



HAL
open science

Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ?

C. Hoffmann, C. Leven, R. Le Mao, C. de Moreuil, K. Lacut

► To cite this version:

C. Hoffmann, C. Leven, R. Le Mao, C. de Moreuil, K. Lacut. Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ?. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.598 - 606. 10.1016/j.revmed.2020.05.026 . hal-03491209

HAL Id: hal-03491209

<https://hal.science/hal-03491209>

Submitted on 23 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre
chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des
accidents hémorragiques ?**

**Direct oral anticoagulants: in which indications? Which one to prescribe? For or against their
use in frail patients and in atypical cases? Which monitoring and management haemorrhage
complications?**

C. Hoffmann ^{a b*}, C. Leven ^{a c}, R. Le Mao ^{a b}, C. De Moreuil ^{a b}, K. Lacut ^{a b}

^a GETBO EA 3878, CHRU Cavale Blanche, Brest, France.

^b Département de Médecine Interne, Vasculaire et Pneumologie, CHRU Cavale Blanche, Brest,
France.

^c Département de Biochimie Pharmaco-Toxicologie, CHRU Cavale Blanche, Brest, France.

***Correspondance**

C. Hoffmann, Département de Médecine Interne, Vasculaire et Pneumologie, CHRU Cavale
Blanche, Brest, France.

Courriel : clement.hoffmann@chu-brest.fr ; tel. 06.27.05.70.17

Mots clés

Key words

1 1. Introduction

2 Depuis leur apparition il y a une dizaine d'années en France, l'utilisation des Anticoagulants Oraux
3 Directs (AOD) a explosé. Leur efficacité de plus en plus validée, leur tolérance et leur praticité
4 d'administration leur ont rapidement valu une place en première intention dans la prévention du
5 risque d'accident ischémique cérébral dans le cadre de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV)
6 [1,2], et dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) [3].

7 Si ces molécules ont été largement étudiées sur des populations adultes sans insuffisance rénale, il
8 reste néanmoins quelques questions non encore résolues, concernant leur efficacité et sécurité chez
9 des patients fragiles, ou dans des situations particulières, faute de données cliniques disponibles.

10

11 2. Généralités

12 Les AOD regroupent un inhibiteur de la thrombine - ou facteur II - (dabigatran), et quatre
13 inhibiteurs du facteur Xa, les -xabans (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, betrixaban). Le betrixaban
14 n'est actuellement pas commercialisé en Europe, ni l'edoxaban en France.

15 Le mode d'action des AOD repose sur une inhibition directe des facteurs Xa ou IIa, contrairement à
16 celui des héparines, qui consiste en une inhibition indirecte via une augmentation de l'activité de
17 l'antithrombine. Leur action est rapide (1 à 3 h), leur demi-vie d'élimination courte (9 à 17 h), et
18 leur index thérapeutique plus large que les anti-vitamine K (AVK), et par conséquent leur utilisation
19 ne nécessite pas de surveillance de l'activité anticoagulante. Leur élimination est rénale et
20 hépatique.

21 Tous les AOD sont des substrats de la glycoprotéine P, et les -xabans du cytochrome P450 3A4. Il
22 existe donc un risque d'interaction médicamenteuse avec les molécules partageant ces voies
23 métaboliques, bien qu'il soit nettement moindre qu'avec les AVK. Le tableau 1 rapporte les
24 principales molécules sources d'interactions médicamenteuses avec les AOD.

25

26 3. Indications validées avec une Autorisation de Mise sur le Marché en France

27 Les indications actuelles des AOD en France comprennent : la prévention de la MVTE en chirurgie
28 orthopédique majeure programmée, le traitement curatif de la MVTE, et la prévention des accidents
29 vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et embolies systémiques dans un contexte de fibrillation
30 atriale non valvulaire. Le tableau 2 résume les posologies des différents AOD en fonction de leurs
31 indications.

32

33 3.1. Prévention de la MVTE en chirurgie orthopédique

34 Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont recommandés en France en prévention de la MVTE
35 pour les chirurgies programmées de prothèses de hanche et de genou [4]. En effet, le dabigatran
36 s'est révélé non inférieur aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM) concernant l'efficacité,
37 sans différence en terme d'hémorragies majeures [5-7]. Le rivaroxaban est supérieur en termes
38 d'efficacité, avec néanmoins une tendance non significative à l'augmentation du risque
39 hémorragique [8-11]. L'apixaban est, quant à lui, supérieur en termes d'efficacité, sans différence
40 d'incidence d'hémorragies [12-14].

41

42

43 Les données des essais EINSTEIN-DVT et -PE [15,16], et AMPLIFY [17] ont permis au
44 rivaroxaban et à l'apixaban d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché en France dans la prise
45 en charge initiale et au long cours des thromboses veineuses et embolies pulmonaires hors contexte
46 de néoplasie ou de syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL). En effet, les AOD sont au
47 moins aussi efficaces que les AVK dans la prévention des récurrences thrombo-emboliques, et sont
48 associés à une réduction de 39 % et 66 %, respectivement, du risque d'hémorragies graves et
49 d'hémorragies cérébrales [18-21].

50 Les schémas recommandés reposent sur une administration de la molécule d'emblée, ne nécessitant
51 pas de traitement héparinique préalable, sont les suivants :

52 - Pour le rivaroxaban : une phase initiale intensive de 21 jours, suivie d'une phase d'entretien de
53 durée variable. La durée de la phase initiale repose sur des données clinico-radiologiques suggérant
54 qu'une meilleure régression du thrombus en imagerie dans les trois premières semaines d'une
55 thrombose veineuse profonde serait corrélée à de plus faibles taux de récurrence et d'embolie
56 pulmonaire [22].

57 - Pour l'apixaban : une phase initiale intensive de 7 jours suivie d'une phase d'entretien de durée
58 variable. La durée de la phase initiale se base ici sur un argument pharmacocinétique, correspondant
59 à la durée médiane d'administration d'une HBPM selon le schéma associant HBPM et AVK.

60 Passés les 6 premiers mois d'anticoagulation, l'éventuelle poursuite du traitement dépend du risque
61 de récurrence. Pour les patients à haut risque de récurrence, un traitement non limité par AOD pleine
62 dose doit être envisagé, tandis que chez les patients à risque modéré de récurrence (après un premier
63 épisode de MVTE non provoqué, et en cas de score HERDOO2 \geq 2 chez la femme [23]), le
64 traitement par AOD peut être soit suspendu, soit poursuivi, à pleine ou demi-dose. Les essais
65 EINSTEIN-CHOICE et AMPLIFY-EXT ont démontré la supériorité du rivaroxaban à pleine et
66 demi-doses versus aspirine, et de l'apixaban à pleine et demi-doses versus placebo, dans la
67 prévention du risque de récurrence thrombo-embolique (réduction du risque relatif de récurrence de 65 et
68 80 %, respectivement), sans différence en termes de risque hémorragique, chez les patients à risque
69 modéré de récurrence [24,25].

70 Concernant les MVTE à haut risque de récurrence après une phase initiale de 6 mois
71 d'anticoagulation, l'étude RENOVE (NCT03285438) comparant une dose réduite d'AOD
72 (rivaroxaban 10 mg par jour ou apixaban 2,5 mg deux fois par jour) à une dose pleine (rivaroxaban
73 20 mg par jour ou apixaban 5 mg deux fois par jour), est en cours.

74 En l'absence d'extension au réseau veineux profond, le traitement des thromboses veineuses
75 superficielles s'il est indiqué repose sur le fondaparinux à doses préventives, et les AOD ne sont pas
76 validés à ce jour [3].

77

78

79 3.3. Prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques dans la fibrillation atriale

80 Les AOD se sont montrés non inférieurs, voire supérieurs à la warfarine dans la prévention
81 thrombo-embolique en cas de FANV, avec un risque hémorragique moindre. Une méta-analyse des
82 4 essais randomisés évaluant les AOD dans cette indication retrouvait une diminution du risque
83 d'AVC et d'embolies systémiques sous AOD à dose pleine versus warfarine (RR : 0,81, IC95 %
84 [0,73-0,91]), sans différence significative en termes d'hémorragies majeures (RR : 0,86, IC95 %
85 [0,73-1,00]) [26]. À doses réduites, l'efficacité des AOD était moindre qu'avec la warfarine, avec
86 néanmoins une diminution des complications hémorragiques. L'European Society of Cardiology
87 (ESC), dans une mise à jour de 2019, recommande leur utilisation, en l'absence de contre-
88 indication, de préférence aux AVK, dans la prévention du risque d'AVC ischémique et d'embolies
89 systémiques quand un traitement anticoagulant est indiqué (CHA2DS2-VASc à 2 voire 1 chez
90 l'homme et à 3 voire 2 chez la femme, cf. tableau 3) [1].

91

92 **4. Nouvelles indications**

93 4.1. Thromboses associées au cancer

94 L'association entre MVTE et cancer est bien connue. Environ 19 % des événements
95 thromboemboliques veineux seraient associés à un cancer [27], et près d'un quart des patients
96 atteints de cancers auront une MVTE. Actuellement, en cas de néoplasie active (en cours de
97 traitement, après un traitement non curatif, ou encore en cas d'échec d'un traitement curatif
98 antérieur [28]), le traitement de la MVTE repose sur l'administration d'une HBPM sans relais par
99 AVK pendant les 6 premiers mois de traitement.

100 Initialement, les données sur l'utilisation des AOD dans ce cadre reposaient sur des analyses de
101 sous-groupes des quelques patients atteints de cancers inclus dans les essais de phase 3. En 2018,
102 deux essais ont été publiés, comparant des AOD à une HBPM. Hokusai-cancer et Select D ont
103 permis de montrer la non-infériorité de l'edoxaban et du rivaroxaban, respectivement, par rapport à

104 la daltéparine, en termes de récurrence de MVTE [29,30]. Néanmoins le risque d'hémorragies
105 digestives et urinaires était significativement augmenté dans les bras AOD. Plus récemment, les
106 résultats de l'essai ADAM-VTE ont montré que l'apixaban était aussi sûr que la daltéparine, sans
107 différence significative en termes de récurrences thrombotiques, bien que la faible prévalence des
108 cancers digestifs parmi les patients sélectionnés (4 %) et le caractère auto-déclaré des événements
109 hémorragiques imposent une certaine prudence dans l'interprétation de ces résultats [31]. Si Select
110 D et ADAM-VTE sont des études pilotes de faible puissance, deux essais randomisés actuellement
111 en cours cherchent à confirmer l'efficacité de l'apixaban dans le traitement de la MVTE associée au
112 cancer. CARAVAGGIO (NCT03045406) compare l'apixaban (10 mg deux fois par jour pendant 7
113 jours puis 5 mg deux fois par jour) versus daltéparine (200 Unités/kg/jour pendant un mois puis 150
114 Unités/kg/jour) dans le traitement de la phase aiguë, et API-CAT (NCT03692065) compare
115 l'apixaban à dose pleine (5 mg deux fois par jour) versus demi-dose (2,5 mg deux fois par jour)
116 après les six premiers mois de traitement. Le tableau 4 résume les principales caractéristiques et
117 résultats de ces essais.

118 En 2018, la Société de Pneumologie de Langue Française a réservé la prescription d'un AOD plutôt
119 qu'un AVK, pendant les six premiers mois de traitement de la MVTE, uniquement aux cas
120 d'intolérance aux HBPM et de faible risque hémorragique, exception faite des cancers urologiques
121 et digestifs. À l'issue de ces six mois, les HBPM, si mal acceptées ou mal tolérées, pourraient être
122 remplacées par un AOD ou un AVK [3].

123 Une prophylaxie primaire de la MVTE en cas de cancer doit s'envisager en fonction des risques
124 thrombotique et hémorragique. Si les AOD ne sont pas encore recommandés dans ce cadre, des
125 données récentes pourraient faire évoluer les pratiques. En effet, l'essai AVERT a testé l'efficacité
126 de l'apixaban à 2,5 mg deux fois par jour en prévention primaire de la MVTE, versus placebo, chez
127 des patients atteints de cancers, considérés à risque thrombotique intermédiaire à haut (défini par un
128 score de Khorana ≥ 2 , tableau 5) et débutant une chimiothérapie [32]. Les auteurs retrouvaient une
129 efficacité supérieure de l'apixaban en termes d'événements thrombo-emboliques (hazard ratio :

130 0,41), associée à une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure (hazard ratio :
131 1,89). L'essai CASSINI, quant à lui, comparant le rivaroxaban à 10 mg par jour versus placebo dans
132 cette même indication, n'a pas permis d'en démontrer l'efficacité [33]. Ces études, proposant un
133 suivi de 180 jours, sont critiquables en plusieurs points. L'utilisation d'un score de Khorana ≥ 2 ,
134 incluant donc des patients à risque thrombotique intermédiaire, visant à recruter un nombre plus
135 important de patients, a conduit à une sous-représentation relative des sujets à haut risque
136 thrombotique, pourtant les plus susceptibles de bénéficier d'une thromboprophylaxie. De plus
137 l'utilisation du score de Khorana est discutée, sa fiabilité dans l'estimation du risque thrombotique
138 étant variable, notamment selon le type de cancer [34].

139 Enfin, en cas d'utilisation d'un AOD dans un contexte néoplasique, une vigilance particulière est
140 nécessaire concernant les interactions avec les différentes chimiothérapies, encore mal connues.

141

142 4.2. Prévention des évènements athérombotiques

143 Les premiers essais ayant testé les AOD à la suite d'un syndrome coronarien aigu, en association à
144 une double anti-agrégation plaquettaire, concernant le dabigatran et l'apixaban utilisés à dose
145 pleine, ont été décevants, avec un taux d'hémorragies élevé. Plus tard, l'étude ATLAS a démontré la
146 supériorité d'une dose réduite de rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) versus placebo, en
147 association à une double anti-agrégation plaquettaire, dans la prévention du risque de décès de
148 cause cardiovasculaire, par infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, dans l'année
149 suivant un syndrome coronarien aigu [35]. Ce bénéfice se faisait au prix d'une augmentation des
150 hémorragies majeures et intracrâniennes, mais sans augmentation du taux d'hémorragies fatales.

151 Enfin, l'étude COMPASS a comparé le rivaroxaban seul à 5 mg deux fois par jour, l'association
152 aspirine 100 mg par jour au rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour, et l'aspirine seule à 100 mg par
153 jour, dans la prévention du risque de décès de cause cardio-vasculaire chez des patients présentant
154 une maladie coronarienne stable et/ou une maladie artérielle périphérique (carotidienne ou des
155 membres inférieurs) [36]. L'essai a été arrêté prématurément en raison d'une plus grande efficacité

156 de l'association aspirine et rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour. Cependant, une augmentation
157 significative des hémorragies majeures était observée dans ce groupe (3,1 % vs 1,9 % dans le
158 groupe aspirine seule).

159 Ces résultats ont conduit l'Agence Européenne des Médicaments à autoriser la molécule dans la
160 prévention des évènements athérombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), et pour
161 les patients atteints d'une maladie coronarienne ou artérielle périphérique stable et considérés à haut
162 risque d'évènement ischémique. En France, le remboursement du rivaroxaban dans ces indications
163 n'a cependant pas été accordé par la Haute Autorité de Santé.

164

165 **5. Non indications**

166 5.1. Prévention de la MVTE en médecine

167 Les essais APEX, MAGELLAN et ADOPT ont testé respectivement le betrixaban, le rivaroxaban et
168 l'apixaban dans la prévention de la MVTE en cas de pathologie aiguë hors contexte chirurgical,
169 versus énoxaparine. Les résultats ont été décevants, avec un plus haut risque hémorragique pour les
170 AOD.

171

172 5.2. Fibrillation atriale dans un contexte de pathologie valvulaire

173 Les patients présentant une fibrillation atriale dans un contexte de sténose mitrale modérée à sévère
174 ou de valve mécanique ayant été exclus des essais testant les AOD, ceux-ci n'ont pas d'indication
175 dans cette population. Par ailleurs, l'étude Re-ALIGN, évaluant spécifiquement le dabigatran versus
176 warfarine chez les patients porteurs de valves mécaniques, a dû être arrêtée prématurément pour
177 excès de complications thrombotiques et hémorragiques sous dabigatran [37].

178 Exceptions faites de ces cas de figure, les AOD auraient une efficacité et une sécurité équivalentes
179 en cas de fibrillation atriale, avec ou sans pathologie valvulaire sous-jacente [38].

180

181 5.3. SAPL

182 La description de SAPL catastrophiques faisant suite au relai AVK/AOD, et l'échec de l'essai
183 TRAPS (arrêté précocement devant un excès d'évènements thrombotiques dans le bras
184 rivaroxaban), n'ont pas permis de valider l'utilisation des AOD dans le SAPL, en particulier en cas
185 de sérologie triplement positive. De plus l'essai RAPS, comparant l'intensité d'anticoagulation sous
186 rivaroxaban versus warfarine chez des patients atteints d'un SAPL veineux, basée sur des tests
187 biologiques (génération de thrombine), a eu peu d'impact en pratique clinique. L'étude en cours
188 ASTRO-APS (NCT02295475), testant l'efficacité de l'apixaban en prévention secondaire de la
189 thrombose en cas de SAPL, versus warfarine, devrait fournir plus d'informations. A l'heure actuelle
190 néanmoins, il n'est pas conseillé d'utiliser un AOD dans cette pathologie [39].

191

192 **6. Populations particulières**

193 6.1. Grossesse et allaitement

194 Bien qu'actuellement aucun effet fœtotoxique n'ait été rapporté, dans la mesure où les AOD
195 peuvent traverser la barrière hémato-placentaire et passer dans le lait maternel, ils sont contre-
196 indiqués chez la femme enceinte et en cas d'allaitement. La découverte d'une grossesse chez une
197 patiente traitée par AOD nécessite donc un relais pour une héparine de bas poids moléculaire, ainsi
198 qu'une déclaration à la pharmacovigilance et au centre de référence sur les agents tératogènes.

199

200 6.2. Enfants

201 Les enfants ayant été exclus des principales études validant les AOD, aucune donnée n'était
202 disponible sur la sécurité de leur utilisation dans cette population. Les AOD sont donc actuellement
203 contre-indiqués chez les patients de moins de 18 ans. Récemment les auteurs de l'essai de phase III
204 EINSTEIN-Junior, comparant le rivaroxaban à doses adaptées au poids et à l'âge au traitement de
205 référence dans la prise en charge de la MVTE en phase aiguë chez l'enfant, ont rapporté au dernier
206 congrès de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) une efficacité supérieure
207 du bras rivaroxaban concernant les récurrences thromboemboliques, sans différence significative en

208 termes de complications hémorragiques majeures [40]. Ces résultats devraient être publiés
209 prochainement.

210

211 6.3. Personnes âgées

212 Le patient âgé fait partie des sujets considérés comme fragiles. En effet, il est exposé au risque de
213 déclin cognitif, de chute, et de polymédication. Par ailleurs, les modifications de la répartition des
214 masses et l'altération de la fonction rénale impliquent des modifications pharmacocinétiques et
215 pharmacodynamiques. Pour ces raisons, il s'agit d'une population à risque hémorragique élevé.
216 Parallèlement, les risques de fibrillation atriale, d'embolisation cérébrale ou systémique, et de
217 MVTE, augmentent avec l'âge. Si cette population n'a pas été étudiée spécifiquement pour la
218 validation de l'utilisation des AOD, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans était suffisant pour
219 permettre d'évaluer leur sécurité et leur efficacité avec des méta-analyses [41,42]. Ceci a permis de
220 démontrer une efficacité au moins équivalente des AOD versus AVK, un risque hémorragique
221 équivalent pour le rivaroxaban, et un plus faible risque hémorragique pour l'apixaban. Seul le
222 dabigatran à 150 mg par jour serait associé à un taux plus important d'hémorragies gastro-
223 intestinales. Dans la MVTE, les patients âgés tireraient plus de bénéfices avec un traitement par
224 AOD qu'avec un traitement par AVK [43]. L'utilisation des AOD est donc possible chez le sujet de
225 plus de 75 ans, avec une surveillance accrue de la fonction rénale, et une éventuelle adaptation de
226 dose avec l'âge pour le dabigatran et l'apixaban dans le cadre de la FANV. Il faut néanmoins
227 rappeler que les patients inclus dans les principaux essais ayant validé les AOD étaient relativement
228 bien portants, présentaient peu de comorbidités et de fait les résultats de ces études sont
229 difficilement extrapolables à l'ensemble des patients de plus de 75 ans.

230

231 6.4. Poids extrêmes

232 Les poids extrêmes sont sous-représentés dans les principaux essais randomisés. Ils posent un
233 problème de variations, non linéaires en fonction du poids, du volume de distribution et de la
234 clairance des différents AOD, susceptibles de modifier leur efficacité et leurs effets indésirables.

235 Dans le cas des petits poids, le sur-risque hémorragique est particulièrement mal connu, mais
236 semble exister pour le dabigatran, alors qu'il n'a pas été retrouvé pour le rivaroxaban, l'apixaban, et
237 l'edoxaban. L'efficacité reste comparable pour tous les AOD à celle observée pour les poids
238 supérieurs à 60 kg [44,45]. Une adaptation de dose est prévue dans le cadre de la FANV pour
239 l'apixaban, à 2,5 g deux fois par jour, en cas de poids inférieur à 60 kg et de présence d'un autre
240 facteur de risque hémorragique. Pour cette catégorie de patients, une surveillance clinique accrue
241 est justifiée.

242 Quant aux poids élevés, les analyses de sous-groupes rapportent une efficacité et une sécurité
243 équivalentes. Néanmoins, le manque de données cliniques, et la présence d'arguments
244 pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en faveur d'une diminution des pics de concentrations
245 dans l'obésité morbide, ont amené l'ISTH à suggérer de ne pas utiliser les AOD en cas d'indice de
246 masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m², ou de poids supérieur à 120 kg [46]. Chez les patients
247 de cette catégorie se voyant malgré tout administrer un AOD, elle suggère par ailleurs une
248 surveillance biologique, qui pose un problème d'interprétation des résultats et d'implication
249 thérapeutique, en l'absence de seuil thérapeutique bien défini. De plus récentes données du Dresden
250 NOAC Registry rapportent cependant une sécurité et une efficacité non inférieures en cas d'IMC
251 élevé, y compris au-delà de 40 kg/m² [47]. En l'absence de données chez les patients ayant subi une
252 chirurgie bariatrique, il est pour l'instant déconseillé d'utiliser l'AOD dans cette situation. Un
253 traitement par AVK, avec une surveillance possible des INR, est à privilégier.

254

255 6.5. Insuffisants rénaux

256 L'insuffisance rénale est une pathologie fréquente, associée à la fois à une augmentation du taux
257 d'hémorragies majeures et fatales, et à une augmentation du risque thrombotique. De plus, les AOD

258 ont tous une élimination en partie rénale, la plus faible étant à 20 % environ pour l'apixaban, et la
259 plus importante autour de 80 % pour le dabigatran. Si l'insuffisance rénale sévère était un critère
260 d'exclusion dans les principaux essais, un petit nombre de patients avaient une insuffisance rénale
261 modérée (clairance entre 30 et 50 ml/min). Une adaptation de dose était prévue dans le cadre de la
262 FANV en cas d'insuffisance rénale, mais pas dans la prise en charge de la MVTE. L'analyse de ces
263 sous-groupes retrouvait une utilisation des AOD efficace et sûre. Dans la MVTE, il n'existait pas de
264 différence significative de risque de récurrence (RR : 0,71, IC 95 % [0,41 – 1,21]), ni de risque
265 d'hémorragies majeures (RR : 0,54, IC95 % [0,21 – 1,42]), chez les patients dont la clairance était
266 inférieure ou égale à 50 ml/min [43]. Dans la FANV, pour les patients dont la clairance était
267 inférieure à 50 ml/min, les risques d'AVC et d'embolies systémiques étaient moindres chez les
268 patients sous AOD versus warfarine (RR : 0,79, IC 95 % [0,66 – 0,94]), à l'instar du risque
269 d'hémorragie majeure (RR : 0,80, IC 95 % [0,70 – 0,91]) [48].

270 En cas de clairance inférieure à 30 ml/min, dans l'attente de données à venir, notamment avec
271 l'étude multicentrique française VERDICT (NCT01158053), il est déconseillé d'utiliser un AOD.
272 La clairance ayant été calculée dans ces essais selon Cockcroft et Gault, estimation prenant en
273 compte le poids et l'âge du patient, c'est cette méthode qu'il est recommandé d'utiliser.

274

275 6.6. Cirrhose

276 Les informations sur les AOD en cas de cirrhose sont issues d'études rétrospectives de faible
277 puissance et ne permettent pas de tirer des conclusions fiables, bien qu'elles suggèrent une
278 efficacité et une sûreté satisfaisante [49]. Les AOD ne sont donc pas recommandés en cas de
279 cirrhose sévère (stade C de Child et Pugh). Le dabigatran et l'apixaban pourraient être utilisés, avec
280 beaucoup de prudence, en cas de cirrhose modérée (stade B de Child et Pugh) en l'absence de
281 coagulopathie [50,51].

282

283

284 **7. Thromboses veineuse de siège inhabituel (TVSI)**

285 Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation des AOD dans les TVSI, les principales
286 reposant sur des études rétrospectives et des séries de cas. Néanmoins, une étude prospective de la
287 Mayo Thrombophilia Clinic Direct Oral Anticoagulants Registry, a comparé le taux de récurrences,
288 d'hémorragies majeures et cliniquement pertinentes, ainsi que la mortalité dans trois groupes : 36
289 patients atteints d'une TVSI et traités par AOD (rivaroxaban, apixaban), 23 patients atteints d'une
290 TVSI et traités par énoxaparine, et 352 patients atteints de MVTE de siège habituel et traités par
291 AOD (rivaroxaban, apixaban) [52]. Ces TVSI incluaient des thromboses veineuses portales,
292 mésentériques, spléniques, hépatiques, rénales, ovariennes et cérébrales. Les auteurs ne retrouvaient
293 pas de différence significative entre ces groupes concernant les taux de récurrences et d'hémorragies
294 majeures et cliniquement pertinentes. La mortalité était plus élevée dans le groupe TVSI sous AOD
295 par rapport au groupe MVTE de siège habituel sous AOD, mais n'était pas différente de celle du
296 groupe TVSI sous énoxaparine. Cette différence s'explique par un taux de cancer beaucoup plus
297 important dans les groupes TVSI.

298 Malgré le manque de données dû à une prévalence faible de ce type de thromboses, l'utilisation des
299 AOD semble donc envisageable. Il convient néanmoins de rappeler que chez ces patients la
300 prévalence d'insuffisance rénale ou hépatique est élevée, et qu'une surveillance rapprochée est
301 nécessaire.

302

303 7.1. Thromboses splanchniques

304 Il existe encore peu d'informations sur le traitement par AOD dans ce contexte. Il s'agit d'une
305 population souvent exposée à la fois au risque de thrombose et au risque hémorragique, en
306 particulier digestif (par rupture de varices œsophagiennes). Néanmoins, il semble que
307 l'anticoagulation curative d'une thrombose porte diminuerait paradoxalement le risque de
308 saignement par rupture de varice, probablement par diminution de la pression portale.

309 Les séries rétrospectives disponibles sur l'utilisation d'AOD dans les thromboses splanchiques
310 sont encourageantes. Seul un essai prospectif a comparé spécifiquement le rivaroxaban à la
311 warfarine chez 80 patients atteints de thromboses portales, et n'a pas retrouvé de différence en
312 termes de récurrences ou d'évènements hémorragiques [53]. Néanmoins, l'utilisation d'une posologie
313 inhabituelle de rivaroxaban, à 10 mg deux fois par jour, rend ces résultats difficiles à généraliser.

314

315 7.2. Thrombophlébite cérébrale

316 Actuellement, les AOD ne sont pas indiqués en cas de thrombophlébite cérébrale, en particulier à la
317 phase aiguë [54] Les séries rétrospectives disponibles sont plutôt rassurantes mais il s'agit d'études
318 observationnelles à haut risque de biais. Le premier essai prospectif évaluant les AOD dans cette
319 indication est l'étude pilote RE SPECT qui, sur un faible effectif (120 patients), compare le
320 dabigatran à la warfarine dans cette indication, a montré que le dabigatran à la dose de 150 mg deux
321 fois par jour était équivalent à la warfarine en termes d'efficacité et de tolérance [55].

322

323 7.3. Thrombose rénale

324 Les données sur l'utilisation des AOD en cas de thrombose de veine rénale sont très peu
325 nombreuses. Une surveillance accrue est indispensable pour ces patients, compte tenu de
326 l'association fréquente à un cancer, et/ou à une insuffisance rénale.

327

328 7.4. Thrombose gonadique

329 Il s'agit de thromboses rares, comprenant les thromboses de veines ovarienne ou testiculaire. Là
330 encore, l'association à un cancer est très fréquente. L'utilisation des AOD n'est évoquée que dans
331 quelques cas rapportés.

332

333

334 7.5. Thromboses veineuse profonde de membre supérieur (hors thrombose sur cathéter et cancer)

335 Aucun essai randomisé n'a étudié spécifiquement les thromboses veineuses profondes de membres
336 supérieurs. Les recommandations actuelles préconisent une prise en charge thérapeutique identique
337 à celle de la MVTE de siège habituel, y compris concernant l'utilisation des AOD [3].

338

339 **8. Surveillance**

340 Les AOD bénéficient d'un index thérapeutique plus large que les AVK, et ne nécessitent donc pas,
341 contrairement à ces derniers, de surveillance de l'activité anticoagulante. De plus ils ne posent pas
342 de problème de thrombopénie induite par l'héparine, et la surveillance plaquettaire n'est donc pas
343 indiquée. Seule la surveillance de la fonction rénale (avec calcul de la clairance selon Cockcroft et
344 Gault), à l'initiation puis annuellement, est recommandée.

345 Cependant dans certaines situations, et particulièrement en cas d'accidents hémorragiques, de
346 nécessité d'une chirurgie urgente et/ou chez un patient insuffisant rénal, ou de récurrence de MVTE
347 sous traitement [3], une évaluation de l'activité de l'anticoagulant peut être utile. Le bilan
348 d'hémostase standard, largement perturbé sous AOD, n'a alors un intérêt que très limité. Des tests
349 spécifiques sont disponibles, calibrés pour chaque AOD, basés sur l'activité anti-Xa pour le
350 rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, et sur le temps de thrombine dilué pour le dabigatran [56].
351 Ils permettent une estimation fiable des concentrations plasmatiques des différents AOD. À ce jour,
352 les intervalles de concentrations de référence basés sur des relations exposition-réponse restent à
353 établir pour les AOD, la concentration mesurée ne pouvant être reliée de façon univoque à une
354 quantité d'effet anticoagulant chez un patient. La mise en évidence d'une corrélation entre les
355 risques d'hémorragies et d'AVC et les concentrations de dabigatran dans l'essai RE-LY [57],
356 semble indiquer que l'établissement de seuils de concentration pourrait voir le jour à l'avenir.

357

358 **9. Accidents hémorragiques**

359 Les accidents hémorragiques représentent la principale complication des traitements anticoagulants,
360 et leur gestion a été bien codifiée par le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire) [58].

361 Il convient en premier lieu d'évaluer la gravité de l'hémorragie. Dans la mesure du possible, il est
362 nécessaire d'obtenir l'heure et la dose de la dernière prise d'anticoagulant, d'évaluer la fonction
363 rénale et d'effectuer un dosage spécifique de l'AOD. Un traitement symptomatique doit être
364 instauré en première intention (remplissage, hémostase, transfusion), en l'absence d'atteinte d'un
365 organe critique. Dans ce dernier cas, ou en cas d'inefficacité du geste hémostatique et d'activité
366 anti-Xa spécifique de l'AOD > 50ng/mL, une neutralisation de l'antithrombotique sera indiquée.

367 À l'heure actuelle, seul le dabigatran possède un antidote commercialisé en France, l'idarucizumab,
368 un anticorps monoclonal humanisé spécifique. Pour ce qui est des -xaban, l'andexanet alfa, un
369 antidote des anti-Xa directs et indirects, a récemment été approuvé par la Food and Drug
370 Administration, bien qu'il ne soit pas encore disponible en France. En l'absence d'antidote
371 spécifique disponible, l'administration de concentré de complexes prothrombiniques à 50 UI/kg, ou
372 de FEIBA à 30-50 UI/kg, est recommandée. En cas d'hémorragie massive sous dabigatran, une
373 hémodialyse peut être indiquée.

374

375 **10. Conclusion**

376 Depuis leur apparition, les AOD sont rapidement devenus un traitement de première intention dans
377 la prise en charge de la MVTE, de la FANV et en thromboprophylaxie dans les chirurgies
378 programmées de hanche et genou. Par ailleurs, de nouvelles indications ont récemment été validées,
379 comme le traitement de la MVTE associée au cancer et la prévention secondaire des événements
380 athérombotiques. Il reste néanmoins un certain nombre de situations où la place des AOD reste
381 à démontrer, qu'il s'agisse de populations particulières (patients fragiles, enfants, femmes enceintes,
382 etc.), de thromboses atypiques, ou encore des chirurgies non orthopédiques. Les données de « vraie
383 vie », issue de différents registres, tendent à confirmer l'efficacité et la sûreté des AOD, notamment
384 chez les sujets âgés, en cas d'insuffisance rénale modérée, ou encore d'obésité morbide [59,60].

385 Un certain nombre d'essais, en cours ou à venir, devrait permettre d'établir des recommandations
386 claires prochainement.

387 **Conflit d'intérêt** : aucun

388

389 **Références**

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;140:e125–e151.
3. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constans J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte – Version longue. *Rev Mal Respir* 2019;36:249–83.
4. Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2011;30:947–51.
5. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178–85.
6. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2007;370:949–56.

7. Ginsberg J, Davidson B, Comp P, Francis C, Friedman R, Huo M, et al. Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate vs North American Enoxaparin Regimen for Prevention of Venous Thromboembolism After Knee Arthroplasty Surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1–9.
8. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776–86.
9. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *The Lancet* 2009;373:1673–80.
10. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008;372:31–9.
11. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765–75.
12. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487–98.
13. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2010;375:807–15.
14. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594–604.
15. Buller HR, Lensing AWA, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the

treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein–DVT Dose-Ranging Study. *Blood* 2008;112:2242–7.

16. The EINSTEIN investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
17. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808.
18. Hulle T van der, Kooiman J, Exter PL den, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12:320–328.
19. Es N van, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968–75.
20. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernandez A-I, Vargas-Castrillon E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:627-39.
21. Vedovati MC, Becattini C, Germini F, Agnelli G. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants after pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:601–3.
22. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a Low-Molecular-Weight Heparin on Thrombus Regression and Recurrent Thromboembolism in Patients with Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:626–31.
23. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Can Med Assoc J* 2008;179:417–26.

24. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22.
25. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699–708.
26. 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. *The Lancet* 2014;383:955–62.
27. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2016;116:967–74.
28. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480–3.
29. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
30. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
31. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani AA, Tafur AJ, Gundabolu K, et al. Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Blood* 2018;132:421.
32. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711–9.

33. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720–8.
34. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, Shemmari SE, et al. A Predictive Score for Thrombosis Associated with Breast, Colorectal, Lung, or Ovarian Cancer: The Prospective COMPASS–Cancer-Associated Thrombosis Study. *The Oncologist* 2017;22:1222–31.
35. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
36. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30.
37. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206–14.
38. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1363–71.
39. Benhamou Y. Traitement du syndrome des antiphospholipides, place des anticoagulants oraux directs. *JMV-J Médecine Vasc* 2019;44:120–1.
40. Male C. Abstract LB 01.5. In: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2019 Congress. Melbourne, 2019.
41. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015;132:194–204.

42. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:857–64.
43. Geldhof V, Vandenbrielle C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J* 2014;12:21.
44. De Caterina R, Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clin Res Cardiol* 2017;106:565–72.
45. McCaughan GJB, Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Anticoagulation at the extremes of body weight: choices and dosing. *Expert Rev Hematol* 2018;11:817–28.
46. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1308–13.
47. Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care - Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol* 2018;262:85–91.
48. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:69–75.
49. Hoolwerf EW, Kraaijpoel N, Büller HR, van Es N. Direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Thromb Res* 2018;170:102–8.
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014;78.
51. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330–93.

52. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, et al. Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location. *Mayo Clin Proc* 2018;93:40–7.
53. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019;113:86–91.
54. Ferro JM, Bousser M-G, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J* 2017;2:195–221.
55. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2019;76:1457-65.
56. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1128–39.
57. 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;63:321–8.
58. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:391–9.
59. Monelli M, Molteni M, Cassetti G, Bagnara L, De Grazia V, Zingale L, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant use in the elderly: a prospective real-world study – data from the REGISTRY

of patients on Non-vitamin K oral Anticoagulants (REGINA). *Vasc Health Risk Manag* 2019;15:19–25.

60. Tromeur C, van der Pol L, Mairuhu A, Leroyer C, Couturaud F, Huisman M, et al. Novel Anticoagulant Treatment for Pulmonary Embolism with Direct Oral Anticoagulants Phase 3 Trials and Clinical Practice. *Semin Interv Radiol* 2018;35:83–91.

Molécule	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	Risque hémorragique augmenté [précaution d'emploi]		
Antiplaquettaires		Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]	Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]	Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]
Aspirine (≥1g par prise et/ou ≥3g/jour, ou ≥500mg par prise en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal)		Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Aspirine (≥500mg par prise et <3g/jour en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal, ou 50 à 375mg/jour en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal)		Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Aspirine (50 à 375mg/jour en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal)		Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]	Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]	Risque hémorragique augmenté [prendre en considération]
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Absence d'effet	
Carbamazepine	Inducteur P-gp et CYP3A4	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Ciclosporine	Compétition P-gp	Absence de données [contre indication]		
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Digoxine	Compétition P-gp	Absence d'effet	Absence d'effet	Absence d'effet
Diltiazem	Compétition P-gp et faible inhibition CYP3A4			Augmentation mineure de l'ASC
Dronedarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Données limitées [association déconseillée]	
Erithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Augmentation de l'ASC non cliniquement pertinente	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		Augmentation de l'ASC non cliniquement pertinente	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Héparine Non Fractionnée		Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [contre indication]
Inhibiteurs de pompe à protons		Absence d'effet	Absence d'effet	
Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrenaline		Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]	Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]	Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]
Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine		Risque hémorragique augmenté [adaptation éventuelle de la posologie]		
Inhibiteurs de protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Absence de données [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Itraconazole	Compétition	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté

	P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	[contre indication]	[association déconseillée]	[association déconseillée]
Ketoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [contre indication]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [prendre en considération]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [prendre en considération]
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]	Risque hémorragique augmenté [association déconseillée]
Quinidine	Compétition P-gp	Risque hémorragique augmenté [adaptation de la posologie]		Augmentation mineure de l'ASC
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]	Risque de diminution de l'effet thérapeutique [association déconseillée]
Tacrolimus	Compétition P-gp	Absence de données [contre indication]		
Verapamil	Compétition P-gp et faible inhibition CYP3A4	Risque hémorragique augmenté [adaptation de la posologie]		Augmentation mineure de l'ASC

Tableau 1 – Principales molécules sources d'interaction médicamenteuses avec les différents AOD, et les précautions d'emploi éventuelles qu'elles impliquent. [39]

Indications	Dabigatran			Rivaroxaban				Apixaban	
	75mg	110mg	150mg	2.5mg	10mg	15mg	20mg	2.5mg	5mg
Prévention de la MVTE en chirurgie programmée de prothèse de hanche.	Situations à risque hémorragique ¹ : 1 à 2 gélules 1 fois/jour	2 gélules 1 fois/jour (28-35 jours)	-	-	1 comprimé 1 fois/jour (5 semaines)	-	-	1 comprimé 2 fois/jour (32-38 jours)	-
Prévention de la MVTE en chirurgie programmée de prothèse de genou.	Situations à risque hémorragique ¹ : 1 à 2 gélules 1 fois/jour	2 gélules 1 fois/jour (10 jours)	-	-	1 comprimé 1 fois/jour (2 semaines)	-	-	1 comprimé 2 fois/jour (10-14 jours)	-
Prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques en cas de FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque chez l'adulte.	-	Situations à risque hémorragique ¹ : 1 gélules 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/jour	-	-	Situations à risque hémorragique ² : 1 comprimé 1 fois/jour	1 comprimé 1 fois/jour	Situations à risque hémorragique ³ : 1 comprimé 1 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
Traitement initial de la MVTE et prévention des récurrences chez l'adulte.	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour (21 premiers jours)	1 comprimé 1 fois/jour (à partir de J22)	-	2 comprimés 2 fois/jour pendant 7 jours puis 1 comprimé 2 fois/jour
Traitement au long cours de la MVTE (au-delà des des 3 à 6 premiers mois).	-	-	-	-	Situations à risque modéré de récurrence ⁴ : 1 comprimé 1 fois/jour	-	1 comprimé 1 fois/jour	Situations à risque modéré de récurrence ⁴ : 1 comprimé 2 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
[hors AMM en France] Prévention des événements athérombotiques suite à un SCA, ou en cas de maladie coronarienne ou artérielle périphérique stable.	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour	-	-	-	-	-

¹ Situations à risque hémorragiques justifiant une dose réduite de dabigatran :

- Dans la prévention de la MVTE en chirurgie :
75mg 2 fois/jour : Âge ≥ 70 ans, insuffisance rénale modérée (clairance < 30-50ml/min), association au vérapamil, amiodarone, quinine.

75mg 1 fois/jour : insuffisance rénale modérée et d'association au vérapamil.

- Dans la FANV :

110mg 2 fois/jour : Âge ≥ 80 ans, association au vérapamil, risque hémorragique.

² Situations à risque hémorragique justifiant une dose réduite de rivaroxaban en prévention AVC et embolies systémiques dans la FANV :

15 mg 1 fois/jour : insuffisance rénale modérée et sévère (clairance : 15-49ml/min).

³ Situations à risque hémorragique justifiant une dose réduite d'apixaban en prévention AVC et embolies systémiques dans la FANV :

2,5 mg 1 fois/jour : insuffisance rénale sévère (clairance 15-29ml/min), ou ≥ 2 caractéristiques parmi :

âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60kg, créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl.

⁴ Situations à risque modéré de récurrence pouvant justifier un traitement à doses réduites d'AOD dans le traitement au long cours de la MVTE :

Rivaroxaban 10mg 1 fois/jour ou apixaban 2,5mg 2 fois/jour : premier épisode de MVTE non provoqué.

Tableau 2 – Principales indications des AOD, posologies et situations à risque.

Tableau 3 – Score de CHA2DS2-VASc : évaluation du risque d'évènement embolique en cas de fibrillation atriale.

Facteurs de risque	Points
Insuffisance Cardiaque	+1
Hypertension Artérielle	+1
Âge \geq 75 ans	+2
Diabète	+1
Antécédent d'accident ischémique transitoire ou constitué, ou de maladie thromboembolique	+2
Antécédent de maladie vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, plaque aortique)	+1
Âge compris entre 65 et 74 ans	+1
Sexe féminin	+1

Essais	Traitements	Nombre de patients	Critères d'inclusion	Critère de jugement principal	Durée (mois)	Récidives ETE %, HR et [IC 95 %]	Hémorragies Majeures %, HR et [IC 95 %]
HOKUSAI Cancer	Edoxaban vs dalteparine (traitement initial)	1046	Cancer actifs + TVP et/ou EP	Récidive ETE et Hémorragies majeures	12	7.9% vs 11.3% HR=0.71 [0.48 – 1.06]	6.9% vs 4.0% HR=1.77 [1.03 – 3.04]
SELECT-D	Rivaroxaban vs dalteparine (traitement initial)	406 (pilote)	Cancer actif + TVP symptomatique et/ou EP	Récidive ETE	6	4.0% vs 11.0% HR=0.43 [0.19 – 0.99]	6.0% vs 4.0% HR=1.83 [0.68 – 4.96]
ADAM VTE	Apixaban vs dalteparine (traitement initial)	287 (pilote)	Cancer actif + TVP et/ou EP	Hémorragie majeure	6	0.7% vs 6.3% HR=0.099 [0.013 – 0.780]	0% vs 1.4% HR=Non estimable
CARAVAGGIO (en cours)	Apixaban vs dalteparine (traitement initial)	1168	Cancer + TVP proximale de membre inférieur et/ou EP	Récidive TVP proximale de membre inférieur et/ou EP, et/ou TVP proximale symptomatique de membre supérieur	6	-	-
APICAT (en cours)	Apixaban 5mg x2/jour vs 2,5mgx2/jour	1722 (estimé)	Cancer + TVP proximale de membre inférieur et/ou EP après 6 mois de traitement	Récidive TVP proximale de membre inférieur et/ou EP, et/ou TVP proximale symptomatique de membre supérieur	12	-	-

Tableau 4 – Principaux essais ayant évalué les AOD dans la MVTE associée au cancer. (vs : versus ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ETE : évènement thromboembolique ; HR : Hazard Ratio ; IC 95% : intervalle de confiance de 95%)

Tableau 5 – Score de Khorana : évaluation du risque de MVTE associée au cancer.

Paramètres	Caractéristiques des patients	Score de risque
Site du cancer	Très haut risque (cerveau, estomac, pancréas)	+2
	Haut risque (poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule, myélome, rein)	+1
Numération Formule Sanguine	Plaquettes $\geq 350\ 000/\text{mm}^3$ avant chimiothérapie	+1
	Hémoglobine $< 10\ \text{g/dl}$ ou utilisation de facteurs de croissance érythrocytaires	+1
	Leucocytes $> 11\ 000/\text{mm}^3$ avant chimiothérapie	+1
Indice de masse corporelle	$\geq 35\ \text{kg/m}^2$	+1
Score 0 : risque faible, 1-2 : risque intermédiaire, ≥ 3 : haut risque.		