2016 Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/03388/index.html?lang=fr>
  42. Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
  43. Spiller HA, Mowry JB, Aleguas A Jr, Griffith JR, Goetz R, Ryan ML, Bangh S, Klein-Schwartz W, Schaeffer S, Casavant MJ. An Observational Study of the Factor Xa Inhibitors Rivaroxaban and Apixaban as Reported to Eight Poison Centers *Ann Emerg Med*. 2016;67(2):189-95.

44. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51.
45. Pottegård A, Meegaard PM, Holck LHV, Christensen R dePont, Madsen H, Hallas J. Concurrent use of tramadol and oral vitamin K antagonists and the risk of excessive anticoagulation: a register-based nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;69(3):641-6.
46. Pottegård A, dePont Christensen R, Wang SV, Gagne JJ, Larsen TB, Hallas J. Pharmacoepidemiological assessment of drug interactions with vitamin K antagonists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(11):1160-7.
47. Chan TY. Adverse interactions between warfarin and nonsteroidal antiinflammatory drugs: mechanisms, clinical significance, and avoidance. *Ann Pharmacother.* 1995;29(12):1274-83.