

Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale

1^{re} partie : Comparer les options

James Douketis MD FRCPC Alan David Bell MD CCFP John Eikelboom MBBS FRCPC Aaron Liew MBChC MRCPi PhD

Résumé

Objectif Comparer les caractéristiques principales des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), soit le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, et répondre aux questions qui font surface lors de la comparaison de ces agents.

Qualité des données Une recherche dans PubMed a été effectuée afin de relever les études cliniques récentes (de janvier 2008 à la semaine 32 de 2013) portant sur l'emploi des NACO pour la prévention des AVC dans les cas de fibrillation auriculaire (FA) et pour le traitement de la thromboembolie veineuse aiguë.

Message principal Selon 3 essais d'envergure, tous les NACO sont au moins aussi efficaces que la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients atteints d'une FA non valvulaire, et au moins aussi sûrs pour ce qui est du risque de saignement. Des méta-analyses de ces essais ont montré que, comparativement au traitement par la warfarine, les NACO avaient réduit la mortalité totale, la mortalité d'origine cardiovasculaire et les saignements intracrâniens, et était aussi ressortie une tendance vers la réduction des saignements généraux. Du côté pratique, les avantages des NACO par rapport à la warfarine sont : posologie orale fixe unique ou biquotidienne sans devoir surveiller la coagulation et peu d'interactions connues ou définies avec d'autres médicaments ou des aliments. Les désavantages potentiels des NACO sont notamment un risque de saignement qui serait accru chez les patients de plus de 75 ans, une hausse des saignements gastro-intestinaux majeurs avec des doses élevées de dabigatran, une hausse des cas de dyspepsie avec le dabigatran, l'absence d'un test de laboratoire de routine visant à mesurer de façon fiable l'effet anticoagulant et l'absence d'antidote pour renverser l'effet anticoagulant. Aucun essai randomisé contrôlé n'a effectué de comparaison directe des NACO, et le choix d'un NACO est influencé par les caractéristiques individuelles des patients, y compris le risque d'AVC ou de thromboembolie veineuse, le risque de saignement et les comorbidités (p. ex. dysfonctionnement rénal).

Conclusion Les NACO sont des solutions de rechange importantes dans la prise en charge des patients atteints de FA et de thromboembolie veineuse, surtout chez les patients pour qui la surveillance régulière de la coagulation est problématique. La 2^e partie de cet article traite des différentes éventualités pouvant survenir durant le suivi clinique et la prise en charge prolongés des patients prenant des NACO.

Description du cas

Durant un examen de routine, une fibrillation auriculaire (FA) est dépistée chez une femme de 85 ans atteinte d'hypertension,

POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- Les omnipraticiens ont de plus en plus souvent affaire avec les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) dans leur pratique. Bien que des essais randomisés d'envergure se soient penchés sur l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments pour la prévention des AVC dans les cas de fibrillation auriculaire (FA) et pour la prévention et le traitement de la thromboembolie veineuse, on a porté relativement peu d'attention à la prise en charge de patients prenant des NACO en médecine générale.
- Les lignes directrices de pratique publiées récemment indiquent que les NACO doivent être perçus comme le traitement anticoagulant de premier recours pour la prévention des AVC chez les patients ayant reçu un diagnostic récent de FA, mais chaque agent s'accompagne d'avantages et de désavantages. Cette révision résume les bienfaits et les désavantages des NACO et désigne les éléments dont il faut tenir compte chez les patients qui présentent un risque élevé d'AVC ou de saignement, de thrombose veineuse profonde, de coronaropathie et de dysfonctionnement rénal.



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2014;60:e504-11

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the November 2014 issue on page 989.

d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire estimé [eGFR] de 35 ml/min). Son score CHADS₂ (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥75 ans, diabète et AVC ou accident ischémique transitoire) est de 3. Ses médicaments sont le ramipril à 10 mg 1 f.p.j., l'amlodipine à 2,5 mg 1 f.p.j. et un diurétique. Vous devez décider d'un traitement anticoagulant pour la prévention des AVC. Elle vit dans une communauté éloignée où il est difficile d'accéder à un établissement où se font des prélèvements sanguins.

Ce type de cas est de plus en plus pertinent depuis la commercialisation au Canada des 3 nouveaux anticoagulants oraux (NACO), soit le dabigatran¹, le rivaroxaban² et l'apixaban³ comme solution de rechange à la warfarine pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA. Les NACO sont aussi utilisés pour la prévention et le traitement de la thromboembolie veineuse. Ils ont fait l'objet d'essais randomisés d'envergure bien conçus, mais leur emploi en pratique clinique n'a pas été complètement élucidé. Quelles sont les principales différences pharmacologiques? Les indications et contre-indications diffèrent-elles d'un NACO à l'autre? Quel NACO devrait-on utiliser en fonction des caractéristiques individuelles des patients? Il est important de répondre à ces questions, entre autres, devant l'adoption accrue des NACO⁴.

La présente révision vise à comparer les principales caractéristiques des NACO. La 2^e partie de cet article (**page e512**) présente les questions les plus souvent posées sur l'emploi des NACO en pratique générale, et des réponses concises et fondées sur les données probantes⁵. La révision se concentre sur le traitement des patients prenant déjà des NACO et ne tient pas compte du processus de sélection de l'anticoagulant approprié, un NACO ou la warfarine, dans les cas de FA ou de thromboembolie veineuse puisque cette question est abordée ailleurs⁴. La warfarine demeure l'anticoagulant de premier recours chez les patients porteurs d'une valvule cardiaque mécanique ou ceux qui sont atteints de FA ou de thromboembolie veineuse et d'insuffisance rénale grave, pour qui les NACO sont contre-indiqués^{1-3,6} et elle demeure une option thérapeutique chez les patients atteints de FA ou de thromboembolie veineuse pour qui un excellent contrôle de l'anticoagulation est possible.

Qualité des données

Aux fins de cette révision narrative (non systématique), nous avons effectué une recherche dans la base de données PubMed reculant de 5 ans (soit de janvier 2008 à la semaine 32 de 2013) afin de relever des études cliniques portant sur l'emploi des NACO pour la prévention des AVC dans les cas de FA et le traitement de la thromboembolie veineuse aiguë. Nous avons utilisé cette base de données

probantes pour répondre à nos questions prédéfinies ayant trait à l'emploi des NACO en pratique générale.

Message principal

Avantages et désavantages potentiels des NACO par rapport à la warfarine. Selon 3 essais d'envergure, tous les NACO sont au moins aussi efficaces que la warfarine (rapport international normalisé [RIN] de 2,0 à 3,0) pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA non valvulaire, et ils sont au moins aussi sûrs sur le plan des risques de saignement⁷⁻⁹. Des méta-analyses de ces essais ont montré que, comparativement à la warfarine, les NACO réduisaient significativement ($p < 0,05$) la mortalité totale, la mortalité d'origine cardiovasculaire et les saignements intracrâniens, et ont aussi fait ressortir une tendance vers la réduction des saignements généraux^{10,11}. Parmi les patients ayant reçu la warfarine dans les essais ayant contribué à ces méta-analyses, le temps moyen dans la marge thérapeutique (TTR) était bon : 64 % dans l'essai RELY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy)⁷, 55 % dans l'essai ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation)⁸ et 62 % dans l'essai ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation)⁹. La warfarine peut toujours être utilisée pour l'anticoagulation chez les patients dont le TTR est prolongé¹². Chez les patients atteints de thromboembolie veineuse, les NACO sont aussi efficaces et sûrs pendant la période initiale du traitement de 3 mois^{13,14} que l'héparine de faible poids moléculaire et la warfarine, et ils sont une option sûre dans les cas d'anticoagulation prolongée¹⁴⁻¹⁶. Du côté pratique, les avantages des NACO par rapport à la warfarine sont : posologie orale fixe unquotidienne ou biquotidienne sans devoir effectuer des tests de surveillance de la coagulation, peu d'interactions connues ou définies avec d'autres médicaments, en fonction du métabolisme exclusivement et aucune interaction connue avec les aliments.

Les désavantages potentiels des NACO sont notamment un risque de saignement qui serait accru chez les patients de plus de 75 ans¹⁷. Comparativement à la warfarine, une dose de 150 mg de dabigatran 2 f.p.j. (mais pas de 110 mg de dabigatran 2 f.p.j.) a significativement réduit les saignements gastro-intestinaux majeurs ($p < 0,05$)⁷. Les 2 doses de dabigatran ont haussé le taux d'abandon en raison de manifestations indésirables graves⁷. La dyspepsie était en effet 2 fois plus fréquente avec les 2 doses de dabigatran qu'avec la warfarine, ce qui aurait pu multiplier les abandons⁷. Les résultats de l'évaluation Mini-Sentinel administrée par la Food and Drug Administration des États-Unis laissaient croire que les taux de saignements gastro-intestinaux

et intracrâniens liés au dabigatran n'étaient pas plus élevés que ceux observés avec la warfarine¹⁸.

À la fin de l'étude ROCKET-AF, on a observé un taux accru d'AVC dans le groupe rivaroxaban. Cela s'explique probablement par une interruption de l'atteinte du RIN durant la transition à la warfarine. Cette constatation met en lumière le besoin d'éviter les interruptions thérapeutiques et d'assurer une anticoagulation

adéquate durant ces transitions, en raison de la perte rapide de l'effet de tous les NACO¹⁹.

Parmi d'autres désavantages potentiels, citons l'absence d'un test de laboratoire de routine visant à mesurer de façon fiable l'effet anticoagulant et l'absence d'antidote pour renverser l'effet anticoagulant, quoiqu'il n'ait pas été démontré que l'antidote de la warfarine (la vitamine K) pouvait réduire la morbidité et la mortalité

Tableau 1. Comparaison des propriétés importantes sur le plan clinique des NACO

PROPRIÉTÉS CLINIQUEMENT IMPORTANTES	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Indications cliniques et doses			
• Fibrillation auriculaire (durée indéterminée)	150 mg ou 110 mg, 2 f.p.j.	20 mg/jour*	5 mg, 2 f.p.j. [†]
• Thromboembolie veineuse aiguë (3 à 6 mois)	150 mg, 2 f.p.j.	20 mg/jour, 15 mg 2 f.p.j. pendant les 21 premiers jours	5 mg, 2 f.p.j.; 10 mg, 2 f.p.j. pendant les 7 premiers jours
• Prévention de la thromboembolie veineuse suivant une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche (14 ou 30 j, respectivement)	110 mg (dose initiale) puis 220 mg/jour	10 mg/jour	2,5 mg, 2 f.p.j.
Principales propriétés pharmacologiques			
• Mode d'action	Inhibiteur direct du facteur IIa (thrombine)	inhibiteur direct du facteur Xa	inhibiteur direct du facteur Xa
• Clairance rénale	80 %	33 % (médicament actif)	25 %
Demi-vie			
• Fonction rénale normale (eGFR > 80 ml/min)	11 h	9 h	9 h
• Atteinte rénale légère (eGFR 50-80 ml/min)	14 h	9 h	9 h
• Atteinte rénale modérée (eGFR 30-49 ml/min)	15-17 h	10-15 h	10-14 h
Début d'action (après administration orale)			
	1-3 h	1-3 h	1-3 h
Principales propriétés pratiques			
• Interactions avec l'alcool ou des aliments	Aucune	Aucune	Aucune
• Interactions médicamenteuses	Amiodarone, quinidine, antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), rifampine, ritanovir	Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), ritanovir, rifampine, clarithromycine, anticonvulsivants (p. ex. phénytoïne, carbamazépine)	Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole), ritanovir, rifampine, clarithromycine, anticonvulsivants (p. ex. phénytoïne, carbamazépine)
• Antidote	Aucun à ce jour	Aucun à ce jour	Aucun à ce jour
Mesure en laboratoire de l'effet anticoagulant*			
	aPTT ou TT, TT en dilué (épreuve des inhibiteurs directs de la thrombine)	Temps de Quick ou RIN (spécifique à un réactif), épreuve d'anti-facteur Xa	Temps de Quick ou RIN (effet minimal), épreuve d'anti-facteur Xa

aPTT—temps de céphaline activée, eGFR—taux de filtration glomérulaire estimé, RIN—rapport international normalisé, NACO—nouveau anticoagulant oral, TT—temps de thrombine, VTE—thromboembolie veineuse.

*La dose devrait être de 15 mg/jour si l'eGFR est < 50 ml/min.

[†]La dose devrait être de 2,5 mg, deux fois par jour en présence de 2 des 3 critères suivants : taux de créatinine ≥ 133 µmol/l; âge ≥ 80 ans; poids ≤ 60 kg.

[‡]Les tests de laboratoire pourraient ne pas refléter l'anticoagulation de façon fiable.

Données tirées de Boehringer Ingelheim Canada¹, de Bayer² et de Bristol-Myers Squibb³.

liées aux saignements²⁰. En outre, les NACO sont considérablement plus coûteux que la warfarine, quoique certaines études laissent entendre que leur emploi est économique au Canada lorsqu'on tient compte des coûts associés à la surveillance du RIN et à la prise en charge de la profusion des événements thromboemboliques ou des saignements liés à la warfarine^{21,22}.

Comparaison des NACO

Quelles sont les similarités et différences pharmacologiques des NACO? Les NACO se classent en 2 grandes catégories : les inhibiteurs du facteur de coagulation IIa (dabigatran) et les inhibiteurs du facteur de coagulation Xa (rivaroxaban, apixaban). Le **Tableau 1** résume les propriétés pharmacologiques d'importance sur le plan clinique des NACO¹⁻³. La rapidité d'action est comparable pour tous les NACO, mais la demi-vie d'élimination et la dépendance sur les reins pour l'élimination sont différentes¹⁻³.

Existe-t-il des études de comparaison directe de l'efficacité et de l'innocuité de chaque NACO? Aucun essai randomisé contrôlé n'a directement comparé les NACO. Tous les essais randomisés ont comparé un NACO à la warfarine ou à l'acide acétylsalicylique pour la prévention des AVC dans les cas de FA^{7-9,23} ou à l'héparine de faible poids moléculaire et à la warfarine dans le traitement de la thromboembolie veineuse¹³⁻¹⁶. Par ailleurs, une analyse de comparaison indirecte portant sur les 3 NACO a fait ressortir des différences entre les agents

pour ce qui est de l'efficacité et du risque de saignement; ces différences doivent être validées par des essais randomisés contrôlés²⁴⁻²⁶.

Quel NACO est le plus efficace et lequel est le plus sûr chez les patients atteints de FA? Cette question est épineuse, car la conception, la population et les schémas posologiques des anticoagulants utilisés dans les essais randomisés ayant comparé le dabigatran (RELY)⁷, le rivaroxaban (ROCKET-AF)⁸ et l'apixaban (ARISTOTLE)⁹ à la warfarine (RIN de 2,0 à 3,0) pour la prévention des AVC dans les cas de FA était différents. Par exemple, les patients des études RELY (dabigatran p/r à warfarine) et ARISTOTLE (apixaban p/r à warfarine) devaient être atteints de FA et présenter au moins 1 facteur de risque additionnel d'AVC, alors que les patients de l'étude ROCKET-AF devaient être atteints de FA et présenter au moins 2 facteurs de risque additionnels d'AVC⁷⁻⁹. En conséquence, le score CHADS₂ moyen des patients des études RELY et ARISTOTLE était de 2,1, alors qu'il était de 3,5 dans l'étude ROCKET-AF⁷⁻⁹. De plus, l'étude RELY comparait aléatoirement 2 doses de dabigatran (110 mg ou 150 mg 2 f.p.j.); l'étude ROCKET-AF testait le rivaroxaban à 20 mg/jour, sauf chez les patients dont la clairance de la créatinine était de 30 à 49 ml/min, lesquels ont reçu 15 mg 1 f.p.j.; et l'étude ARISTOTLE testait l'apixaban à 5 mg 2 f.p.j., sauf chez les patients qui présentaient 2 des 3 critères associés à un risque accru de saignement (taux de créatinine : ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$, âge : ≥ 80 ans, poids : ≤ 60 kg), lesquels ont reçu 2,5 mg 2 f.p.j.⁷⁻⁹.

Tableau 2. Emploi suggéré des NACO en fonction des caractéristiques des patients : Tous les NACO sont cliniquement indiqués pour les patients atteints de FA, peu importe le risque estimé d'AVC ou de saignement; les utilisations suggérées des NOCA présentées dans ce tableau pourraient ne pas s'appliquer à certains patients.

CARACTÉRISTIQUE DU PATIENT	SCHEMA DU NACO SUGGÉRE	COMMENTAIRES
Patients atteints de FA à risque élevé d'AVC (p. ex. score CHADS ₂ ≥ 3) ou ayant des antécédents d'AVC	Dabigatran à 150 mg, 2 f.p.j.	À cette dose, le dabigatran a conféré la réduction la plus marquée du risque d'AVC, comparativement à la warfarine
	Rivaroxaban à 20 mg/jour	Plus de patients ayant des antécédents d'AVC ont fait l'objet des études sur le rivaroxaban
Patients atteints de FA à risque élevé de saignement	Apixaban à 5 mg, 2 f.p.j.	À cette dose, l'apixaban a conféré une baisse du risque de saignement majeur, comparativement à la warfarine
	Dabigatran à 110 mg, 2 f.p.j.	À cette dose, le dabigatran a conféré une baisse du risque de saignement majeur, comparativement à la warfarine
Patients atteints de dyspepsie ou d'un autre trouble gastro-intestinal	Apixaban ou rivaroxaban	Ces médicaments ont été liés à moins de dyspepsie que le dabigatran
Patients atteints de FA à risque élevé et chez qui on s'attend à des problèmes d'observance du traitement	Rivaroxaban à 20 mg par jour	L'administration unquotidienne permettrait une meilleure observance du traitement lorsque le médicament est nécessaire de façon prolongée
Patients âgés (≥ 80 ans) ayant une atteinte rénale (p. ex. eGFR < 50 ml/min)	Apixaban à 2,5 mg, 2 f.p.j.	L'apixaban était associé à une réduction du risque de saignement chez les patients ayant une atteinte rénale

FA—fibrillation auriculaire; CHADS₂—insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète et AVC ou crise ischémique transitoire; eGFR—taux de filtration glomérulaire estimé; NACO—nouvel anticoagulant oral.

Les lignes directrices de pratique publiées récemment au Canada, aux États-Unis et en Europe indiquent que les NACO doivent être perçus comme le traitement anticoagulant de premier recours pour la prévention des AVC chez les patients ayant reçu un diagnostic récent de FA^{4,27,28}. Les 3 NACO conviennent aux patients atteints de FA pour lesquels ils sont approuvés, mais chaque agent semble avoir ses avantages et désavantages. Le choix d'un NACO est influencé par les caractéristiques individuelles des patients, y compris le risque d'AVC ou de thromboembolie veineuse, le risque de saignement et les comorbidités (p. ex. dysfonctionnement rénal).

Le **Tableau 2** présente des situations durant dans lesquelles certains NACO seraient préférables. Par exemple, chez les patients dont le risque d'AVC est élevé et dont le score CHADS₂ est de 3 ou plus, ou chez les patients ayant des antécédents d'AVC malgré une anticoagulothérapie, il serait préférable d'administrer le dabigatran à forte dose (150 mg 2 f.p.j.), car parmi les NACO et comparativement à la warfarine, le dabigatran procure la réduction la plus marquée du risque d'AVC et d'embolie systémique (quoique ce ne soit pas le cas de l'AVC ischémique seul)²⁹. Chez ces patients, on pourrait envisager d'administrer le rivaroxaban, car il a fait l'objet de plus d'études que les autres NACO auprès de patients ayant des antécédents d'AVC⁸. Il faut cependant noter que, dans les analyses de sous-groupes des études RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, les patients dont le score CHADS₂ était de 3 ou plus ont connu

une réduction du risque relatif d'AVC comparable à celle des patients dont le score CHADS₂ était en deçà de 3, peu importe le NACO à l'étude²⁹⁻³¹. Comme autre exemple, on peut mentionner les patients présentant un risque élevé de saignement ou ayant déjà eu des saignements ayant menacé leur vie alors qu'ils prenaient de la warfarine. Chez ces patients, une dose biquotidienne de 110 mg d'apixaban ou de dabigatran serait préférable, car ces agents sont associés à un risque significativement réduit sur le plan statistique de saignement majeur ($p < 0,001$ et $p = 0,003$, respectivement), comparativement à la warfarine^{7,9}. Dans le cas des patients ayant déjà eu un saignement gastro-intestinal, l'apixaban serait préférable, car, au contraire du dabigatran et du rivaroxaban, l'apixaban n'était pas associé à un risque accru de saignement gastro-intestinal comparativement à la warfarine³².

Quel NACO est le plus efficace et le plus sûr chez les patients atteints d'une thrombose veineuse profonde? Initialement, seul le rivaroxaban était homologué au Canada pour le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë et de l'embolie pulmonaire². Les études ayant évalué l'emploi du dabigatran¹³ et de l'apixaban³³ dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire sont maintenant terminées. Ces études, qui ont comparé le dabigatran à la warfarine, et le rivaroxaban et l'apixaban à un traitement initial par héparine de faible poids moléculaire suivi de la warfarine ont révélé que l'efficacité des NACO pour

Tableau 3. Emploi suggéré des NACO en fonction de la fonction rénale des patients : Il est conseillé de consulter un spécialiste en cas d'incertitude quant au NACO approprié et à la posologie, ou si la warfarine fournirait une meilleure anticoagulation orale pour un patient.

NACO	EGFR, ML/MIN	DOSE	COMMENTAIRES
Dabigatran	> 50	110 ou 150 mg, 2 f.p.j.	Envisager une dose de 110 mg chez les patients qui présentent un risque accru de saignement ou chez les personnes âgées (≥ 80 ans) Mesurer l'eGFR tous les 12 mois
	30-50	110 ou 150 mg, 2 f.p.j.	Envisager une dose de 110 mg chez les patients qui présentent un risque accru de saignement (p. ex. ≥ 80 ans) Mesurer l'eGFR tous les 6 mois lors d'une atteinte aiguë Penser à l'éviter en cas de détérioration de la fonction rénale
	< 30	Éviter le dabigatran	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange
Rivaroxaban	≥ 50	20 mg/jour	Mesurer l'eGFR tous les 12 mois
	30-49	15 mg/jour	Mesurer l'eGFR tous les 6 mois lors d'une atteinte aiguë Penser à l'éviter en cas de détérioration de la fonction rénale
	< 30	Éviter le rivaroxaban	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange
Apixaban	> 50	5 mg, 2 f.p.j.	Mesurer l'eGFR tous les 12 mois
	25-50	5 mg, 2 f.p.j.	2,5 mg 2 f.p.j. chez les patients qui présentent 2 des 3 critères suivants : niveau de créatinine ≥ 133 µmol/l, âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg
	15-24	Impossible de recommander une dose	Les données cliniques sur l'apixaban sont très limitées Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange
	< 15	Éviter l'apixaban	Envisager la warfarine comme anticoagulant de rechange

eGFR—taux de filtration glomérulaire estimé; NACO—nouvel anticoagulant oral.

prévenir les récurrences de thromboses était comparable et leur innocuité sur le plan du risque de saignement était aussi comparable^{13,14,33}, et le dabigatran a récemment été homologué pour le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire. On s'attend aussi à l'homologation de l'apixaban. Au contraire du dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban ont fait l'objet d'études comme agent unique dans le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë ou de l'embolie pulmonaire (p. ex. 15 mg de rivaroxaban 2 f.p.j. pendant 3 semaines, suivi de 20 mg/jour), sans devoir administrer un traitement initial par héparine de faible poids moléculaire pendant 5 jours^{13,14,33}.

Quel NACO faut-il utiliser chez les patients ayant une atteinte rénale? Le **Tableau 3** se veut un guide pour sélectionner la dose appropriée de NACO chez les patients ayant une atteinte rénale. Le seuil du taux de filtration glomérulaire (eGFR) en deçà duquel il faut ajuster la dose du NACO varie en fonction du NACO³⁴. En général, il faut éviter d'administrer un NACO aux patients dont l'insuffisance rénale est grave (eGFR <30 ml/min). Chez les patients atteints de FA et dont l'eGFR se situe entre 30 et 50 ml/min, les NACO sont au moins aussi efficaces que la warfarine pour prévenir les AVC et, dans la plupart des populations, au moins aussi sûrs (dabigatran, rivaroxaban), voire plus sûrs (apixaban) pour ce qui est du risque de saignement^{35,36}.

Quels médicaments sont contre-indiqués chez les patients prenant des NACO? Comme l'illustre le **Tableau 1**, l'administration combinée de dabigatran et d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du transporteur de la glycoprotéine P, dont le kétoconazole, la rifampine et le millepertuis, est déconseillée. La quinidine, le vérapamil et l'amiodarone doivent être utilisés avec prudence³⁷. Le rivaroxaban et l'apixaban ne doivent pas être administrés en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants du transporteur de la glycoprotéine P et du cytochrome P450 3A4^{37,38}, dont le kétoconazole, la rifampine et le millepertuis. Le ritonavir et la clarithromycine doivent être utilisés avec prudence³⁸.

Et si le patient est atteint de coronaropathie? Chez les patients atteints de coronaropathie pour lesquels une anticoagulation est indiquée (p. ex. antécédents de FA), l'administration combinée d'un antiplaquettaire et d'un anticoagulant (p. ex. acide acétylsalicylique et NACO) accroît le risque de saignement³⁹. La plupart des patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) devraient recevoir un antiplaquettaire pendant les 12 premiers mois, peu importe s'ils reçoivent également un anticoagulant⁴⁰. Des méta-analyses^{41,42} ont montré que l'ajout d'un NACO à un antiplaquettaire après un SCA réduisait significativement les événements ischémiques composés ($p < 0,001$) et les thromboses de l'endoprothèse ($p = 0,04$), mais intensifiait le risque de saignement ($p < 0,001$) sans effet sur la mortalité générale ($p = 0,22$)⁴¹.

On ignore si une monothérapie par un NACO serait suffisante pour prévenir les récurrences d'événements coronariens ou si l'association acide acétylsalicylique/NACO est nécessaire chez ces patients. Lorsqu'on tient compte des différents NACO, le rivaroxaban est préféré chez les patients atteints d'un SCA⁴³⁻⁴⁵. Par ailleurs, la warfarine est efficace pour la prévention des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une coronaropathie chronique.

Quel est le risque d'infarctus du myocarde (IM) associé au dabigatran? Comparativement à la warfarine, les 2 doses de dabigatran semblent entraîner un risque accru d'IM^{46,47}. Une méta-analyse de tous les essais portant sur le dabigatran l'a confirmé, mais elle a aussi montré que le dabigatran réduisait la mortalité de toutes causes⁴⁸. Cependant, une méta-analyse d'essais portant sur les NACO comparativement à la warfarine pour la prévention des AVC dans les cas de FA a fait ressortir une constante de réduction des IM avec la warfarine dans 4 essais sur 5, ce qui corrobore la conclusion selon laquelle les résultats obtenus dans l'étude RELY étaient dus à la supériorité du rôle cardioprotecteur de la warfarine plutôt qu'à une manifestation indésirable du dabigatran⁴⁹. Le mécanisme entraînant une hausse des IM avec le dabigatran comparativement à la warfarine demeure nébuleux. La warfarine déprime plus efficacement que le dabigatran la génération de thrombine, ce qui entraîne une dépression plus marquée du mécanisme hémostatique normal dans le cerveau et de la thrombose pathologique aux sièges de perturbation des plaques d'athérosclérose. Cela pourrait expliquer le taux inférieur d'IM, mais le taux supérieur de saignement intracrânien observé avec la warfarine, comparativement au dabigatran⁵⁰.

Suivi clinique des patients traités par NACO

Les patients prenant des NACO ont-ils besoin d'un suivi clinique de routine? Il est prudent que les patients fassent l'objet d'un suivi clinique périodique, comme celui décrit ci-dessous :

- À 1 mois, évaluer l'observance de la pharmacothérapie et la tolérance (p. ex. dyspepsie), et surveiller les saignements, lesquels tendent à survenir peu après l'instauration de l'anticoagulothérapie chez les patients n'ayant jamais pris d'anticoagulants.
- Tous les 6 mois pendant 2 ans, et tous les 6 à 12 mois par la suite, évaluer l'observance de la pharmacothérapie et la tolérance; surveiller les saignements; surveiller la fonction rénale, laquelle peut se détériorer graduellement avec le vieillissement, ou rapidement après une maladie aiguë; évaluer les médicaments concomitants, dont quelques-uns pourraient être contre-indiqués ou pourraient accroître le risque de saignement; et planifier l'interruption du traitement en raison d'interventions ou de chirurgies non urgentes. Il est essentiel que le patient

observe son traitement par un NACO afin de maintenir l'anticoagulation, en raison de la brève demi-vie et de la perte rapide de l'effet de ces médicaments.

Les patients prenant des NACO ont-ils besoin de tests de coagulation en laboratoire de routine? Il n'est pas nécessaire que les tests de coagulation comme la mesure du temps de Quick et du temps de céphaline activée soient effectués de routine chez les patients prenant des NACO. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction des résultats des tests de laboratoire chez les patients prenant des NACO, et les tests pourraient s'avérer une méthode d'évaluation de l'observance du traitement à laquelle on ne peut se fier. Les épreuves de coagulation seraient utiles dans certaines situations cliniques, telles que durant un saignement aigu ou un AVC ou en cas de chirurgie urgente⁵¹. Pour le dabigatran, on peut effectuer les tests suivants : temps de céphaline activée, temps de thrombine (TT) et inhibiteur direct de la thrombine (TT en dilué); pour le rivaroxaban, on peut effectuer les tests suivants : temps de Quick (spécifique à un réactif) et taux d'anti-facteur Xa; et pour l'apixaban, on peut effectuer le test suivant : taux d'anti-facteur Xa⁵¹. Il est conseillé d'examiner les résultats de ces tests en compagnie d'un spécialiste aux fins d'interprétation optimale. Par exemple, chez les patients prenant du dabigatran dont le temps de Quick est normal, mais dont le TT est prolongé, il ne s'agirait peut-être pas d'un effet anticoagulant important sur le plan clinique, car le TT est une épreuve très sensible et les résultats pourraient être anormaux même lorsque la concentration de médicament est très faible⁵¹.

Les patients prenant des NACO ont-ils besoin de tests sanguins de routine? Il est prudent que les patients prenant des NACO subissent une évaluation de la fonction rénale tous les 6 à 12 mois, car une aggravation de la fonction rénale justifierait un changement posologique du NACO, le passage à un autre NACO ou le passage d'un NACO à la warfarine. Les tests de routine de la fonction hépatique ne sont pas nécessaires⁵².

Résolution du cas

Chez cette patiente atteinte de FA et dont le score CHADS2 est de 3 (risque annuel d'AVC d'environ 6 à 7 %), le besoin d'une anticoagulothérapie ne fait aucun doute pour la prévention des AVC. Puisque le traitement par la warfarine semble plus problématique, un NACO est envisagé. En raison de son dysfonctionnement rénal substantiel, on lui offre le rivaroxaban à une dose unique quotidienne de 15 mg ou l'apixaban à une dose biquotidienne de 2,5 mg. L'une ou l'autre de ces options est raisonnable. La patiente est suivie 2 fois par année afin de surveiller sa fidélité au traitement et son eGFR.

Conclusion

Pour de plus amples renseignements concernant l'emploi en pratique générale des NACO et d'autres médicaments antithrombotiques, rendez-vous sur le site web de Thrombose Canada (www.thrombosiscanada.ca; en anglais seulement) pour lire les guides cliniques⁵³, lesquels fournissent des conseils concis et faciles à appliquer aux points de service lors de la prise en charge des patients prenant des NACO ou atteints de thrombose. Vous pouvez aussi télécharger gratuitement une application pour téléphones intelligents.

Le Dr Douketis est professeur à la Faculté de médecine de l'Université McMaster, à Hamilton, Ont. Le Dr Bell est professeur agrégé à la Faculté de médecine familiale et communautaire de l'Université de Toronto, en Ontario. Le Dr Eikelboom est professeur agrégé à la Faculté de médecine de l'Université McMaster. Le Dr Liew est chercheur universitaire à la Faculté de médecine de l'Université McMaster.

Remerciements

Cette recherche a vu le jour grâce à la collaboration de Thrombose Canada (www.thrombosiscanada.com), un organisme sans but lucratif voué à l'éducation et à la recherche dans le domaine de la thrombose et des maladies vasculaires.

Collaborateurs

Tous les auteurs ont contribué à la révision, à l'analyse et à l'interprétation de la littérature, et à la préparation du manuscrit aux fins de soumission.

Intérêts concurrents

Le Dr Douketis a agi à titre d'expert-conseil ou a participé à des réunions de conseils consultatifs (dans les 10 dernières années) pour Bayer, Boehringer Ingelheim, Biotie, AstraZeneca, Pfizer, Medicines Co, Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis. Le Dr Bell a reçu une subvention de recherche et des honoraires de consultation de la Société canadienne de cardiologie, de Thrombose Canada, de Boehringer Ingelheim, de Bayer, de Pfizer et Bristol-Myers Squibb. Le Dr Eikelboom a reçu des honoraires et des frais d'expert-conseil d'AstraZeneca, de Bayer, de Boehringer Ingelheim, de Bristol-Myers Squibb, de Daiichi-Sankyo, d'Elly Lilly, de GlaxoSmithKline, de Pfizer, de Janssen et de Sanofi-Aventis, et a reçu des subventions et de l'appui non financier d'AstraZeneca, de Bayer, de Boehringer Ingelheim, de Bristol-Myers Squibb, de GlaxoSmithKline, de Pfizer, de Janssen et de Sanofi-Aventis. Le Dr Liew a reçu un soutien en éducation et en recherche d'AstraZeneca, de Boehringer Ingelheim, de Bristol-Myers Squibb, de Merck Sharp & Dohme, de Novo Nordisk, de Novartis, de Sanofi-Aventis et de Medtronic.

Correspondance

Dr James Douketis, 50 Charlton Ave E, Hamilton ON L8N 4A6; courriel : jdouket@mcmaster.ca

Références

1. Pradaxa [monographie]. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim Canada; 2012.
2. Xarelto [monographie]. Toronto, ON : Bayer Inc; 2013.
3. Eliquis [monographie]. Montréal, QC : Bristol-Myers Squibb; 2012.
4. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurray MS, et collab. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28(2):125-36.
5. Douketis J, Bell AD, Eikelboom J, Liew A. Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale. 2^e partie : Répondre aux questions souvent posées. *Can Fam Physician* 2014;60:997-1001 (ang), e512-7 (fr).
6. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et collab. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369(13):1206-14.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh J, et collab. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51. Erratum dans : *N Engl J Med* 2010;363(19):1877.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et collab. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et collab. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
10. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126(20):2381-91.
11. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation : a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36(2):61-7.

12. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et collab. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745):975-83.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et collab. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
14. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et collab. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et collab. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709-18.
16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et collab. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708.
17. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157(11):796-807.
18. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(14):1272-4.
19. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Puccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et collab. Outcomes of discontinuing rivaroxaban compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(6):651-8.
20. Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. *Arch Surg* 2011;146(5):565-70.
21. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et collab. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost* 2011;105(5):908-19.
22. McDonald H, Diamantopoulos A, Wells P, Lees M, Folkerts K, Forster F, et collab. Cost-effectiveness of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism: a Canadian analysis using the Ontario Ministry of Health Perspective. *J Med Econ* 2012;15(5):817-28.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et collab. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364(9):806-17.
24. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8):738-46.
25. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(5):711-9.
26. Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108(3):476-84.
27. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et collab. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9^e éd: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e531S-75S.
28. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et collab. 2012 Focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
29. Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, et collab. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155(10):660-7, W204.
30. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et collab. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9855):1749-58.
31. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et collab. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11(4):315-22.
32. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding—a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145(1):105-12.
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et collab. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808.
34. Lehr T, Haertter S, Liesenfeld KH, Staab A, Clemens A, Reilly PA, et collab. Dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with severe renal impairment: dose identification using pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol* 2012;52(9):1373-8.
35. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et collab. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32(19):2387-94.
36. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna H, et collab. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33(22):2821-30.
37. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9^e éd: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44S-88S.
38. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):956-67.
39. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et collab. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013;127(5):634-40.
40. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Cantor WJ, Cox JL, Gupta M, et collab. Assessment and management of acute coronary syndromes (ACS): a Canadian perspective on current guideline-recommended treatment—part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2011;27(Suppl A):S402-12.
41. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D. Use of new-generation oral anti-coagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(20):1537-45.
42. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, James S, Jonelid B, Steg G, et collab. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34(22):1670-80.
43. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et collab. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9-19.
44. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand JP, Verheugt FW, et collab. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome treated with rivaroxaban in ATLAS ACS 2-TIMI 51. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4):286-90.
45. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, Plotnikov AN, Burton P, Kiss RG, et collab. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(18):1853-9.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
47. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et collab. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012;125(5):669-76.
48. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(5):397-402.
49. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med* 2010;123(9):785-9.
50. Dale B, Eikelboom JW, Weitz JI, Young E, Paikin JS, Coppens M, et collab. Dabigatran attenuates thrombin generation to a lesser extent than warfarin: could this explain their differential effects on intracranial hemorrhage and myocardial infarction? *J Thromb Thrombolysis* 2013;35(2):295-301.
51. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3436-41.
52. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(4):243-54.
53. Thrombose Canada [site web]. Hamilton, ON : Thrombose Canada. Accessible à : http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18. Réf. du 23 sept. 2014.
