

Cet outil est présenté à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du praticien. Il a été réalisé en collaboration avec un comité d'experts du réseau et les recommandations émises sont appuyées par l'INESSS. De l'information plus à jour pourrait se trouver sur le site Web de l'INESSS à inesss.qc.ca.

Cet outil clinique présente les caractéristiques pertinentes provenant d'études publiées afin d'éclairer le praticien quant à l'anticoagulant le plus approprié.

	WARFARINE (COUMADIN ^{MC})	DABIGATRAN (PRADAXA ^{MC})	RIVAROXABAN (XARELTO ^{MC})	APIXABAN (ELIQUIS ^{MC})
Mécanisme d'action	Inhibiteur des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K et des protéines de coagulation C et S	Inhibiteur direct et spécifique du facteur IIa (Thrombine)	Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa	Inhibiteur direct et spécifique du facteur Xa
Posologie	PO DIE Dosage à ajuster selon le ratio international normalisé (RIN) (2-3)	150 mg PO BID 110 mg PO BID : posologie à considérer en présence de facteurs de risque hémorragique, chez les patients de poids corporel inférieur à 50 kg et chez les personnes de 80 ans ou plus	20 mg PO DIE 15 mg PO DIE en présence d'une clairance de la créatine (Clcr) entre 30 et 49 ml/min	5 mg PO BID 2,5 mg PO BID si 2 des critères suivants : • âge de 80 ans ou plus • poids corporel de 60 kg ou moins • créatinine sérique de 133 µmol/l ou plus
Directives particulières : stabilité, conservation et mode d'administration	Aucune	Sensible à l'humidité : garder dans l'emballage d'origine, aucune donnée en pilulier Capsule ne doit pas être écrasée ou croquée car exposition accrue de 75 % Ne pas administrer par tube naso-gastrique	À administrer avec de la nourriture (augmentation de la biodisponibilité) Ne pas administrer par jéjunostomie, par tube naso-duodéal ou par tube naso-jéjunal	À prendre avec ou sans aliments
ÉTUDES PRINCIPALES				
Population étudiée		Âge moyen : 71 ans CHADS ₂ ≥ 1 ¹ (moyenne : 2,1)	Âge moyen : 73 ans CHADS ₂ ≥ 2 (moyenne : 3,5)	Âge moyen : 70 ans CHADS ₂ ≥ 1 (moyenne : 2,1)
Efficacité		150 mg PO BID : réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,6 %/an comparativement à la warfarine (NNT = 167) 110 mg PO BID : non-infériorité comparativement à la warfarine	Non infériorité comparativement à la warfarine	Réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,33 %/an comparativement à la warfarine (NNT = 303)

1 Très faible proportion avec CHADS₂ = 0 dans l'étude, il s'agissait de patients âgés entre 65 et 74 ans ayant une maladie coronarienne

	WARFARINE (COUMADIN ^{MC})	DABIGATRAN (PRADAXA ^{MC})	RIVAROXABAN (XARELTO ^{MC})	APIXABAN (ELIQUIS ^{MC})
Innocuité		<p><u>150 mg PO BID</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Autant de saignements majeurs que la warfarine Plus de saignements gastro-intestinaux : 1,51 %/an contre 1,02 %/an avec la warfarine (NNH=204) Moins de saignements intracrâniens : 0,3 %/an contre 0,74 %/an avec la warfarine (NNT= 227) Plus de dyspepsie : 11,3 % contre 5,8 % avec la warfarine (NNH=18) <p><u>110 mg PO BID</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Moins de saignements majeurs : 2,87 %/an contre 3,57 %/an avec la warfarine (NNT= 143) 	<ul style="list-style-type: none"> Autant de saignements majeurs que la warfarine Plus de saignements gastro-intestinaux majeurs : 3,2 % contre 2,2 % avec la warfarine (NNH=100) Moins de saignements intracrâniens : 0,5 %/an contre 0,7 %/an avec la warfarine (NNT= 500) Moins de saignements fatals : 0,2 %/an contre 0,5 %/an avec la warfarine (NNT=333) 	<ul style="list-style-type: none"> Moins de saignements majeurs que la warfarine : 2,13 %/an contre 3,09 %/an (NNT= 104) incluant les personnes de 75 ans ou plus Autant de saignements gastro-intestinaux que la warfarine Moins de saignements intracrâniens : 0,33 %/an contre 0,8 %/an avec la warfarine (NNT=213)
PHARMACOCINÉTIQUE				
Pic de l'effet anticoagulant	4 à 5 jours	1 à 3 h	2 à 4 h	3 à 4 h
Demi-vie	20 à 60 h	12 à 17 h	5 à 13 h	8 à 15 h
Élimination	Hépatique (enzymes Cytochrome P450)	Rénale (85 %)	Rénale (33% en métabolites inactifs, 33% sous forme inchangée (active)) et voie fécale (33%)	Rénale (≈27 %) et voie fécale (≈73 %)
SUIVI				
Mesure biologique de l'activité anticoagulante	RIN	Aucune pour le suivi régulier	Aucune pour le suivi régulier	Aucune pour le suivi régulier
Suivi biochimique	RIN - suivi périodique	Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale Fonction hépatique avant le traitement	Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale Fonction hépatique avant le traitement	Clcr : avant le traitement, 1 à 2 fois/an et selon la modification du profil médicamenteux ou de la condition médicale Fonction hépatique avant le traitement
POPULATIONS PARTICULIÈRES				
Personnes âgées de 75 ans ou plus	80 ans ou plus : médicament de choix	Prudence/peu de données Plus de saignements digestifs comparativement à la warfarine (doses de 110 mg et de 150 mg)	Prudence	Prudence/peu de données Moins de saignements majeurs comparativement à la warfarine

NNT: Nombre de patients à traiter en moyenne pendant une période donnée pour éviter un événement supplémentaire comparativement à un autre traitement

NNH: Nombre de patients à traiter en moyenne pendant une période donnée pour observer un effet indésirable additionnel comparativement à un autre traitement

	WARFARINE (COUMADIN ^{MC})	DABIGATRAN (PRADAXA ^{MC})	RIVAROXABAN (XARELTO ^{MC})	APIXABAN (ELIQUIS ^{MC})
CONTRE-INDICATIONS MÉDICALES				
Insuffisance rénale grave (Clcr inférieure à 30 ml/min ou insuffisance rénale aiguë)	Aucun changement de dose recommandé systématiquement	●	Non recommandé	● ²
AVC grave ou handicapant dans les 3-6 derniers mois	Médicament de choix mais prudence	●	● (dans les 3 derniers mois)	●
AVC récent (7-14 derniers jours)	●	●	●	●
Valvulopathies hémodynamiquement significatives (ex.: sténose mitrale modérée ou sévère, prothèse valvulaire, etc.)	Médicament de choix	●	●	●
Présence de prothèse valvulaire	Médicament de choix	●	● Pas de données disponibles	● Pas de données disponibles
Maladie hépatique active ou enzymes hépatiques plus de 2 à 3 fois la limite supérieure	Médicament de choix mais prudence	●	●	●
PRÉCAUTIONS				
Interactions	Interactions nombreuses (médicaments, produits de santé naturels et aliments) Suivi plus étroit du RIN au besoin	Interactions mal connues Contre-indiqué avec kétoconazole Éviter avec rifampicine	Interactions mal connues Contre-indiqué avec kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis	Interactions mal connues Contre-indiqué avec kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole ou ritonavir Éviter rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis
Usage concomitant avec AAS, AINS, clopidogrel ou autres antiplaquettaires	Risque accru d'hémorragie Médicament de choix si combinaison avec AAS à haute dose ou autre antiplaquettaire	Peu documenté Risque accru d'hémorragie AAS à petite dose peut être acceptable	Peu documenté Risque accru d'hémorragie AAS à petite dose peut être acceptable	Peu documenté Risque accru d'hémorragie AAS à petite dose peut être acceptable
AUTRES				
Antidote/renversement de l'effet anticoagulant	Vitamine K, plasma frais congelé ou concentrés de complexes prothrombiniques non activés En cas de risque élevé de saignement, demeure le premier choix	Aucun produit cliniquement démontré à ce jour Hémodialyse (situation d'exception, ex.: surdosage aigu)	Aucun produit cliniquement démontré à ce jour	Aucun produit cliniquement démontré à ce jour

2 Non évalué dans cette population pour une Clcr < 25 ml/min

● Contre-indiqué ● Non évalué dans cette population

	WARFARINE (COUMADIN ^{MC})	DABIGATRAN (PRADAXA ^{MC})	RIVAROXABAN (XARELTO ^{MC})	APIXABAN (ELIQUIS ^{MC})
Coût estimé pour le régime public d'assurance médicaments (doses usuelles)	34,80 \$/mois incluant les coûts de mesure du RIN	96,00 \$/mois ³	85,00 \$/mois ³	96,00 \$/mois ³
AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS				
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité et sécurité à long terme bien connue • Facilité de monitoring de l'anticoagulation (RIN) • Présence d'un antidote • Prise unquotidienne • Anticoagulation résiduelle en cas d'omission d'une dose • Rapport coût-efficacité favorable chez les patients avec un RIN bien contrôlé 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation stable et prévisible, pas de suivi régulier requis • Moins de saignements intracrâniens que la warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation stable et prévisible, pas de suivi régulier requis • Prise unquotidienne • Moins de saignements intracrâniens que la warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulation stable et prévisible, pas de suivi régulier requis • Moins de saignements majeurs que la warfarine, incluant la population âgée • Moins de saignements intracrâniens que la warfarine
INCONVÉNIENTS	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi régulier de l'activité anticoagulante requis et ajustement de la dose • Interactions nombreuses avec médicaments, produits de santé naturels et aliments 	<ul style="list-style-type: none"> • Profil d'innocuité à long terme mal connu • Pas de mesure biologique standardisée pour mesurer l'activité anticoagulante • Plus de saignements digestifs, particulièrement chez les personnes de 75 ans ou plus • Diminution rapide de l'anticoagulation en cas d'omission d'une dose • Absence d'antidote • Abandons de traitement plus fréquents, possiblement en raison de la dyspepsie • Stabilité non assurée en pilulier • La capsule ne doit pas être ouverte ou brisée • Coût mensuel plus élevé que la warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> • Profil d'innocuité à long terme mal connu • Pas de mesure biologique standardisée pour mesurer l'activité anticoagulante • Diminution rapide de l'anticoagulation en cas d'omission d'une dose • Absence d'antidote • Coût mensuel plus élevé que la warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> • Profil d'innocuité à long terme mal connu • Pas de mesure biologique standardisée pour mesurer l'activité anticoagulante • Diminution rapide de l'anticoagulation en cas d'omission d'une dose • Absence d'antidote • Coût mensuel plus élevé que la warfarine

3 À titre indicatif, exclut les honoraires du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

PRINCIPALES RÉFÉRENCES

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361 (12):1139-51.

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365 (10):883-91.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna Michael, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365 (11):981-92.