F. DIEVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude RE-LY : enfin une alternative aux AVK

L'étude RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) a évalué, comparativement à une antivitamine K (AVK) – la warfarine – l'effet, en termes de prévention des événements emboliques chez des patients ayant une FA (FA), de deux posologies différentes d'un nouvel anticoagulant : **le dabigatran**. Cette étude démontre qu'il existe maintenant une alternative aux AVK.

■ CONTEXTE

1. – Les AVK

Les AVK ont été découvertes dans les années 1920, et la warfarine, l'AVK de référence aux Etats-Unis, a été approuvée pour commercialisation en Amérique du Nord en 1954.

Le bénéfice d'un traitement par les AVK dans la prévention des accidents emboliques associés à une FA a été affirmé par de nombreux essais thérapeutiques conduits depuis la seconde partie des années 1990. Ainsi, depuis 1989, nous disposons des résultats d'une trentaine d'essais ayant évalué la warfarine contre placebo et/ou contre aspirine, voire contre certains autres antithrombotiques, chez près de 30000 patients âgés en moyenne de 71 ans. Plusieurs méta-analyses de ces essais ont également été conduites et celle de référence de 2007 a montré que :

- comparativement au placebo, la warfarine réduit significativement le risque d'AVC de 64 % (IC 95 % : 49-74 %),
- comparativement à l'aspirine, la warfarine réduit significativement le risque d'AVC de 22 % (IC 95 % : 6-35 %),
- la warfarine augmente le risque d'hémorragie extracrânienne majeure de 0,3 % par an.

Les recommandations internationales de septembre 2006 pour la prise en charge de la FA ont donc confirmé les propositions de recommandations antérieures : les AVK doivent être

- L'étude RE-LY constitue indiscutablement une avancée majeure pour la pratique et surtout pour les patients ayant une FA à risque embolique, en fournissant une alternative à un traitement sans concurrence réelle depuis plus de 50 ans, les AVK.
- En évaluant deux posologies différentes de dabigatran (110 et 150 mg 2 fois par jour), elle apporte deux possibilités de traitements :
 - chez les patients à risque hémorragique modéré ou faible, elle permet d'envisager l'utilisation d'une posologie de 150 mg 2 fois par jour afin de réduire le risque d'événements emboliques,
 - chez les patients à risque hémorragique plus élevé (selon des critères qu'il faudra définir), elle permet d'envisager une alternative aux AVK, au moins aussi efficace et diminuant le risque hémorragique.

POINTS FORTS

prescrits aux patients à risque embolique élevé et l'aspirine à ceux de risque embolique moindre (*tableaux I et II*).

Bien que plusieurs millions de personnes dans le monde reçoivent quotidiennement une AVK pour la prévention des événements emboliques induits par une FA, cette classe thérapeutique, dont le bénéfice clinique net est largement démontré, pose

Facteurs de risque embolique moins forts ou moins bien validés	Facteurs de risque embolique modéré	Facteurs de haut risque embolique
Sexe féminin	Age ≥ 75 ans	Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie
Age entre 65 et 74 ans	HTA	Sténose mitrale
Maladie coronaire	Insuffisance cardiaque	Prothèse valvulaire cardiaque
Thyrotoxicose	FEVG ≤ 35 % DNID	

Tableau I : Facteurs de risque embolique chez les patients ayant une FA.

Catégorie de risque	Traitement recommandé
Pas de facteur de risque.	Aspirine entre 81 et 325 mg/j.
Un facteur de risque modéré.	Aspirine entre 81 et 325 mg/j ou AVK (INR 2 à 3, cible 2,5).
N'importe quel facteur de risque élevé ou plus d'un facteur de risque modéré.	AVK (INR 2 à 3, cible 2,5).

Tableau II : Stratégie antithrombotique proposée en fonction des facteurs de risque embolique chez les patients ayant une FA.

de nombreux problèmes : son index thérapeutique est étroit, elle est l'objet de nombreuses interactions avec d'autres médicaments et/ou l'alimentation, son effet est génétiquement modulé. Tous ces éléments justifient une surveillance régulière par la mesure de l'INR, créant une réelle contrainte pour les patients.

La principale alternative était constituée jusqu'alors par les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire) mais elles ne peuvent être utilisées en routine, car uniquement actives par voie parentérale et potentiellement inductrices des complications graves comme les thrombopénies induites par l'héparine.

2. – Vers de nouveaux anticoagulants

La cascade de la coagulation est complexe et comprend de nombreux facteurs et voies enzymatiques qui pourraient être autant de cibles thérapeutiques. L'espoir et les recherches sont donc importants afin de pouvoir mettre au point un nouvel anticoagulant qui n'aurait pas les limites des AVK et pourrait les remplacer, notamment dans la prise en charge de la FA. Plusieurs critères ont été avancés pour définir ce qui pourrait être l'anticoagulant idéal : rapidité d'efficacité par voie orale

(permettant d'éviter le recours transitoire à une forme injectable), mode d'action spécifique, effet prévisible sans avoir recours à un schéma posologique complexe et sans justifier de dosages biologiques réguliers, bien toléré et dépourvu d'interactions avec les autres médicaments et l'alimentation. Pour certains, cet anticoagulant devrait avoir une demi-vie longue permettant une action prolongée avec une prise quotidienne, pour d'autres, il devrait avoir une demi-vie courte permettant une interruption rapide de l'effet en cas d'accident hémorragique sans nécessiter d'antidote.

Plusieurs molécules tentant de répondre à ce cahier des charges ont été synthétisées et sont en phase de développement clinique dans diverses indications dont la FA. En 2005, avec les résultats des essais SPORTIF, nous pensions disposer du nouvel anticoagulant qui allait pouvoir remplacer les AVK, mais la molécule alors évaluée – le ximélagatran – avait une toxicité hépatique, ce qui a conduit à interrompre son développement alors qu'elle avait déjà été commercialisée dans quelques pays (sous le nom d'Exanta).

Le dabigatran fait partie de ces nouveaux anticoagulants dont le développement clinique déjà avancé a permis une mise à disposition dans les prévention des événements veineux thrombo-emboliques dans le contexte d'une chirurgie orthopédique (*voir encadré ci-dessous*). Parmi les anticoagulants en développement, il s'agit du premier dont l'étude d'évaluation dans la FA – l'étude RE-LY – est aboutie. Les résultats de cette étude ont été présentés à l'ESC le dimanche 30 août 2009, par Stuart Connolly, simultanément à leur publication dans le *New England Journal of Medicine*. Le protocole de l'étude est paru en mai 2009 dans l'*American Heart Journal*.

Quelques caractéristiques du dabigatran

Le dabigatran (Laboratoire Boehringer Ingelheim) est une antithrombine directe qui se lie spécifiquement et sélectivement à la thrombine. Il inhibe la thrombine libre et la thrombine liée au thrombus et se lie à la thrombine existante bloquant l'up-régulation responsable d'une production supplémentaire de thrombine. Il bloque ainsi l'activité de la thrombine et la conversion du fibrinogène en fibrine.

C'est une prodrogue, active par voie orale. Sa demi-vie est de 12 à 17 heures et son élimination est rénale à 80 %. Il a une pharmacocinétique linéaire avec une faible variabilité pharmacocinétique interindividuelle.

Son effet maximal sur les paramètres de coagulation apparaît au moment de la concentration plasmatique maximale du médicament, avec un début d'action rapide.

Il est commercialisé en France sous le nom de Pradaxa avec comme indication : "Prévention primaire des événements thrombo-emboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou". Dans cette indication, il est proposé en 1 prise par voie orale par jour en gélules de 110 mg. Une forme en gélules de 75 mg par jour est proposée pour les patients de plus de 75 ans, pour ceux ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30-50 mL/min) et pour ceux recevant de l'amiodarone. Il est contre-indiqué chez les patients recevant de la quinidine.

Les deux posologies évaluées dans l'étude RE-LY sont la forme à 110 mg, administrée 2 fois par jour, et une forme à 150 mg, administrée également 2 fois par jour.

L'indication dans le traitement de la FA n'a pas encore été reconnue par les autorités de santé et cette molécule ne saurait aujourd'hui être préconisée dans cette situation clinique.

■ L'ETUDE RE-LY

1. – Principes et méthodes

Le schéma de l'étude RE-LY est relativement simple : il s'agissait d'évaluer contre la warfarine l'effet de deux posologies différentes du dabigatran, l'une plus faible dans une étude de non-infériorité, l'autre plus élevée dans une étude de supériorité sur un critère d'efficacité comprenant l'incidence des AVC et des embolies systémiques chez des patients ayant une FA non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC.

L'étude a été conduite en ouvert concernant la randomisation entre warfarine et dabigatran, selon le schéma PROBE (indiquant que les événements étaient évalués en aveugle) et, parmi les patients randomisés pour recevoir le dabigatran, la randomisation entre posologie faible et posologie élevée a été établie en double aveugle. La FA devait être présente lors de l'inclusion ou avoir été documentée lors des 6 mois précédents.

L'utilisation de l'aspirine était autorisée en parallèle, celle des quinidiniques a été interdite 2 ans après le début de l'essai du fait des interactions reconnues avec le dabigatran. La warfarine était prescrite afin d'obtenir et de maintenir si possible un INR entre 2 et 3, les deux posologies de dabigatran évaluées ont été des posologies fixes : 110 mg 2 fois par jour et 150 mg 2 fois par jour.

Le critère primaire d'efficacité était les AVC ou les embolies systémiques. Le critère primaire de sécurité était les hémorragies majeures. Parmi les critères secondaires figuraient les AVC, les embolies systémiques, les décès. Était aussi évaluée l'incidence des infarctus du myocarde, des embolies pulmo-

naires, des AIT et des hospitalisations. Le bénéfice clinique net a été évalué en prenant en compte les AVC, les embolies systémiques, les embolies pulmonaires, les infarctus du myocarde, les décès et les hémorragies majeures.

2. – Résultats

L'étude a été conduite dans 951 centres de 44 pays qui ont enrôlé 18 113 patients entre décembre 2005 et décembre 2007. L'âge moyen des patients était de 71 ans, le score de CHADS2 était en moyenne de 2,1 avec schématiquement 1/3 des patients ayant un score inférieur à 2, 1/3 ayant un score de 2 et 1/3 ayant un score supérieur à 2. La moitié des patients recevait préalablement à l'inclusion un AVK (*tableau III*).

L'étude a été arrêtée en mars 2009 avec un suivi médian de 2 ans. Dans le groupe ayant reçu la warfarine, la durée moyenne dans la cible d'INR a été de 64 %, ce qui veut dire en d'autres termes que pendant 36 % de la durée de l'étude, les patients n'ont pas été dans la cible. Dans ce groupe, 21,1 % des patients ont reçu de l'aspirine pendant la durée de l'étude.

2. – Résultats concernant le dabigatran 110 mg 2 fois/jour

Dans ce groupe, 19,6 % des patients ont reçu de l'aspirine pendant la durée de l'étude. Dans ce groupe, il est survenu 182 événements du critère primaire, soit un taux annuel de 1,53 %, et 199 événements du critère primaire dans le groupe sous warfarine, soit un taux annuel de 1,69 %, avec un risque relatif de 0,91 (IC 95 % : 0,74-1,11) et une valeur de $p < 0,001$ pour la non-infériorité. **En termes d'efficacité, le dabigatran à 110 mg 2 fois par jour n'est donc pas inférieur à la warfarine.**

	Groupe dabigatran 110	Groupe dabigatran 150	Groupe warfarine
Nombre de patients	6 015	6 076	6 022
Age moyen	71,4 ans	71,5 ans	71,6 ans
Hommes	64,3 %	63,2 %	63,3 %
Pression artérielle	130,8/77,0 mmHg	131,0/77,0 mmHg	131,2/77,1 mmHg
Score CHADS2 moyen	2,1	2,2	2,1
CHADS2 à 0 ou 1	32,6 %	32,2 %	30,9 %
CHADS2 à 2	34,7 %	35,2 %	37,0 %
CHADS2 entre 3 et 6	32,7 %	32,6 %	32,1 %
Antécédents d'AVC/AIT	19,9 %	20,3 %	19,8 %
Antécédents d'IDM	16,8 %	16,9 %	16,1 %
Insuffisance cardiaque	32,2 %	31,8 %	31,9 %
Diabète	23,4 %	23,1 %	23,4 %
Aspirine à l'inclusion	40,0 %	38,7 %	40,6 %
Amiodarone à l'inclusion	10,4 %	10,9 %	10,7 %
AVK à l'inclusion	50,1 %	50,2 %	48,6 %

Tableau III : Principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude RE-LY.

Comparativement aux patients ayant reçu le dabigatran à 150 mg/j, le risque relatif des événements du critère primaire est de 0,75, significativement diminué en faveur de la posologie de 150 mg (IC 95 % : 0,58-0,91 ; $p = 0,005$). Bien que cela ne soit pas l'objet principal de l'étude, ce résultat indique que la posologie de 150 mg 2 fois par jour est supérieure à celle de 110 mg 2 fois par jour pour réduire les événements emboliques dans la FA.

L'incidence des hémorragies majeures a été de 3,36 % par an chez les patients sous warfarine et de 2,71 % chez ceux sous dabigatran 110 mg 2 fois par jour, soit une réduction significative du risque de 20 % (risque relatif : 0,80 ; IC 95 % : 0,69-0,93 ; $p = 0,03$).

Le bénéfice clinique net n'a pas été significativement différent entre la warfarine et le dabigatran avec une incidence des événements pris en compte de 7,64 % par an chez les patients sous warfarine et de 7,09 % par an chez les patients sous dabigatran (risque relatif : 0,92 ; IC 95 % : 0,84-1,02 ; $p = 0,10$).

3. – Résultats concernant le dabigatran 150 mg 2 fois/jour

Dans ce groupe, 20,8 % des patients ont reçu de l'aspirine pendant la durée de l'étude. Les auteurs rapportent chez ces patients 134 événements du critère primaire, soit un taux annuel de 1,11 % et 199 événements du critère primaire dans le groupe sous warfarine, soit un taux annuel de 1,69 %, avec un risque relatif de 0,66 (IC 95 % : 0,53-0,82) et une valeur de $p < 0,001$ pour la supériorité. **En termes d'efficacité, le dabigatran à 150 mg 2 fois par jour est donc supérieur à la warfarine.**

L'incidence des hémorragies majeures a été de 3,36 % par an chez les patients sous warfarine et de 3,11 % chez ceux sous dabigatran 150 mg 2 fois par jour, sans différence significative du risque entre les deux groupes (risque relatif : 0,93 ; IC 95 % : 0,81-1,07 ; $p = 0,31$).

Le bénéfice clinique net a été significativement supérieur pour les patients sous dabigatran à 150 mg 2 fois par jour par rapport aux patients sous warfarine avec une incidence des événements pris en compte de 7,64 % par an chez les patients sous warfarine et de 6,91 % par an chez les patients sous dabigatran (risque relatif : 0,91 ; IC 95 % : 0,82-1,00 ; $p = 0,04$).

4. – Sécurité d'emploi, effets indésirables, différences notables

Il a été constaté un taux d'infarctus du myocarde significativement supérieur chez les patients ayant reçu le dabigatran

150 mg 2 fois par jour (89 événements, incidence annuelle de 0,74 %) par rapport aux patients sous warfarine (63 événements, incidence annuelle de 0,53 % ; risque relatif : 1,38 ; IC 95 % : 1,00-1,91 ; $p = 0,048$).

L'effet indésirable le plus fréquent a été des troubles digestifs constatés chez 11,8 % des patients sous dabigatran 110 mg 2 fois par jour, chez 11,3 % des patients sous dabigatran 150 mg 2 fois par jour et chez 5,8 % des patients sous warfarine.

En fin d'étude, 17 % des patients du groupe warfarine avaient interrompu leur traitement, ainsi que 21 % des patients sous dabigatran 150 ou 110 mg 2 fois par jour.

Il n'a pas été noté de différence significative en termes d'élévation des enzymes hépatiques entre les groupes.

5. – En synthèse

Le dabigatran à 110 mg apporte un bénéfice clinique net équivalent à celui de la warfarine chez les patients ayant une FA et au moins un facteur de risque d'accident embolique. De fait, il n'apparaît pas inférieur en termes d'efficacité clinique, mais diminue significativement le risque d'hémorragies majeures.

Le dabigatran à 150 mg apporte un bénéfice clinique net supérieur à celui de la warfarine chez les patients ayant une FA et au moins un facteur de risque d'accident embolique, et cela parce qu'il est plus efficace à réduire le risque d'embolie, avec un risque d'hémorragies majeures équivalent.

■ LES QUESTIONS EN SUSPENS

Malgré cette avancée majeure, de nombreuses questions restent en suspens. Elles vont essentiellement nous permettre de maintenir une certaine place pour les AVK et surtout permettre aux études en cours évaluant d'autres anticoagulants de se poursuivre (*tableau IV*).

Concernant la place des AVK, si du fait d'un taux d'arrêts de traitement plus élevé sous dabigatran que sous AVK, il est licite d'imaginer que les AVK pourraient devenir une alternative au dabigatran en cas de mauvaise tolérance ; ces médicaments pourraient-ils pour autant devenir obligatoirement un traitement de seconde intention au vu des résultats d'une seule étude ? De fait, quel que soit le jugement que l'on porte

Etudes	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	AVERROES	BOREALIS AF	ENGAGE AF TIMI 48
Molécule	Dabigatran etexilate	Rivaroxaban	Apixaban	Apixaban	Idraparinux	Edoxaban
Mode d'action	Antithrombine directe	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa
Voie d'administration	Orale	Orale	Orale	Orale	Parentérale	Orale
Demi-vie	12-17 heures	9-12 heures	8-15 heures	8-15 heures	130 heures	NP
Elimination	80 % rénale, 20 % hépatique	60 % rénale, 28 % hépatique et fécale	25 % rénale, 75 % non rénale	25 % rénale, 75 % non rénale	Rénale	NO
Posologie	110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour	20 mg une fois par jour (15 mg une fois par jour en cas d'insuffisance rénale)	5 mg deux fois par jour (2,5 mg une fois par jour chez les patients à risque)	5 mg deux fois par jour (2,5 mg une fois par jour chez les patients à risque)	3 mg par semaine pendant 7 semaines, puis 2 mg par semaine ou 1,5 mg par semaine chez les patients à risque	30 mg par jour et 60 mg par jour
Comparateurs	Warfarine	Warfarine	Warfarine	Aspirine	Warfarine	Warfarine
Méthode	PROBE	Double aveugle	Double aveugle	Double aveugle	Double aveugle	Double aveugle
Critère primaire	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques	AVC et embolies systémiques
Mode d'arrêt	Lorsque au moins 450 événements seront survenus	Lorsque au moins 400 événements seront survenus	Lorsque au moins 300 événements seront survenus	Lorsque au moins 226 événements seront survenus	Lorsque au moins 278 événements seront survenus	24 mois de suivi
Nombre de patients	18000	14000	15000	5600	9600	16500
Marge de non infériorité	01:46	1:46	01:44		01:38	1:38
Inclusion	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 2 Surtout sans AVK préalablement	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1 Surtout sans AVK préalablement	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 1	FA non valvulaire et CHADS $\geq$ 2
Exclusion suivant la fonction rénale ou hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique	Insuffisance rénale insuffisance hépatique	Insuffisance rénale	Non
Nombre de centres	> 800	1 100	800	600	800	502
Suivi prévu	3 ans	3 ans	3 ans	3 ans	9 mois après l'inclusion du dernier patient	2 ans
Résultats prévus en	2009	2010	2010	2012	2012	2012
Sponsor	Boehringer- Ingelheim	Bayer – Johnson and Johnson	BMS	BMS	Sanofi-aventis	Daiichi-Sankyo

Tableau IV : Principales caractéristiques des études évaluant de nouveaux antithrombotiques chez les patients en fibrillation auriculaire.

sur la réponse à cette question, nul doute que les avantages procurés par le dabigatran vont conduire rapidement à une utilisation large de cette molécule dès que l'indication et la posologie adaptée seront disponibles.

Dans ce contexte, **il est important de garder à l'esprit que le dabigatran a été évalué chez des patients ayant une FA non valvulaire** et que son rapport bénéfice/risque comparativement aux AVK n'est pas encore déterminé chez les

patients ayant une prothèse valvulaire cardiaque. Dans cette dernière situation clinique, son utilisation ne devrait pas être permise avant la réalisation d'un essai clinique spécifique.

Si le dabigatran offre l'avantage déterminant de ne pas imposer de surveillance de la coagulation par un test spécifique, comment savoir si un patient a pris son traitement ou s'il l'a pris en quantité suffisante et non excessive ?

L'avantage d'une absence de surveillance pourrait dans certaines circonstances devenir un handicap. Il semble que des tests soient en évaluation, mais leur fiabilité n'est pas établie. Quoi qu'il en soit, leur mise à disposition sera la bienvenue par exemple dans des situations d'urgence.

Que faire en cas d'hémorragie majeure sous dabigatran, sachant qu'il n'y a pas d'antidote ? La réponse apportée à cette question par les experts interrogés lors de l'ESC a été que la demi-vie du dabigatran est suffisamment courte. Il suffira donc d'arrêter le traitement pour voir disparaître la plus grande partie de l'effet dans la journée.

Que faire chez les patients peu ou pas observants ? Et comment apprécier une mauvaise observance en l'absence de test d'évaluation de l'efficacité du traitement ? Cette question ne connaît pas encore de réponse.

Enfin, si le dabigatran est un réel progrès, il ne répond peut-être pas encore en l'état actuel des travaux qui lui ont été consacrés à tous les critères de l'anticoagulant idéal : sa demi-vie justifie deux prises par jour dans cette indication, il n'est pas dénué d'interaction avec certains médicaments et notamment certains de ceux prescrits dans la FA (comme l'amiodarone et les quinidiniques) et il entraîne des troubles digestifs chez 10 % des patients. Enfin, d'après les données préalables, il apparaît que sa posologie pourrait être à moduler en fonction de l'âge et de la fonction rénale.

De ce fait, il apparaît tout à fait légitime et nécessaire de poursuivre l'évaluation de cette molécule et des autres anticoagulants évalués dans la prévention des accidents emboliques chez les patients ayant une FA à risque embolique élevé. La principale étude attendue maintenant dans ce domaine est **l'étude ROCKET AF** (*Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) évaluant le rivaroxaban comparativement à la warfarine chez 14 269 patients ayant une FA. Outre le nombre important de patients enrôlés dans une seule comparaison (et non deux comme dans RE-LY), cette

étude aura deux atouts : elle est effectuée en double aveugle et le rivaroxaban est administré en une prise par jour. Son résultat devrait être disponible en 2010.

L'étude d'évaluation de l'idraparinux sera également intéressante : en évaluant une forme injectable administrée une fois par semaine, elle permettra de connaître le rapport bénéfice/risque d'un traitement dont il sera certain qu'il sera pris à la bonne posologie mais dont l'action prolongée peut constituer un handicap.

Comme on le voit, avec l'étude RE-LY, un monde nouveau s'ouvre pour la pratique cardiologique et pour diminuer le risque embolique associé à la FA et, souhaitons-le, avec le moindre risque hémorragique possible et une moindre contrainte pour les patients.

■ POUR LA PRATIQUE

L'étude RE-LY constitue une avancée majeure en cardiologie, elle permet enfin d'offrir une alternative au traitement par les AVK chez les patients ayant une FA.

En ayant évalué deux posologies différentes d'un anticoagulant qui ne justifie pas d'une surveillance biologique régulière, elle autorise plusieurs choix thérapeutiques et on peut envisager :

- Chez le patient à risque hémorragique faible à intermédiaire, d'utiliser le dabigatran à 150 mg 2 fois par jour afin de réduire le risque embolique, plus que ne le permettent les AVK, tout en diminuant le risque d'AVC hémorragique.
- Chez les patients à risque hémorragique plus élevé, d'utiliser le dabigatran à 110 mg 2 fois par jour afin d'apporter une prévention des accidents emboliques équivalente à celle des AVK, mais avec un risque hémorragique moindre.
- Chez les patients ne tolérant pas le dabigatran, d'utiliser les AVK.
- Chez les patients à risque embolique modéré et/ou ne tolérant pas les AVK et le dabigatran, d'utiliser l'association aspirine-clopidogrel (validée dans l'étude ACTIVE A).
- Chez les patients à faible risque embolique d'utiliser l'aspirine. ■