



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Quelle place pour les anticoagulants oraux directs en pratique hospitalière quotidienne ?



Which place for direct oral anticoagulants in routine hospital medical practice?

M. Khetta^a, Y. Benhamou^a, C. Tharasse^b, M. Le besnerais^a, S. Miranda^a,
N. Cailleux-Talbot^a, N. Girszyn^a, S. Ngo^a, G. Sauvêtre^a, H. Lévesque^a, G. Armengol^{a,*}

^a Département de médecine interne, CHU de Rouen-Bois-Guillaume, 147, avenue du Maréchal-Juin, 76031 Rouen cedex, France

^b Département de pharmacie, CHU de Rouen, 76031 Rouen cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 28 août 2015

Mots clés :

Anticoagulants oraux direct
Hospitalisation
Vraie vie

RÉSUMÉ

Propos. – Les traitements anticoagulants oraux concernent plus de 1 million de patients en France et constituent la première cause de iatrogénie médicamenteuse. L'apparition récente des anticoagulants oraux directs (AOD) dans la fibrillation atriale (FA) et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) offre une alternative thérapeutique. Devant l'augmentation croissante de la prescription de ces molécules, comportant de nombreux avantages mais également des inconvénients, il nous a paru intéressant d'évaluer, en pratique médicale hospitalière quotidienne, la proportion de patients pour laquelle l'initiation d'un AOD pourrait se faire en toute sécurité.

Méthodes. – Il s'agit d'une étude prospective observationnelle menée dans un service de médecine interne sur une période d'un an. Tous les patients hospitalisés sous traitement anticoagulant oral ont été inclus consécutivement. Outre les données démographiques usuelles, l'indication du traitement anticoagulant, l'existence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses connues pour les AOD ont été colligées, afin de déterminer le pourcentage de patients pouvant bénéficier d'un AOD en toute sécurité.

Résultats. – Au total, 290 patients ont été inclus avec une moyenne d'âge de $76,3 \pm 15,2$ ans. La FA et la MTEV représentaient respectivement 67,2% et 22,4% des indications du traitement anticoagulant. L'indication des anticoagulants répondait à l'AMM des AOD pour 260 patients (89,7%). Parmi eux, 79,1% ne présentaient pas de contre-indication à ces nouvelles molécules et seuls 53,1% n'avaient pas d'interaction médicamenteuse. La principale contre-indication à la prescription des AOD était une insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min) dans 10,7% des cas. Les antiagrégants plaquettaires et l'amiodarone constituaient, dans notre cohorte, les deux principales interactions médicamenteuses avec les AOD (respectivement 14,5% et 11,6%). Presque deux tiers des patients (65,1%) avaient au moins une interaction médicamenteuse avec les AVK.

Conclusion. – Ces résultats, concernant la prescription d'AOD dans la « vraie vie », mettent en garde contre un engouement trop rapide envers ces molécules que sont les AOD. En effet, seuls 53,1% des patients anticoagulés seraient susceptibles de bénéficier de la prescription d'AOD de façon totalement sécuritaire. La prudence reste donc de mise et les AVK gardent une place importante au sein de l'arsenal thérapeutique des anticoagulants.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Purpose. – More than one million patients received an oral anticoagulant treatment in France. This medication is the first aetiology of iatrogenic events. Recently, direct oral anticoagulant (DOA) provided efficacy and safety in the treatment of atrial fibrillation and venous thromboembolic events. Given the growing increase in the prescription of these molecules, with many advantages but also disadvantages, it seemed interesting to assess in routine hospital medical practice, the proportion of patients for which the initiation of AOD could be safe.

Keywords:

Direct oral anticoagulant
Real life

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : guillaume.armengol@chu-rouen.fr (G. Armengol).

Methods. – This prospective, observational study was conducted in the department of internal medicine from October 2012 and September 2013. All inpatients receiving oral anticoagulant treatment have been included. Demographic data, indication of anticoagulant treatment, contraindications and interactions have been reported. From these information, we have established the percentage of patients who could benefit from DOA safely and securely.

Results. – Two hundred and ninety inpatients were included with a mean age of 76.3 ± 15.2 years old. Atrial fibrillation and thromboembolic venous disease were the most prevalent indications of anticoagulant treatments (67.2% and 22.4% of cases respectively). Among all patients, 260 had an indication of DOA (89.7%), authorized by the French National health agency. Eighty percent had both indication and no contraindication for DOA. However, only 53.1% of patients neither had drug–drug interaction. Main contraindications were severe renal failure (clearance < 30 mL/min) in 10.7% of cases, and recent history of gastric ulcer in 15.3% of cases. The most frequent interactions with DOA were antiplatelet agent (14.5%) and amiodarone (11.6%). Almost two thirds of inpatients (65.1%) had at least one drug–drug interaction with VKA.

Conclusion. – These results, coming from “real life”, provide that only 53.1% of inpatients under anticoagulants could receive DOA safely. Caution is warranted, and VKA still have a preponderant role among anticoagulant drugs.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les traitements par antivitamine K (AVK) ont été pendant plus d'un demi-siècle les seuls traitements anticoagulants oraux disponibles dans la prévention des complications cardio-emboliques (fibrillation atriale [FA] principalement) et le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). À ce jour, plus de 1 million de patients sont traités par AVK [1], essentiellement des patients âgés avec de nombreuses co-médications [2]. Malheureusement, du fait des nombreuses interactions médicamenteuses, de l'existence de polymorphismes génétiques [3] et surtout d'une fenêtre thérapeutique étroite [4], les AVK sont grevés d'une iatrogénie certaine puisque cette classe thérapeutique représente 31 % des accidents iatrogènes graves en France en 2009 [5]. Le risque de survenue d'événements hémorragiques mineurs ou majeurs est ainsi de 9,6 % par an [6]. On estime par ailleurs entre 5000 et 6000 le nombre de décès liés aux accidents hémorragiques sous AVK [1]. Différents moyens de lutte contre cette iatrogénie ont été développés, comme la création de cliniques des anticoagulants [7–9] et des programmes d'éducation thérapeutique qui n'ont que partiellement amélioré l'incidence des accidents hémorragiques [10]. Parmi les autres moyens de lutte, le développement de nouveaux anticoagulants oraux, les anticoagulants oraux directs (AOD), qui auraient une fenêtre thérapeutique large, une réponse prévisible, un faible nombre d'interactions médicamenteuses et une rapidité d'action, est apparu comme indispensable. Ainsi, dans ce contexte, ont été développées, depuis 2008, de nouvelles molécules (AOD) ciblant soit le facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), soit le facteur IIa (dabigatran). Les résultats cliniques en matière de MTEV font état d'une non-infériorité des AOD comparativement au traitement de référence associant une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à de la warfarine. Par contre, une réduction des événements hémorragiques est retrouvée notamment pour les anti-Xa de près de 50 % [11–15]. Dans la FA, les AOD ont démontré pour certains une supériorité vis-à-vis de la warfarine [16], et pour d'autres une non-infériorité [17–19]. Une méta-analyse récente a montré un profil efficacité/tolérance favorable par rapport aux AVK, avec une réduction de la mortalité toute cause et une réduction des hémorragies intracrâniennes de près de 50 % [20]. Cependant, cette méta-analyse met en lumière un sur-risque modéré de saignement digestif. Actuellement, en France, près d'un patient sur deux chez qui un traitement anticoagulant oral est instauré se voit prescrire un AOD. Bien que rassurants en matière de sécurité d'emploi dans les différents essais thérapeutiques, les AOD ont certaines limites. Tout d'abord, les patients inclus étaient plus jeunes

que ceux rencontrés au quotidien dans la gestion de la MTEV, avec une moyenne d'âge inférieure de plus de 10 ans pour les essais de la MTEV. Ensuite, de nombreuses interactions médicamenteuses existent du fait d'un métabolisme nécessitant pour certains AOD comme le rivaroxaban et l'apixaban, à la fois un passage par le cytochrome P450 mais aussi le recours à une protéine de transport, la p-Gp [21,22]. Ainsi, l'hypothèse d'un sous- ou surdosage lié à ces interactions est problématique dans la mesure où il n'est pas recommandé de monitorer ces traitements et que les tests disponibles ne sont que des dosages pharmacologiques mais en aucun cas des tests de coagulation reflétant l'effet biologique du traitement.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude prospective observationnelle dont l'objectif principal était d'évaluer en pratique quotidienne dans un service de médecine interne, la proportion et les caractéristiques des patients sous traitement par AVK qui pourraient bénéficier de ces nouvelles molécules, en toute sécurité.

2. Patients et méthodes

Cette étude prospective et observationnelle a été menée d'octobre 2012 à septembre 2013, auprès de l'ensemble des patients hospitalisés au sein d'un service de médecine interne. Les patients, recevant un traitement anticoagulant par voie orale au long cours, étaient inclus consécutivement. Il n'y avait pas de critères d'exclusion à l'exception du refus des patients de voir leurs données utilisées. Les informations recueillies étaient les suivantes : données démographiques (âge à l'inclusion, sexe, indice de masse corporelle), indication du traitement anticoagulant (FA, MTEV, autres [valves mécanique et flutter]), créatininémie avec calcul de la clairance selon Cockcroft et Gault, traitements médicamenteux associés, évaluation des comorbidités par l'indice de Charlson [23], analyse du risque hémorragique par le score HAS-BLED [24,25], et analyse du risque embolique dans la FA par le score CHA₂DS₂-VASc [26]. Les lésions ou maladies à risque hémorragique majeur étaient celles mentionnées dans les contre-indications des RCP des AOD : saignement évolutif cliniquement significatif, ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, néoplasie à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalie vasculaire majeure intra-rachidienne ou intra-cérébrale. L'indication du traitement

Tableau 1
Caractéristiques démographiques.

Âge	76,3 ± 15,2 ans
Sex-ratio	0,97
IMC	27,9 ± 6,8 kg/m ²
Charlson	6,3 ± 2,8
CHAD ₂ S ₂ VASC	4,6 ± 1,6
HAS-BLED	2,7 ± 1,4
Indication	FA (67,2%), MTEV (22,4%), autres (10,3%)
Type de traitement	Fluindione (71,7%) Warfarine (16,6%) Acénocoumarol (0,7%) Rivaroxaban (9%) Dabigatran (2,1%)

anticoagulant, ainsi que les co-prescriptions médicamenteuses, étaient confrontées aux AMM et interactions médicamenteuses des AOD.

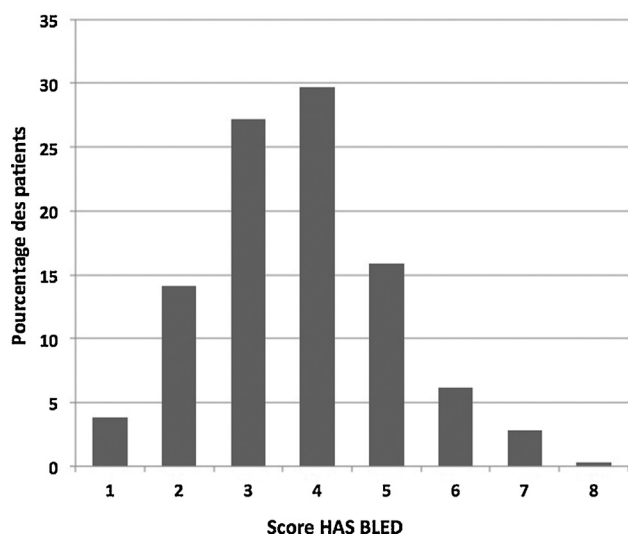
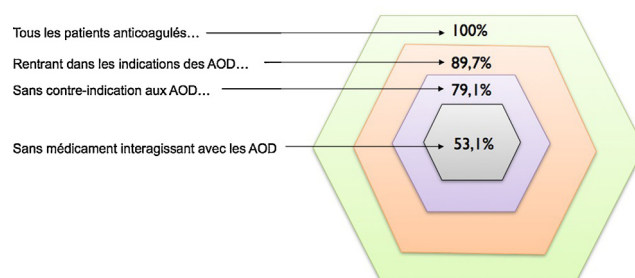
3. Résultats

Au total, 290 patients ont été inclus entre octobre 2012 et septembre 2013. Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le **Tableau 1**. La moyenne d'âge était de 76,3 ± 15,2 ans (50,7 % de femmes). L'IMC moyen était de 27,9 ± 6,8 kg/m². Les indications à l'anticoagulation étaient représentées par la FA (67,2%), la MTEV (22,4%) et les valves mécaniques et flutter dans 10,4% des cas. Seul 15,9% (*n* = 46) des patients étaient hospitalisés pour une initiation de traitement.

Parmi les patients, 260 (89,7%) avaient une indication aux AOD répondant aux AMM actuelles (FA et MTEV). Les patients recevaient en moyenne 8,1 ± 3,5 traitements concomitants. Le score moyen de Charlson était de 6,3 ± 2,8.

L'analyse des scores hémorragiques de la cohorte retrouvait un score de risque hémorragique HAS-BLED élevé (≥ 3) pour 159 patients (54,9%). Cent trente et un patients (45,2%) avaient un score ≤ 2 alors que 73 patients (25,2%) avaient un score ≥ 4 (**Fig. 1**). Le score de CHAD₂S₂VASC moyen était de 4,6 ± 1,6.

Une contre-indication était notée chez 20,9% des patients selon les RCP des produits. Malgré une clairance moyenne de 66,2 ± 39,7 mL/min, une des principales contre-indications retrouvée était l'insuffisance rénale sévère ou terminale qui concernait 10,7% des patients inclus. Par ailleurs, de nombreux patients (15,3%) présentaient un antécédent d'ulcère digestif de

**Fig. 1.** Répartition des patients en fonction du score HAS-BLED.**Fig. 2.** Synthèse.

moins de deux ans rendant difficile l'utilisation des AOD. Huit patients présentaient un saignement évolutif (2,9%), deux une cirrhose évoluée (0,6%) et une patiente était enceinte (0,3%).

La principale interaction commune aux AOD et AVK était l'association à un antiagrégant plaquettaire (14,5%). Les interactions propres aux AOD et AVK concernaient respectivement 12,2% et 65,1% des patients. Les principales interactions spécifiques des AOD étaient représentées par l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire (14,5%) et d'amiodarone (11,6%). Seul un patient présentait une autre interaction spécifique aux AOD (phénobarbital). Le nombre moyen d'interactions médicamenteuses était de 1,51 ± 1,3 par patient, reflétant une population hospitalière avec de nombreuses comorbidités justifiant des prescriptions médicamenteuses nombreuses.

Au total, seuls 154 patients (53,1%) ayant une indication aux AOD sans contre-indication ne présentaient pas non plus d'interactions médicamenteuses avec les AOD et pouvaient donc bénéficier de ces traitements en toute sécurité (**Fig. 2**).

4. Discussion

Les principaux résultats de cette étude observationnelle sont que 53,1% des patients pourraient bénéficier en toute sécurité d'un remplacement des AVK vers les AOD. La principale contre-indication rencontrée en pratique quotidienne est l'insuffisance rénale sévère. Par ailleurs, de nombreux patients présentent un antécédent d'ulcère gastroduodénal, ce qui représente également un frein à l'utilisation des AOD du fait d'un sur-risque d'hémorragie digestive identifié, notamment dans la méta-analyse de Ruff et al. [20]. Enfin, 43% des patients ont au moins une interaction médicamenteuse rendant aléatoire l'efficacité du traitement par AOD.

L'efficacité des AOD dans la FA et la MTEV est démontrée par de grandes études randomisées [11–14,16–19,27,28] avec un profil favorable en matière de réduction du risque hémorragique et notamment de réduction du risque d'hémorragie majeur.

Dès lors, la relative facilité d'emploi de ces traitements a conduit à une hausse importante de leur prescription en France, comme en témoigne une étude récente de la CNAM [29]. Du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013, l'introduction d'un traitement anticoagulant par AOD et AVK a concerné respectivement 235 000 et 252 000 patients. Cependant malgré leur facilité d'utilisation, les AOD ne peuvent être systématiquement prescrits. Notre projection d'utilisation des AOD « dans la vraie vie » au sein d'un service de médecine interne met en lumière la persistance de l'utilité des AVK. Ainsi, seuls 53,1% des patients anticoagulés sont susceptibles de bénéficier de la prescription d'un AOD en toute sécurité. Bien évidemment, ces résultats sont à nuancer car dans notre cohorte, les AVK étaient prescrits alors qu'il existait de nombreuses interactions médicamenteuses. Par conséquent, l'utilisation des AOD en présence d'un traitement responsable d'une interaction ne paraît pas incompatible. Toutefois, l'effet de certaines co-médications est à ce jour bien documenté en termes de dosage pharmacologique ;

il s'agit notamment des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (antirétroviraux, antifongiques, clarithromycine, télithromycine et jus de pamplemousse), et des inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis pour lesquels la prudence semble être de mise. Les AOD sont également des substrats des protéines d'efflux appelées P-gp (*permeability glycoprotein*). Ces protéines sont exprimées constitutivement dans de nombreux tissus, dont l'intestin grêle (régulation de l'absorption), le foie ou les reins (excrétion biliaire et rénale). L'inhibition ou l'induction de ces protéines de transport va ainsi modifier les concentrations des AOD.

Notre étude montre qu'en pratique hospitalière, et ce malgré une moyenne de 8,1 traitements par patient, seuls 12,2% des patients présentaient une interaction médicamenteuse spécifique aux AOD.

La principale contre-indication des AOD dans notre étude est représentée par l'insuffisance rénale sévère. L'utilisation possible des AVK est ici d'une grande utilité face à cette affection rencontrée dans 20% des services de médecine gériatrique [30]. Plusieurs études ont en effet montré une accumulation de certains AOD en présence d'un débit de filtration inférieur à 30 mL/min. C'est le cas du dabigatran dont la clairance diminue d'un facteur 7 en cas d'insuffisance rénale sévère [31]. Le rivaroxaban dans cette même circonstance voit son AUC augmenter plus modérément (1,6 fois) [32]. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'apixaban. Il faut rappeler que les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient systématiquement exclus des grandes études randomisées ayant donné leurs AMM aux AOD.

Le paradoxe actuel en matière d'anticoagulation est de réserver les AVK aux patients à risque hémorragique alors que toutes les données de la littérature rapportent une diminution significative du risque d'hémorragie majeure sous AOD [33]. Cette attitude repose en partie sur l'absence d'antidote actuellement disponible pour les AOD. À opposer à cet argument, la mortalité des patients avec hémorragie dans les études était identique entre les groupes AOD et AVK. De plus, la gestion d'une hémorragie grave sous AVK repose en premier lieu sur les agents « by-passant » et non pas sur la vitamine K [34]. D'ailleurs les recommandations de prise en charge de ces hémorragies graves sont comparables entre AVK et AOD [35]. De plus, l'analyse de sous-groupes des patients dits fragiles (poids < 50 kg, DFG < 30 mL/min et âge > 75 ans) dans les études Einstein indiquait que cette population était probablement celle pour qui la prescription d'un AOD était la plus intéressante. Bien sûr des études ciblant spécifiquement ces patients seront nécessaires pour confirmer cette tendance.

Un résultat important de l'étude est que les patients hospitalisés avaient un nombre moyen de traitements concomitants de 8,1, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [36]. Ce nombre important de traitements est à mettre en relation avec le score élevé de Charlson (6,1 en moyenne), qui est le reflet d'une population polypathologique et fragile. Le nombre de traitements est directement corrélé à la mortalité des patients âgés de plus de 65 ans sous AVK. En effet, cette mortalité augmente de 85% si le nombre de traitement dépasse 3 [37]. Ainsi, cette étude met en lumière qu'outre la projection des patients pouvant bénéficier d'AOD, il existe surtout un nombre non négligeable de patients pour lesquels l'utilisation d'un AVK est particulièrement dangereuse.

Une des limites de notre étude est l'absence de données concernant la labilité des INR. Ce paramètre est parfaitement démontré comme étant un des facteurs de risque d'hémorragies ou de récives thrombotiques sous AVK. Cette labilité importante des INR est une des indications à arrêter le traitement par AVK au profit des AOD. Parmi les patients pour lesquels nous disposons de cette donnée ($n=80$), 36% passaient moins de 50% du temps dans leur cible d'INR. Une autre limite concerne les patients ayant une fibrillation atriale non anticoagulée, qui n'ont pas été inclus

dans notre travail. Enfin, le pourcentage de patients ayant une contre-indication digestive au traitement est élevé dans notre étude (15,3%). Ce pourcentage élevé est expliqué par le sur-risque hémorragique digestif de certains AOD, qui a conduit à rechercher de façon exhaustive tout antécédent digestif, en incluant notamment les gastrites érosives et les œsophagites ulcérées.

En attendant les résultats des registres actuellement en cours, cette étude est la première, à notre connaissance, à établir une projection de l'utilisation des AOD en pratique quotidienne dans un service de médecine interne.

5. Conclusion

Les AOD constituent une alternative aux AVK dans le traitement de la FA et la MTEV. Leur projection d'utilisation au sein d'un service de médecine interne montre qu'environ 50% des patients pourraient bénéficier de cette nouvelle classe thérapeutique. Cependant, les AVK gardent une place importante au sein de l'arsenal thérapeutique, notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, affection fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] ANSM. Rapport – les anticoagulants en France en 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis-Des-medicaments-sous-surveillance-renforcee-Point-d-information-Actualise-le-09-10-2013>. Accès au site le 9/10/2013.
- [2] Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345–51.
- [3] Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008;358:999–1008.
- [4] Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073–5.
- [5] DRESS. Enquête nationale sur les événements indésirables graves associés aux soins – description des résultats 2009. <http://www.drees.sante.gouv.fr/enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-graves-associes-aux-soins-description-des-resultats-2009,9499.html>. Accès au site le 19/09/2011.
- [6] Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315–28.
- [7] Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller JM, Cailleux N, Magne JC, Soubrane JC, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *Rev Med Interne* 2009;30(7):567–72.
- [8] Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C, Bura A, Desgrappes F, Schneller JM, et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Évaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *Rev Med Interne* 2013;34(9):515–21.
- [9] Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhães A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998;352:1505–9.
- [10] Clarkesmith DE, Pattison HM, Lane DA. Educational and behavioural interventions for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008600.
- [11] Agnelli G, Büller 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.
- [12] The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15.
- [13] Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.
- [14] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
- [15] Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5133.

- [16] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
- [17] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15.
- [18] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91.
- [19] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- [20] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.
- [21] Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother* 2013;47:1478–87.
- [22] Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:69–82.
- [23] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245–51.
- [24] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
- [25] Lip GYH, Lin HJ, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT, et al. Comparative assessment of the HAS-BLED score with other published bleeding risk scoring schemes, for intracranial haemorrhage risk in a non-atrial fibrillation population: the Chin-Shan Community Cohort Study. *Int J Cardiol* 2013;168:1832–6.
- [26] Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72.
- [27] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-C, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–17.
- [28] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
- [29] CNAM. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. <http://ansm.sante.fr/content/download/56115/722405/version/1/file/DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf>. Accès au site le 01/10/2014. Publié en ligne le 27/11/2013.
- [30] Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004;65:649–53.
- [31] Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost* 2011;9:2168–75.
- [32] Kubitz D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703–12.
- [33] Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding. *Semin Hematol* 2014;51:102–11.
- [34] HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier (avril 2008). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage.en.avk.situations.a.risque.et.accidents.hemorragiques._synthese.des_recommandations.v2.pdf. Accès au site le 01/10/2014.
- [35] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) – mars 2013. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:691–700.
- [36] Muir AJ, Sanders LL, Wilkinson WE, Schmader K. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. *J Gen Intern Med* 2001;16:77–82.
- [37] Leiss W, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Polypharmacy is associated with an increased risk of bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2015;30:17–24.