



HAL
open science

Transmission de l'information médicale, de la littérature “ princeps ” à celle de “ diffusion ” : l'exemple des anticoagulants oraux directs

Thomas Busato

► To cite this version:

Thomas Busato. Transmission de l'information médicale, de la littérature “ princeps ” à celle de “ diffusion ” : l'exemple des anticoagulants oraux directs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01732722

HAL Id: hal-01732722

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732722v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Thomas BUSATO

Le 18 septembre 2015

**Transmission de l'information médicale,
de la littérature « princeps » à celle de « diffusion » :**
l'exemple des anticoagulants oraux directs.

Examineurs de la thèse :

<u>M. le Professeur WAHL Denis</u>	Président
<u>M. le Professeur GILLET Pierre</u>	}
<u>Mme STEYER Elisabeth (Docteur et Maître de Conférences)</u>	}
<u>Mme PETITPAIN Nadine (Docteur)</u>	} Juges



Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François

CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-

VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert

PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques

POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques

ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHULLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeure Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À NOTRE PRÉSIDENT DE JURY,

Monsieur le Professeur Denis Wahl,

Professeur de Chirurgie Vasculaire et Médecine Vasculaire

Nous vous sommes profondément reconnaissant d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

À NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

Professeur de Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde considération.

À NOTRE JUGE, JUGE ET DIRECTRICE DE THÈSE,

Madame le Docteur Elisabeth STEYER,
Médecin Généraliste à Talange (Moselle),
Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale,

Vous nous avez accompagné dans la mise au point de ce sujet de thèse
et en avez accepté la direction. Nous vous remercions pour votre
grande disponibilité, vos précieux conseils et vos encouragements.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Nadine PETITPAIN,

Praticien Hospitalier, service de Pharmacologie CHU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

À mes maîtres de stage :

Pr Denis WAHL, Dr Christine LEFEBVRE, Dr Guy THINUS, Dr Khalifé KHALIFE, Dr Noura ZANNAD,
Dr François CUOCO.

Merci pour votre accueil et vos enseignements.

À mon père,
Dr Daniel BUSATO

Un grand merci pour l'aide très précieuse que tu m'as apporté, pour ton indéfectible soutien pour ce travail mais également pour tous les précédents. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi...

A ma famille,
Nadine Bauerle, Arnaud Bauerle, Julie, Antoine et Chloé Collin, Gabrielle Boiteux,

A mes amis de longue date : Maxime Zimmerman, Guillaume GENOVESE, Jean Charles Millet et tous les autres,

Merci pour tous ces agréables moments passés ensemble, pour votre soutien sans faille. Que cette amitié dure encore longtemps !

Je dédie cette thèse à mon frère Arthur qui m'a toujours soutenu dans l'adversité et avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

<u>I/Introduction</u>	17
<u>II/ Méthode</u>	19
<u>A/ Recherche bibliographique</u>	19
<u>1/ Outils de recueil</u>	20
<u>a/ Des articles «princeps»</u>	20
<u>b/ Des articles appartenant à la «littérature de diffusion»</u>	20
<u>2/ Les Mots clefs</u>	21
<u>3/ Critères d'inclusion et d'exclusion des articles</u>	21
<u>a/ Critères d'inclusion</u>	21
<u>b/ Les critères d'exclusion</u>	21
<u>B/ Les revues</u>	22
<u>III/Résultats</u>	23
<u>A/ Informations concernant la non-infériorité de l'action antithrombotique</u>	23
<u>1/ Apixaban</u>	23
<u>a/ Dans la fibrillation atriale (FA)</u>	23
<u>b/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	25
<u>2/ Dabigatran</u>	26
<u>a/ Dans la fibrillation atriale (FA) (non valvulaire)</u>	26
<u>b/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	27
<u>3/ Rivaroxaban</u>	29
<u>a/ Dans la fibrillation atriale (FA)</u>	29
<u>b/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	30
<u>1 / Embolie pulmonaire</u>	30
<u>2/ Dans la thrombose veineuse profonde</u>	31
<u>3/ l'étude Einstein Extension</u>	31
<u>4/ Conclusion du paragraphe « Non-infériorité » :</u>	32
<u>B/ Effets secondaires</u>	34
<u>1/ Hémorragies</u>	35
<u>a/ Apixaban</u>	35
<u>i/ Dans la fibrillation atriale</u>	35
<u>ii/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	36
<u>b/ Dabigatran</u>	37
<u>i/ Dans la fibrillation atriale</u>	37
<u>ii/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	38
<u>c/ Rivaroxaban</u>	39
<u>i/ Dans la fibrillation atriale</u>	39

ii/ <u>Dans la maladie veineuse thrombo-embolique</u>	40
d/ <u>Les NACO en général</u>	42
2/ <u>Œsophagites et ulcères</u>	44
3/ <u>Infarctus du myocarde</u>	45
C/ <u>Mortalité</u>	45
1/ <u>Apixaban</u>	45
2/ <u>Dabigatran</u>	46
3/ <u>Rivaroxaban</u>	47
4/ <u>Résumé de la partie Mortalité</u>	48
D : <u>Eléments liés aux caractéristiques des patients</u>	48
1/ <u>Âge des patients</u>	48
2/ <u>Insuffisance rénale</u>	50
3/ <u>Faible poids et risques hémorragiques</u>	51
E : <u>Eléments liés aux conditions d'utilisation</u>	51
1/ <u>Absorption et ouverture des gélules</u>	51
2/ <u>Tests de dosages</u>	52
3/ <u>Antidotes</u>	53
F : <u>Eléments médico-économiques</u>	55
G/ <u>Influence des différents communiqués des agences sanitaires</u>	57
1/ <u>Trois articles entièrement dédiés aux recommandations des agences</u>	57
2/ <u>Recommandations d'agences sanitaires dans les autres articles</u>	58
IV/ <u>Discussion</u>	60
A/ <u>Erreurs de retranscription des données de l'article princeps à celui de diffusion</u>	61
1/ <u>Pourcentages d'erreurs</u>	61
2/ <u>Les différents types d'erreurs de retranscription des données</u>	61
a/ <u>Erreurs de retranscription simple</u>	61
b/ <u>Erreurs de retranscription par simplification</u>	61
c/ <u>Erreurs par confusion entre les sous-groupes</u>	62
d/ <u>Erreurs du fait de la chronologie</u>	62
e/ <u>Erreurs sur les coûts du fait d'un biais de confusion</u>	62
f/ <u>Erreurs de cause inconnue</u>	63
3/ <u>Interprétations qui en découlent en fonction du type d'erreur</u>	63
a/ <u>Interprétations similaires</u>	63
b/ <u>Interprétations différentes</u>	63
B/ <u>En l'absence d'erreur : Types d'interprétations à partir de données identiques</u>	64
1/ <u>Interprétations différentes à partir de données identiques</u>	64
a/ <u>Partie « efficacité »</u>	64
i/ <u>Des interprétations différentes par la remise en cause des essais de non-infériorité</u>	64
ii/ <u>Autres causes conduisant à des interprétations différentes</u>	65
b/ <u>Partie « sécurité »</u>	66
i/ <u>Manque d'expérience et attente des essais de phase 4</u>	66
ii/ <u>Une population générales aux caractéristiques bien différentes des essais</u>	66
iii/ <u>Interprétations différentes par absence d'interprétation de certaines données</u>	66
c/ <u>Partie « utilisation dans la pratique »</u>	67

<u>2/Interprétations similaires à partir de données identiques</u>	67
<u>C/Techniques utilisées par les auteurs pour influencer la réflexion du futur prescripteur</u> ...	67
<u>1/Pour inciter le lecteur à prescrire</u>	67
<u>a/Influence de la localisation dans l'article</u>	67
<u>b/Utilisation de recommandations ou d'essais en cours pour appuyer les conclusions</u>	68
<u>2/Pour dissuader le lecteur de prescrire</u>	69
<u>a/Sélection des données présentées</u>	69
<u>b/Composition du titre</u>	69
<u>D/Influence des caractéristiques de la revue sur son « risque » de mauvaise retranscription des données et sur leur interprétation</u>	70
<u>1/Influence de la spécialité à laquelle appartient la revue</u>	70
<u>2/Présence d'un comité de lecture</u>	70
<u>3/Type de financement</u>	71
<u>4/Conflits d'intérêts des auteurs</u>	71
<u>E/Cas particulier des Agences du Médicament</u>	71
<u>1/AMM et recommandations des agences en fin d'année 2013</u>	72
<u>2/Recommandations des Agences du Médicament et accélération des publications</u>	72
<u>3/Influence des Agences Sanitaires sur les publications de la littérature de diffusion</u>	72
<u>4/Caractère en faveur ou en défaveur des articles</u>	73
<u>V/Conclusion</u>	74
<u>VI/Bibliographie</u>	76
<u>VII/Annexes</u>	81

I/Introduction

La lutte contre les processus thrombotiques est un des piliers de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes, en particulier de la fibrillation atriale non valvulaire et de la maladie thrombo-embolique veineuse.

La prévalence de la FA est estimée entre 600 000 et un million de personnes en France, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. L'incidence annuelle de la thrombose veineuse profonde serait de 120 pour 100 000 en France soit 72 000 nouveaux cas par an et l'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire, qui en est la conséquence principale, se situerait entre 60 et 111 pour 100 000 soit 66 000 nouveaux cas.

Une nouvelle classe thérapeutique dite « anticoagulants oraux directs », apparue sur le marché des médicaments en France, est venue se confronter aux antivitamines K, mieux connues des prescripteurs, et dont l'expérience et la pratique sont bien plus anciennes à ce jour.

Ces nouveaux anticoagulants oraux agissent en inhibant directement soit le facteur X activé soit la thrombine. Comme tout anticoagulant, ils sont associés à un risque hémorragique et de plus, en raison de leur nouveauté, à un risque de mésusage. L'absence de modalités de surveillance biologique de leur efficacité ou de leur observance, leur facilité d'emploi favorisent un élargissement de leurs indications, au delà de celles retenues pour l'AMM, et les variations de posologie en fonction des indications ne facilitent pas leur appropriation.

Leurs risques hémorragiques induits sont majorés en cas d'insuffisance rénale, d'âge élevé, ou de faible poids corporel. Il n'existe pas à l'heure actuelle dans la pratique courante de test biologique de routine de leur action ni d'antidote. Ils se répartissent en deux groupes :

-Anti IIa

Il s'agit du Dabigatran ou Pradaxa[®], inhibiteur de la thrombine. Il existe sous différents dosages : 75mg, 110mg ou 150mg. Ses deux principales indications sont la prévention des événements thrombo-emboliques veineux pour les chirurgies de prothèse totale de hanche ou de genou et la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique pour les fibrillations auriculaires non valvulaires associées à un ou plusieurs facteurs de risque.

-Anti Xa

Il s'agit du Rivaroxaban ou Xarelto[®] et de l'Apixaban ou Eliquis[®], inhibiteurs sélectifs du facteur Xa. Le Rivaroxaban est indiqué dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux lors d'une intervention programmée de hanche ou de genou, ainsi que dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque et finalement dans le traitement et la prévention des récurrences sous forme de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire. L'Apixaban reprend les mêmes indications, l'AMM pour la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire datant de 2014 et son coût étant encore en négociation.

La littérature médicale est plus que florissante sur le sujet, et il peut sembler difficile pour le praticien de s'y retrouver devant ce large éventail de publication, d'autant plus que les messages transmis dans les revues de formation continue sont parfois contradictoires.

Les résultats des études fondamentales ou articles « princeps » se retrouvent dans des revues présentant les résultats bruts des principaux essais thérapeutiques. Il s'agit, pour les anticoagulants directs, des études ROCKET AF , EINSTEIN, RE-LY, ARISTOTLE, AMPLIFY , RECOVER, publiées dans le NEJM , le JAMA, ou le LANCET par exemple. L'information est rarement assimilée par les prescripteurs à ce stade. Ce ne sont pas des revues de formation continue à proprement parler. Les articles se présentant en anglais, difficulté supplémentaire pour le lecteur français, et leur parution très précoce, au stade initial du processus d'information, expliquent probablement l'étroitesse de la population médicale touchée. Leur accès nécessite la consultation de bases de données numériques comme Pubmed, et demande un certain apprentissage.

Des synthèses de la littérature primaire publiée sont réalisées par des agences gouvernementales (HAS en particulier sa Commission de Transparence, ANSM), parfois bases de recommandations pour la pratique. Ces synthèses sont publiées directement sous forme de documents papiers ou électroniques propres aux agences ou reprises par des articles de présentation dans des revues de diffusions larges paraissant avec plus de recul que les articles primaires.

Les revues de formation médicale continues, destinées à un large public professionnel de prescripteurs, sont des revues de sources variées, dont le contenu est ou non validé par un comité de lecture. Leur indépendance financière vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique ou d'autres financeurs est variable.

La comparaison des anticoagulants oraux directs aux anti-vitamines K, qui présentent de nombreuses contraintes, en terme de surveillance, d'interactions médicamenteuses, d'effets secondaires en particulier hémorragiques, de contre-indications, mais s'appuient également sur une expérience de plusieurs décennies d'utilisation par les prescripteurs dans leur pratique quotidienne, alimente de nombreux débats et est source de bon nombre de polémiques.

Que l'on y soit favorable ou non, dans telle ou telle indication, avec telle ou telle molécule, ne supprime pas la réalité de la confrontation des praticiens, et en particulier des médecins généralistes à la gestion de ces nouvelles molécules.

La diffusion de ces nouvelles thérapeutiques interroge sur les moyens de formation des médecins prescripteurs. Comment l'information est-elle transmise des conclusions des essais thérapeutiques à une littérature de diffusion plus large, lue par les prescripteurs ? L'information est-elle toujours fidèle ? Existe-il des erreurs de retranscription lors de cette diffusion ? Et lorsque les données sont rapportées sans trop de déformation, quels facteurs peuvent influencer l'analyse et l'interprétation de ces données dans les différents articles ?

L'objectif de ce travail est d'observer, à partir de l'information transmise sur les nouveaux anti coagulants oraux directs, s'il existe une distorsion entre les données issues des travaux primaires et leur transmission dans les revues de diffusion à destination des prescripteurs et dans quelle proportion. Il nous a semblé

intéressant pour cela de développer l'exemple d'informations, résultats d'articles primaires, transmises sur les nouveaux anticoagulants oraux directs dans les revues de formation continue à destination des généralistes, des angiologues et des cardiologues au sujet de trois anticoagulants oraux directs : Apixaban, Rivaroxaban, et Dabigatran, dans deux indications : la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique.

II/Méthode

Pour atteindre l'objectif de ce travail qui est d'observer s'il existe une distorsion entre les données issues des travaux primaires et leur transmission dans les revues de diffusion à destination des prescripteurs et dans quelle proportion, avec pour exemple les anticoagulants oraux directs, nous avons choisi d'étudier des messages parus dans des articles primaires et d'observer leur cheminement dans les articles de diffusion de formation médicale continue.

A/ Recherche bibliographique

Cette thèse se fonde sur le recensement bibliographique des publications les plus pertinentes concernant certains anticoagulants oraux directs.

1/ Outils de recueil

a/ Des articles «princeps»

Nous avons avant tout priorisé les moteurs de recherche et bases de données numériques les plus connues et dont le champ de recherche semblait le plus large :

- Pubmed
- Cochrane Library
- EMC Encyclopédie Médico-Chirurgicale

Mais une autre partie de nos recherches fut plus ciblée, directement à partir du site internet de la revue reprenant l'article princeps :

- NEJM : New england Journal of Medicine
- JAMA : Journal of the american Medicine Association

b/ Des articles appartenant à la «littérature de diffusion»

Pour les articles de formation médicale dit de « littérature de diffusion » que nous opposons aux articles « princeps », le recueil fut différent.

D'une part, certains articles étaient directement repris de revues papier ou de leurs sites internet choisies pour leur diffusion importante parmi les prescripteurs médecins généralistes, médecins vasculaires ou cardiologues

- Médecine
- Exercer
- La Revue du Praticien
- La Revue du Praticien de Médecine Générale
- Le Panorama du Médecin
- La Revue Prescrire
- La lettre du Médecin Vasculaire
- La Lettre du Cardiologue
- Le Cardiologue
- Cardiologie Pratique

D'autre part, des articles dont le recueil s'est fait à partir d'Internet et de ses bases de données ou de site spécifiques :

- La Presse Médicale
- Le Quotidien du Médecin

- Option Bio
- Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux
- Annales de Cardiologie et d'Angiologie
- Journal des Maladies Vasculaires
- Cardio on Line

2/ Les Mots clefs

A partir des sommaires ou des bases de données numériques, il nous a fallu sélectionner des mots clefs afin d'affiner notre recherche. Ces mots clefs devaient être simples et entrer directement dans nos critères d'inclusions-exclusions :

- Nouveaux anticoagulants oraux
- Anticoagulants oraux directs
- Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban
- Fibrillation Atriale
- Maladie veineuse, Thrombo-embolique, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
- âge, antidotes, coûts, effets secondaires, insuffisance rénale, hémorragies, mortalité, valves cardiaques, poids, tests et dosage.

3/ Critères d'inclusion et d'exclusion des articles

a/ Critères d'inclusion

Il s'agissait de tous les articles comprenant les caractéristiques suivantes :

- traitant des nouveaux anticoagulants oraux
- pour deux indications : la fibrillation atriale non valvulaire et la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique.
- en se concentrant sur trois molécules : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, qui représentent actuellement les seules thérapeutiques de cette gamme possédant les AMM nécessaires à leur prescription.
- datant de 2012 à 2015, pour la littérature de diffusion (les articles « princeps » datant parfois d'avant 2010).

b/ Les critères d'exclusion

Devant le grand nombre des données disponibles sur les nouveaux anticoagulants oraux, il nous a semblé nécessaire de ne pas traiter d'autres molécules plus récentes telles que l'Edoxaban, ni de recueillir des articles de la littérature de diffusion datant d'avant 2012 car les AMM de ces molécules n'avaient pas encore été obtenu et les premiers essais ne concernaient pas les trois médicaments sélectionnés dans ce travail. De plus, ont été exclues les autres indications devant l'ampleur des données disponibles et le manque de précision

concernant ces autres indications moins bien décrites et moins couramment utilisées (par exemple dans le post-opératoire d'une chirurgie de hanche ou de genou, ou certains essais en salle de coronarographie plus spécifiques aux cardiologues). Les deux indications retenues l'ont été du fait de leur fréquence dans la pratique quotidienne.

4/Les revues

Les tableaux ci-dessous recensent les principales revues sélectionnées dans notre étude.

	Avant 2012	2012
Articles princeps	NEJM 2009	DRUGS 2012
	Thrombosis et haemostasis 2010	Blood coagulation fibrinolysis
	NEJM 2011	Thrombosis and haemostasis
	ESC guideline 2010	
	Endoscopy 2012	
	NEJM 2012	
	NEJM 2010	
	NEJM2013	
	Journal of Medical Toxicology 2011	
	Therapeutic drug monitoring 2010	

Articles de diffusion		
	La Lettre du Médecin Vasculaire 2011	Prescrire
		La Lettre du Médecin Vasculaire
		Option Bio
		Exercer
		La Revue Du Praticien de Médecine Générale

	2013	2014	2015
Cardiologie Thérapeutique		Thrombosis	
BMJ		Clinical gastroenterology et hepatology	
		Journal of neurology	
		The Lancet	
		Canadian Journal of cardiology	

La Presse Médicale	Le quotidien du médecin	La lettre du cardiologue
Le quotidien du médecin	Cardio on line	Prescrire
Archives des maladies du cœur et des vaisseaux	Journal des maladies vasculaires	Annales de cardiologie et d'angiologie
La Revue du Praticien	Prescrire	Cardiologie Pratique
Prescrire		
La Lettre du Médecin Vasculaire		
Le Panorama Du Médecin		
Journal des maladies vasculaires		

III/Résultats

Nous avons donc centré notre travail sur les données issues de la recherche concernant trois anticoagulants oraux directs : Apixaban, Rivaroxaban, et Dabigatran, dans deux indications : la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique.

Pour cela, certaines « caractéristiques » les plus pertinentes, qualifiant les anticoagulants oraux directs, les plus retrouvées et discutées dans la littérature, ont été sélectionnées afin de recueillir pour chacune, un certain nombre de données.

Nous avons à partir de cela analysé les diverses transformations que ces données ont pu subir et leur interprétation, en fonction du type d'articles et de revues médicales dans lesquelles elles étaient transmises, afin de mettre en lumière les mécanismes influant sur la transmission de l'information médicale.

Pour simplifier la compréhension de notre travail, nous avons choisi de citer le nom de la revue médicale d'où sont issus les articles et non pas le nom des auteurs pour chaque article, lors de notre analyse, considérant que l'avis des auteurs reflétait l'avis de la revue de manière plus générale (hormis lors de sa première citation ou nous présentons tout de même les auteurs). Nous avons pris l'option de penser que si un article différait de la ligne choisie par la revue sur ce plan il ne serait pas accepté car l'intérêt d'un comité de lecture ou au moins d'un rédacteur en chef est de n'accepter que des articles répondant aux qualités scientifiques qu'il souhaite pour la revue, ce qui nous a conduit à faire ce raccourci.

A/ Informations concernant la non-infériorité de l'action antithrombotique

1/Apixaban

a/ Dans la fibrillation atriale (FA)

L'article « princeps » que nous avons choisi est celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2011 traitant de l'étude « ARISTOTLE » de Christopher B.(...)(1)(tableau1). Les données de non-infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique) était survenu dans 1,27 % des cas par an dans le groupe Apixaban contre 1,60% des cas par an dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique » de J.C. Daubert et L. Fauchier (2) (**tableau1**), qui reprenait dans ses références l'article du NEJM. Le second article était issu du Journal des Maladies Vasculaires de 2014 intitulé « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa » de S.Meddahi et M.Samama (3)(**tableau 2**). Le troisième article était publié dans la revue Exercer de 2012 et était intitulé « Les NACO dans la FA : des illusions perdues ? » de D. Pouchain (4) (**tableau 3**). Le quatrième article était issu de la Revue du Praticien de décembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants ? » de J.N. Fiessinger (5) (**tableau 4**). Finalement les deux derniers articles faisant référence à cet article du NEJM étaient issus de la Revue Prescrire de mai 2012

intitulé « Apixaban un intérêt différent selon les situations » (6), et « Apixaban et FA, pas de preuve d'un solide progrès » (7) (pas d'auteur cité mais présence d'un comité de rédaction) (**tableau 5 et 6**). Les données étaient retranscrites dans ces six articles sans modification, avec le chiffre de 1,3% de survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique par an dans le groupe Apixaban et 1,6% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM est positif dans ses propos : « l'Apixaban est supérieur à la Warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. »

- La Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 est plus prudente et donne un avis global plus nuancé. Les auteurs concluent à un « rapport bénéfice-risque favorable aux NACO ». Ils résumant pour étayer leur point de vue, les recommandations de la société européenne de cardiologie (8) à la fin de leur article. (**tableau 1**)

- Le JMV 2014 précise quant à lui « que la fréquence des AVC et des embolies systémiques étaient significativement inférieure avec l'Apixaban versus Warfarine. » (**tableau 2**)

- La Revue du Praticien de 2013 signale que « l'Apixaban fait preuve de sa non-infériorité ». Ces trois articles ont donc une interprétation qui concorde avec celle du NEJM. (**tableau 4**)

- A l'inverse, la revue Exercer de 2012 (**tableau 3**) et Prescrire de 2012 et 2013 (**tableau 5 et 6**) présentent à partir des mêmes données des analyses très différentes. Bien qu'Exercer concède à l'Apixaban un « intérêt certain », car « pour 1 000 patients traités pendant 21,6 mois, l'Apixaban permettait d'éviter 6 AVC, 15 hémorragies graves et 8 décès comparativement à la Warfarine », les auteurs préconisent d'attendre les « avis des agences sanitaires » avant de conclure et pour Prescrire les « conclusions des agences du médicament ».

Le dernier article faisant référence au NEJM et à l'étude ARISTOTLE est issu du Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de décembre 2014 (**tableau 7**). Il stipule que « les AVC et les embolies systémiques ont été significativement réduits sous Apixaban de 21% versus Warfarine avec un Hazard ratio de 0,79. Si l'on reprend les données du NEJM, les auteurs ne discutent pas directement de « réduction de risque », mais l'on retrouve dans les tableaux chiffrés la notion exacte de Hazard ratio à 0,79 pour cette non-infériorité, pour la survenue du critère d'évaluation principal. Les données des deux articles sont donc fondamentalement les mêmes. Il en va de même pour les deux interprétations qui en résultent :

- Le NEJM conclut toujours « l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies systémiques. »

- Le JMV précise lui que l'Apixaban a montré une « efficacité supérieure dans la prévention des AVC et des embolies systémiques ». (**tableau 7**)

Résumé : Deux articles de la Revue du Praticien et deux articles du JMV, présentent des interprétations similaires à l'article « princeps ». Par contre un article de la revue Exercer et deux articles de la Revue Prescrire interprètent de façon totalement opposée ces mêmes données. Deux mécanismes sont en cause : ces revues ont une vision et une définition nettement plus négative des essais de « non-infériorité », qui ne serait pas une raison suffisante pour changer un traitement

médical à base d'AVK. D'autre part elles présentent une politique de rédaction plus axée sur les recommandations des agences sanitaires d'où leur désir d'attendre les conclusions de celles-ci avant de conseiller de prescrire.

b/ Dans la Maladie Veineuse Thrombo-embolique

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2013 traitant de l'étude « AMPLIFY » de G.Agnelli, HR. Buller et al (9) (**tableau 8**). Les données de non infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (Récidive d'événement thrombo-embolique) était survenu dans 2,3% des cas par an chez les patients du groupe Apixaban contre 2,7% des patients du groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus : du JMV 2014 intitulé « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa » (3) Samama M, Meddahi S.(**tableau 8**). Les deux autres articles faisant référence au NEJM de 2013 sont issus de la Revue du Praticien de septembre 2013 « Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants ? » (5) (**tableau10**), et de la Revue du Praticien de septembre 2013 « les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique » (10) (**tableau11**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 2,3% de récurrences d'événement thrombo-embolique par an dans le groupe Apixaban et 2,7% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations qu'en font les auteurs sont les suivantes :

- Dans ces trois articles le terme de « non-infériorité » est utilisé comme preuve d'efficacité et donc comme argument en faveur de la prescription de l'Apixaban.
- Le caractère « en faveur de l'Apixaban » apparaît dans la conclusion du JMV de 2014 sous la forme d'un espoir «Les nouveaux anticoagulants pourraient être bénéfiques».
- Pour les deux Revue du Praticien de 2013 il s'agit d'un « indiscutable progrès ».

Un dernier article qui faisait référence à l'étude AMPLIFY-EXT (11) (extension de l'étude AMPLIFY : intérêt de la poursuite de l'Apixaban dans la MTEV dans l'année suivant l'épisode aigu afin de réduire les récurrences) publiée dans le NEJM, est issu de la Lettre du Médecin Vasculaire de juin 2013 intitulé « traitement prolongé de la maladie veineuse thrombo-embolique par l'Apixaban. » (12) de G.Pernod (**tableau 9**). Il rapporte que « le critère de jugement principal d'efficacité (récidive de maladie veineuse thrombo-embolique, d'embolie pulmonaire ou de décès toutes causes) est survenu chez 11,6% des patients du groupe placebo, chez 3,8% des patients traités par Apixaban 2,5mg 2 fois par jour et 4,2% des patients recevant de l'Apixaban 5mg 2 fois par jour. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes Apixaban. » Les interprétations de l'article « princeps » et de celui de diffusion étaient toutes deux en faveur de la poursuite de la prescription d'Apixaban pour une durée de 1 an après traitement curatif de l'épisode, et non de

l'absence de thérapeutique comme il était d'usage jusqu'alors. La Lettre du Médecin Vasculaire discute par ailleurs des limites de cette étude. Si le taux de récurrences lors d'une prochaine étude rejoignait celui du groupe placebo à l'arrêt de l'Apixaban (soit à plus de 1 an), l'intérêt de la poursuite de l'indication de l'Apixaban sur cette année supplémentaire serait nul.

En résumé : Pour l'indication de l'Apixaban dans la MTEV, tous les articles (un du JMV, deux de la Revue du Praticien, et un de la Lettre du Médecin Vasculaire) présentaient des interprétations similaires, favorables d'une part au traitement curatif par Apixaban et d'autre part au traitement à un an par Apixaban dans la prévention des récurrences. Les avis étaient unanimement positifs. Afin de transmettre au prescripteur potentiel cet espoir que semble susciter l'Apixaban, les auteurs insèrent dans leur introduction une description des inconvénients et limites que représentent les AVK (par exemple dans l'article d'Alessandra Bura-Riviere intitulé « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse », la Revue du Praticien de septembre 2013 « Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants ? », la Revue Prescrire de novembre 2013 « FA, choix des médicaments antithrombotiques », ou la revue Option Bio, numéro 465 de janvier 2012 de C. Emile). De nombreux termes positifs en faveur des NACO sont utilisés, en opposition, dans les conclusions. Les données objectives sont donc accompagnées de termes faisant appel à la subjectivité, qui donne rapidement l'orientation de l'article.

2/ Dabigatran

a/Dans la fibrillation atriale (FA) (non valvulaire)

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2009 traitant de l'étude « RE-LY » de S.J. Connolly, MD, Ezekowitz, et al (13) (**tableau 1**). Les données de non infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique) était survenu dans 1,53 % des cas par an dans le groupe Dabigatran 110mg, 1,11% des cas par an dans le groupe Dabigatran 150mg contre 1,69% des cas par an dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 12**), la Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 13**), la revue Exercer de 2012 « les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4) (**tableau 14**), le Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa: Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban » (3) (**tableau 15**), la Revue Prescrire de novembre 2013 « FA, choix des médicaments antithrombotiques » (14) (**tableau 16**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 1,1 % de survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique par an dans le groupe Dabigatran 110mg et 1,5% par an dans le groupe

Dabigatran 150mg, contre 1,7% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- La Revue du Praticien fait une analyse positive des données et conclut : « dans cette étude le Dabigatran fait preuve d'une non-infériorité pour le critère d'évaluation principal (survenue d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique). Par ailleurs le Dabigatran à la dose de 150mg deux fois par jour, réduit de plus d'un tiers la survenue du critère primaire.»
- La Revue du Praticien de Médecine Générale conclut à un « rapport bénéfice-risque favorable aux NACO ». L'auteur reste, comme nous l'avons signalé dans le premier paragraphe, plus prudent et signale que « l'absence de test biologique et d'antidote favorise le risque hémorragique », ce qui module son propos initial sur la non-infériorité et donne un avis global plus nuancé.
- A l'inverse, la revue Exercer exprime une opinion très négative quand à l'utilisation du Dabigatran dans la FA non valvulaire. Pour les auteurs de cet article, il n'est pas démontré clairement que la balance bénéfice/risques soit plus favorable au Dabigatran qu'à la Warfarine. De plus cette opinion négative est renforcée par le titre provocateur : « des illusions perdues » qui fait référence à ces nouveaux anticoagulants.
- L'interprétation de ces données par le JMV est mitigée et prudente. Selon les auteurs, il existe bien une non-infériorité des nouveaux anticoagulants par rapport à la Warfarine ou même une supériorité (Dabigatran à 150mg), qui pourrait être bénéfique pour la pratique au vu des avantages, mais à condition d'un strict respect des AMM (autorisation de mise sur le marché).
- Dans la Revue Prescrire, l'auteur s'exprime en faveur du Dabigatran en le positionnant avec la Warfarine comme produit de référence puisqu'il écrit : « ni l'Apixaban ni le Rivaroxaban, des inhibiteurs du facteur Xa, n'apportent de progrès par rapport à la Warfarine ou au Dabigatran ». Ce qui semble signifier que les auteurs accordent plus de crédits aux anti IIa qu'aux anti Xa.

Résumé : Au final l'information concernant le Dabigatran dans la fibrillation atriale non valvulaire est transmise sans modification. Mais nous notons tout de même des différences d'interprétations majeures à partir des mêmes données toutes issues de l'article du NEJM. Les articles de la Revue du Praticien, la Revue du Praticien de Médecine Générale et la Revue Prescrire interprètent les données de la même façon que la revue princeps. Pour indiquer au lecteur (et futur prescripteur) l'orientation favorable aux NACO, les auteurs citent par exemple dans la Revue du Praticien de Médecine Générale, en annexe, les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) qui encouragent cette prescription : « Chez les patients avec score CHA2DS2-VASc > 2, un traitement anticoagulant oral est recommandé soit par AVK à dose ajustée (INR 2-3), soit par NACO. Chez les patients avec score CHA2DS2-VASc à 1, un traitement anticoagulant oral par AVK ou NACO peut être considéré, tenant compte du risque de saignements et de la préférence du patient. Le grade de recommandation est élevé de classe I ou IIa et niveau de preuve A ». L'utilisation de termes « positifs » tels que « bénéfiques »

ou « balance bénéfico-risques favorable » renforcent leur point de vue et oriente le lecteur. Finalement la Revue Prescrire qui souvent reste très critique, utilise un autre moyen pour orienter son lecteur et lui faire comprendre son analyse positive sur ce NACO : elle met en opposition deux nouveaux anticoagulants oraux directs aux traitements de référence les plus anciens : la Warfarine à laquelle elle associe le Dabigatran.

b/ Maladie veineuse thrombo-embolique

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2009 traitant de l'étude «RE-COVER » de Schulman S, Kearon C, et al. (15). Les données de non infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (Récidive d'événement thrombo-embolique) était survenu dans 2,4% des cas par an dans le groupe Dabigatran, contre 2,1% des cas par an dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus du : JMV de 2014 intitulé « caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban » (3) (**tableau 17**), la Revue du Praticien de septembre 2013 « les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique » (10) (**tableau 18**), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 19**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 2,4% de récurrences d'événement thrombo-embolique par an dans le groupe Dabigatran et 2,1% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM explique que « pour le traitement de la maladie thrombo-embolique, une dose fixe de Dabigatran est aussi efficace que la Warfarine.»
- Pour le JMV 2014, il existe une non-infériorité pour le Dabigatran versus Warfarine, qui « pourrait être bénéfique » au vu des avantages, à condition d'un respect strict des AMM. L'auteur conserve donc une interprétation similaire à celle du NEJM et positive.
- Les deux articles de la Revue du Praticien amènent à des conclusions positives, en faveur de l'utilisation du Dabigatran dans la MTEV. Le premier article précise que « dans cette étude, les nouveaux anticoagulants se révèlent être non-inférieurs aux AVK sur le risque de récurrence d'un événement thrombo-embolique». Le second article use des termes élogieux « progrès, changement et confort » pour qualifier le Dabigatran , ce qui donnent une orientation nette aux données exposées par l'article.

En résumé : ces trois articles reprennent de façon identique les données de l'article princeps et les interprètent de manière identique. Afin d'accompagner le lecteur vers un avis positif favorable à l'utilisation du Dabigatran dans la MTEV, différents procédés sont utilisés. Dans les derniers paragraphes de ces articles, l'auteur emploie un discours plus subjectif et agrmente les données de termes flatteurs tels que « bénéfique » ou bien met en exergue le caractère nouveau de ces

thérapeutiques à travers les expressions « progrès, changement ». Finalement, le caractère « confortable » des NACO est mis en avant afin d'influencer favorablement l'appréciation par le lecteur de la balance bénéfice-risques.

3/Rivaroxaban

a /Dans la fibrillation atriale (FA)

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2011 traitant de l'étude « ROCKET-AF » de Patel MR, Mahaffey KW et al (16). Les données de non-infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique) était survenu dans 1,71% des cas par an dans le groupe Rivaroxaban contre 2,16% des cas par an dans le groupe Warfarine pour l'analyse Per Protocole. Dans l'analyse en intention de traiter les chiffres sont différents avec une survenue dans 2,12% des cas par an dans le groupe Rivaroxaban contre 2,42 % des cas par an dans le groupe Warfarine ».

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la revue Exercer de 2012 « les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4) (**tableau 20**), la Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thromboembolique » (2), (**tableau 21**), le Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa: Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban » (3) (**tableau 22**), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 23**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, soit en per protocole avec le chiffre de 1,7% de survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) ou d'embolie systémique par an dans le groupe Rivaroxaban et 2,1% par an dans le groupe Warfarine, soit en intention de traiter avec les chiffres de 2,1% dans le groupe Rivaroxaban et 2,4% dans le groupe Warfarine. Il est intéressant d'observer que seule la revue Exercer reprend les résultats complets des deux analyses comme le présente le NEJM au départ. De plus, la Revue du Praticien de Médecine générale et le JMV expriment leurs résultats en Per Protocole, un type d'analyse conçu pour les essais de non-infériorité, alors que la Revue du Praticien utilise l'analyse en intention de traiter propre plutôt aux essais de supériorité. Bien que cette dernière revue parle elle aussi de non-infériorité, on peut se demander si les auteurs n'ont pas intentionnellement choisi de présenter les résultats de la sorte afin d'accentuer l'interprétation positive en faveur du Rivaroxaban, cet article étant le plus en faveur des quatre.

Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM présente une interprétation positive, en faveur du Rivaroxaban dans la fibrillation atriale, bien que les auteurs restent très objectifs dans leur présentation et n'expriment que très peu leur point de vue personnel.
- La Revue du Praticien-Médecine Générale est prudente et associe à la conclusion de non infériorité la remarque que « l'absence d'antidote et de test biologique favorise le risque hémorragique », ce qui lui faisant directement suite affaiblit cette dernière. Pourtant, elle conclut globalement que « le rapport bénéfice-risque est favorable aux NACO » en étayant cette affirmation par la présentation des recommandations ESC de grade et de niveaux de preuves élevés comme déjà dit précédemment pour les autres NACO.
- La Revue du Praticien interprète de façon similaire au NEJM ces données, en faisant l'apologie du rivaroxaban dans cet article. Les termes « indiscutable progrès » et « études solides » sont repris directement dans la conclusion finale. Les auteurs se prémunissent tout de même en précisant que le respect des AMM doit être de règle et que la prescription doit être mûrement réfléchie. Cette notion de plus grande réflexion avant prescription n'est pourtant jamais retrouvée dans l'article et seul le surtitre en fait état.
- Le JMV reste lui positif dans son interprétation car les NACO seraient « au moins aussi efficaces » et déclencherait une « véritable révolution thérapeutique ». Pour appuyer ses propos l'auteur fait une critique des AVK dans le début du paragraphe signalant l'absence de progrès depuis 50 ans. Mais il précise aussi « à condition d'un bon respect des AMM (des NACO) ».
- Finalement, à l'inverse, la revue Exercer conclut que le Rivaroxaban « ne fait pas mieux qu'un AVK en terme d'efficacité et sans être mieux toléré. »

En Résumé : La Revue du Praticien est la plus positive et la plus proche de l'appréciation du NEJM. La Revue du Praticien-Médecine Générale et le JMV restent positifs mais nuancent leur avis. Finalement, La revue Exercer est très négative et critique envers l'utilisation du Rivaroxaban. Les interprétations de ces quatre articles sont très différentes alors que les données utilisées restent les mêmes. Cela pose la question des autres éléments de l'article qui orientent le lecteur vers une lecture positive ou négative du résultat. Le choix d'une analyse en intention de traiter ou en Per Protocole n'est pas neutre dans l'orientation du message. D'autre part, ces articles orientent par la répétition de tournures positives dans les conclusions, à travers deux thèmes : la solidité des études réalisées et la notion de nouveauté qui sont mises en avant avec les termes « progrès, révolution ». A l'inverse la revue Exercer utilise beaucoup de négations pour dissuader le lecteur d'utiliser ces nouvelles thérapeutiques. Dès le titre, l'auteur se veut très négatif et qualifie ces progrès « d'illusions ».

b /Dans la maladie veineuse thrombo-embolique

1 /Embolie pulmonaire

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de

2013 traitant de l'étude « EINSTEIN EP » de Büller HR, M.D., Prins MH, et al (17). Les données de non infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (Récidive d'événement thrombo-embolique) était survenu dans 2,1% des cas par an chez les patients du groupe Rivaroxaban contre 1,8% des patients du groupe Warfarine.»

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus du : Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 «Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban» (3) (**tableau 24**), la Revue du Praticien de septembre 2013 « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse» (10) (**tableau 27**), La Lettre du Médecin Vasculaire de juin 2012 intitulé : «Traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse par le Rivaroxaban. » de G.Pernod (12) (**tableau 32**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 2,1% de récurrences d'événement thrombo-embolique par an dans le groupe Rivaroxaban et 1,8% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM interprète ces données en concluant à la non-infériorité et à un rapport bénéfices-risques en faveur de l'utilisation du Rivaroxaban.

- Pour le JMV et la Revue du Praticien, nous avons déjà exposé plus avant dans cette démonstration les techniques et mécanismes utilisés pour rendre leur interprétation positive et similaire à celle du NEJM. Rappelons que les auteurs font référence à la nouveauté avec le terme « révolution thérapeutique » et « progrès » ainsi qu'au « confort » que son utilisation peut apporter.

-La Lettre du Médecin Vasculaire interprète positivement ces données et propose une conclusion similaire à celle du NEJM en faveur de l'utilisation du Rivaroxaban. Les auteurs expliquent que le « profil d'utilisation est intéressant dans la maladie thrombo-embolique veineuse et l'embolie pulmonaire, avec une utilisation à envisager dans un futur proche. »

En résumé : Les procédures utilisées afin d'orienter le lecteur vers une plus grande prescription du Rivaroxaban dans l'embolie pulmonaire sont les mêmes que celles citées pour les autres thérapeutiques. La Lettre du Médecin Vasculaire se démarque cette fois car l'auteur prend directement partie en « incitant » le futur prescripteur et ceci ouvertement dans sa conclusion en écrivant « son utilisation (du Rivaroxaban) est à envisager dans un futur proche». Ces trois articles reprennent toujours les mêmes données et les interprètent de la même façon (très favorable au Rivaroxaban.)

2/ Dans la thrombose veineuse profonde

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2010 traitant de l'étude « EINSTEIN DVT » de Bauersachs R, Berkowitz SD, et coll (17). Les données de

non-infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (Récidive d'événement thrombo-embolique) était survenu dans 2,1% des cas par an chez les patients du groupe Rivaroxaban contre 3% des patients du groupe Warfarine»

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO» (5) (**tableau 26**), la Revue du Praticien de septembre 2013 « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse» (10) (**tableau 28**), le Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 «Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban» (3) (**tableau 29**), la Lettre du Médecin Vasculaire du 15 juin 2011 intitulée «Traitement de la MTEV par Rivaroxaban, de G. Pernod (12) (**tableau 31**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 2,1% de récurrences d'événement thrombo-embolique par an dans le groupe Rivaroxaban et 3% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM interprète ces données de façon positive et conclut à une «amélioration du rapport bénéfice-risque en faveur du Rivaroxaban».
- Les analyses et conclusions ainsi que l'interprétation qui en résulte sont les mêmes que pour l'embolie pulmonaire. Les stratégies utilisées par les deux articles de La Revue du Praticien et celui du JMV sont les mêmes que celles décrites précédemment.
- La Lettre du Médecin Vasculaire argumente ces données en précisant que «le Rivaroxaban est au moins aussi efficace que la Warfarine et même plus efficace dans les sous-groupes.»

En résumé : Ces trois articles, en accompagnant leurs données de commentaires favorables au Rivaroxaban, influencent l'avis du lecteur quand à l'intérêt de l'utilisation de ce nouveau produit. Les stratégies utilisées sont les mêmes que celles utilisées pour les autres thérapeutiques. La nouveauté ici est l'utilisation des sous-groupes dans l'argumentaire de La Lettre du Médecin Vasculaire. Ils lui permettent d'évoquer une « supériorité », bien que non significative, mais qui oriente tout de même l'avis du lecteur de façon plus implicite.

3/ l'étude Einstein Extension

Deux de nos articles reprennent le cas particulier qu'est l'extension de l'étude EINSTEIN. Il s'agit de voir si il existe un intérêt à poursuivre le Rivaroxaban pour une durée plus prolongée, contre placebo après la durée standard du traitement. L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2010 traitant de l'étude « EINSTEIN Extension » de Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. (11) . Les données de non infériorité étaient les suivantes : « le critère d'évaluation principal (Récidive d'événement thrombo-embolique) était survenu dans 1,3% des cas par an chez les patients du groupe Rivaroxaban contre 7,1% des patients du groupe Placebo.»

Les deux articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : La Lettre du Médecin Vasculaire du 15 juin 2011 intitulé « Traitement de la MTEV par Rivaroxaban. » (61) (**tableau30**) et de la revue Option Bio, numéro 465 de janvier 2012 de C. Emile. (18) (**tableau 25**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 1,3% de récurrences d'événement thrombo-embolique par an dans le groupe Rivaroxaban et 7,1% par an dans le groupe placebo. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM est favorable à une prescription « à court terme et plus prolongée de cette thérapeutique. »
- Dans l'article de la revue Option Bio, l'interprétation des données est prudente. L'auteur précise que ces données « permettent de conclure à une non-infériorité du Rivaroxaban par rapport à la Warfarine dans la thrombose veineuse profonde **mais** qu'il est nécessaire de confirmer ces résultats dans la vraie vie, en prenant en compte les insuffisances rénales, l'âge et les interactions médicamenteuses. »
- La Lettre du médecin Vasculaire interprète ces données de façon positive et cherche à influencer le futur prescripteur vers une plus large prescription du Rivaroxaban dans cette nouvelle indication. L'auteur cherche à aller plus loin et « amène à réfléchir sur les adaptations individuelles de la durée du traitement. »

En résumé : Bien que la retranscription des données du NEJM soit identique dans ces deux articles, il existe des nuances dans l'interprétation qu'ils peuvent en faire. La Lettre du Médecin Vasculaire est nettement favorable et rejoint le NEJM, alors que l'article de la revue Option Bio est bien plus prudente dans ses propos. L'auteur fait transparaitre cela par une opposition dans sa conclusion aux résultats dans la « vraie vie » encore en attente. Le deuxième mécanisme utilisé pour moduler ces résultats et inciter le lecteur à une plus grande réserve est la citation, toujours dans la conclusion, des contre-indications relative du Rivaroxaban : l'insuffisance rénale, l'âge, les interactions médicamenteuses.

4/Conclusion du paragraphe « Non-infériorité » :

La retranscription des données pour le paragraphe « non-infériorité » s'est toujours faite sans modifications majeure concernant les données chiffrées. Mais il n'en va pas de même pour les différentes interprétations qui en résultent.

Les revues présentant une interprétation similaire au NEJM sont les suivantes. Pour la partie Apixaban, il s'agit d'articles de la Revue du Praticien, du JMV, et de la Lettre du Médecin Vasculaire. Pour la partie Dabigatran, il s'agit d'articles de la Revue du Praticien, de la Revue du Praticien -Médecine Générale, de la Revue Prescrire, et du JMV. Pour le Rivaroxaban, il s'agit d'articles de la Revue du Praticien, de la Revue du Praticien-Médecine Générale, de la Lettre du Médecin Vasculaire, de la revue Option Bio et du JMV.

Les revues présentant des interprétations différentes à partir des mêmes données sont les suivantes. Pour la partie Apixaban, il s'agit de la revue Exercer et la Revue Prescrire. Pour la partie Dabigatran, il s'agit de la Revue Prescrire. Pour la partie Rivaroxaban, les revues Exercer et Option Bio sont plus prudentes.

Les mécanismes utilisés afin d'influencer l'avis et la prescription du lecteur favorablement ou non et d'orientation concordant ou discordante de l'article princeps sont les suivants :

Pour inciter le lecteur à prescrire et donc faire de ces données une interprétation positive l'auteur consacre par exemple une introduction entière de description des inconvénients et limites que représentent les AVK. Il énonce ensuite seulement les faits objectifs des essais thérapeutiques et finalement conclut positivement à l'aide des termes « indéniable progrès ». Pour indiquer au lecteur (et futur prescripteur) l'orientation favorable aux NACO, les auteurs citent aussi, comme par exemple dans la Revue du Praticien-Médecine Générale, en annexe, les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC), ce qui encourage cette prescription car les grades et classes de recommandations y sont élevés. L'utilisation de termes « positifs » tels que « bénéfiques » ou « balance bénéfico-risques favorable » renforcent leur point de vue et oriente le lecteur, ou bien met en exergue le caractère nouveau de ces thérapeutiques à travers les expressions « progrès, changement ». Le caractère « confortable » des NACO et la « solidité » des études sont mis en avant afin de faire pencher la balance bénéfico-risques. Certains articles prennent la liberté de modifier l'analyse des données. Au lieu d'utiliser de l'analyse en per protocole propre aux essais de non-infériorité, ils utilisent les chiffres de l'analyse en intention de traiter plutôt conçue pour les essais de « supériorité » et sortent donc complètement du champ de recherche défini au départ. Cette supériorité est parfois énoncée à la suite des résultats principaux, mais ne concerne que les sous-groupes et présente moins de force statistique. Cette pratique peut induire le lecteur en erreur. Finalement, certains auteurs utilisent une façon encore plus directe d'influencer l'avis du lecteur en prenant parfois directement position dans la conclusion.

Pour inciter le lecteur à ne pas prescrire ces nouvelles thérapeutiques, d'autres auteurs usent de mécanismes différents. Certaines revues ont une vision et une définition nettement plus négative des essais de « non-infériorité », qui ne seraient pas une raison suffisante pour changer un traitement médical par AVK. D'autre part, elles présentent une politique de rédaction plus axée sur les recommandations des agences sanitaires d'où leur désir d'attendre les conclusions de celles-ci avant de conseiller de prescrire. La revue *Exercer* par exemple utilise beaucoup de négations pour dissuader le lecteur d'utiliser ces nouvelles thérapeutiques. Dès le titre, l'auteur se veut très négatif et qualifie ces progrès « d'illusions ». L'auteur fait parfois apparaître une opposition dans sa conclusion, aux résultats dans la « vraie vie » encore en attente, ou cite dans la conclusion, les contre-indications du Rivaroxaban : l'insuffisance rénale, l'âge et les interactions médicamenteuses.

B/Effets secondaires

Il existe de nombreux effets secondaires des anticoagulants oraux directs. Les agences gouvernementales et les études en cours s'efforcent de les recenser et les dénombrer afin d'en déterminer l'étendue et le poids exacts. Le plus fréquent et le plus grave reste bien entendu l'hémorragie quelque soit sa forme. Mais il faut savoir qu'il en existe d'autres notables, comme les œsophagites et les atteintes cardiaques.

1/Hémorragies

a/Apixaban

i/ Dans la fibrillation atriale

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2011 présentant l'étude « ARISTOTLE » (1) traitant de l'utilisation de l'Apixaban dans la fibrillation Atriale. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « le taux de saignements majeurs était de 2,13 % par an dans le groupe Apixaban contre 3,09% par an dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la revue Exercer de 2012 « Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4) (**tableau 36**), du Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 «Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa: Apixaban , Dabigatran , Rivaroxaban» (3) (**tableau 37**), de la Revue du Praticien- Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 38**), de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 39**), de la Revue Prescrire de mai 2012 intitulé « Apixaban , un intérêt différent selon les situations» (6) (**tableau 40**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 2,13 % par an dans le groupe Apixaban contre 3,1% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM signale dans sa conclusion « moins de saignements » grâce à l'utilisation de l'Apixaban versus Warfarine, et conclut donc positivement.
- La revue Exercer explique à partir de ces données que la « balance bénéfice-risques de l'Apixaban serait plus favorable que celle de la Warfarine ».
- Le JMV conclut à « une avancée thérapeutique sous condition de respect des autorisations de mise sur le marché »
- La Revue du Praticien- Médecine Générale explique que « le risque d'hémorragies majeures est plus faible ou non différent » avec l'utilisation de l'Apixaban comparé à la Warfarine.
- La Revue du Praticien signale que « l'Apixaban diminue le risque d'AVC hémorragique et d'hémorragies fatales » et fait donc la promotion de ces nouvelles thérapeutiques.
- Finalement, à l'inverse, la revue Prescrire analyse ces mêmes données d'une façon très différente de celle des autres articles et de l'article princeps. Les auteurs considèrent que les résultats incitent à «ne pas utiliser l'Apixaban dans les situations médicales d'hospitalisation et à ne pas l'associer avec des antiagrégants » à cause du risque hémorragique. Mais les auteurs soulèvent pourtant un espoir en écrivant « pour la Fibrillation atriale, l'analyse approfondie des résultats de l'agence du médicament sera intéressante à examiner.»

Résumé : tous ces articles présentent les mêmes données sans erreur ni transformation lors de leur transmission de l'article princeps à celui de diffusion. Quatre présentent la même interprétation que celle du

NEJM, favorable aux NACO concernant les taux de saignements majeurs. Afin d'influencer le lecteur, les auteurs de ces différents articles vont user de différents stratagèmes. La revue *Exercer* qualifie par exemple l'Apixaban de « prometteur » dans un encadré au centre du texte, ce qui attire bien entendu plus facilement l'œil du lecteur. La Revue du Praticien de Médecine Générale choisit de rappeler dans sa conclusion que l'Apixaban provoque moins de saignement et utilise directement dans la phrase suivante l'argument de « balance bénéfico-risques » en faveur de l'Apixaban pour orienter l'avis du lecteur. La revue *Prescrire*, interprète ces données de manière plus prudente. Certes les auteurs présente l'Apixaban comme un médicament potentiellement dangereux, mais ils modulent leur propos en donnant de l'espoir dans leur dernière phrase « les résultats (de « surveillance concernant la balance bénéfice risque ») seront intéressants à regarder ».

ii/Maladie veineuse thrombo-embolique

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du *New England Journal of Medicine* (NEJM) de 2013 présentant l'étude « AMPLIFY » (9), traitant de l'Apixaban dans la maladie veineuse thrombo-embolique. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « le taux de saignements majeurs était de 0,6 % par an dans le groupe Apixaban contre 1,8% par an dans le groupe Warfarine. Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais significatifs était de 4,3% dans le groupe Apixaban contre 9,7% dans le groupe Warfarine. » Il est intéressant de noter que seule La Revue du Praticien reprenait aussi la deuxième série de chiffres, les autres articles se concentrant sur la première.

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 41**), du *Journal des Maladies Vasculaires* (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban , Dabigatran , Rivaroxaban » (3) (**tableau 43**), et la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulée « les NACO dans le traitement de la MTEV » (10) (**tableau 44**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 0,6 % par an dans le groupe Apixaban contre 1,8% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

-L'article de La Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » interprète favorablement ces données et signale que « concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non inférieurs au schéma d'anticoagulation standard et que l'Apixaban diminue d'une part le taux d'hémorragies majeures et d'autre part le taux cumulé d'hémorragies majeures et d'hémorragies cliniquement significatives. »

-Le JMV interprète positivement ces données. L'auteur considère que « l'avancée thérapeutique pourrait être bénéfique. »

-Au contraire, La Revue du Praticien dans l'article intitulé « les NACO dans la MTEV » de septembre 2013, présente une analyse différente. Elle garde certaines réserves et précise : « La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans

les protocoles de recherche clinique » La molécule devrait donc être testée au quotidien avant de conclure définitivement.

En résumé : les procédés utilisés par les auteurs pour orienter le lecteur vers une analyse et une conclusion positive (et similaire à celle de l'article princeps), sont multiples. Nous retrouvons ici la dimension « de nouveauté », apportée comme argument majeur dans la « conclusion » et les auteurs parlaient « d'avancée thérapeutique bénéfique ». A l'inverse La Revue du Praticien intitulée « Les NACO dans la MTEV » de septembre 2013 argumente son interprétation négative par l'absence de preuve dans la pratique courante. Cette dernière notion est aussi citée en « conclusion » afin de marquer le lecteur et de l'influencer.

b/Dabigatran

i/ Dans la fibrillation atriale

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2009 présentant l'étude « RE-LY » (13) traitant de l'utilisation du Dabigatran dans la Fibrillation Atriale. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « le taux de saignements majeurs était de 2,71% par an dans le groupe Dabigatran 110mg et 3,11% dans le groupe 150mg contre 3,36% par an dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la revue Exercer de 2012 « Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4) (**tableau 45**), le Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban , Dabigatran , Rivaroxaban » (3) (**tableau 46**), la Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 47**), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 48**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification (hormis un des articles de la revue Exercer), avec le chiffre de 2,7 % par an dans le groupe Dabigatran 110mg et 3,1% dans le groupe Dabigatran 150mg, contre 3,3% par an dans le groupe Warfarine. Pour la revue Exercer, les chiffres ne sont pas retranscrits à l'identique et les auteurs retrouvent 2,4%, 2,9 % 3,6% au lieu des chiffres du NEJM . Une autre erreur de transmission de l'information doit être signalée dans la Revue du Praticien- Médecine Générale ; les sous-groupes 110mg et 150mg de Dabigatran ne sont pas différenciés et le pourcentage global choisi par les auteurs est de 3,1% soit celui à la dose de 150mg de Dabigatran. Les interprétations que font les auteurs, de ces données, sont les suivantes :

- Le NEJM reste très positif et conclut à une « baisse des taux d'hémorragies majeures avec le Dabigatran par rapport à la Warfarine. »

- La revue Exercer est très négative dans l'interprétation de ses données et sa conclusion. Les auteurs évoquent « un possible sur-risque d'hémorragies graves dans une large population éligible de 500 000 patients potentiels (population susceptible de recevoir une anti-coagulation pour fibrillation atriale) ». Les

auteurs expliquent pour justifier cette crainte d'un sur-risque que la HAS réalise certaines études, comme l'étude observationnelle réalisée en France « PETRA », qui suggère « qu'en vie réelle la population traitée par PRADAXA est plus à risque que dans les essais cliniques ». Les données de l'HAS sont référencées dans leur bibliographie.

-Le Journal des Maladies Vasculaires fait une analyse positive de ces données, allant dans le même sens que le NEJM. Les auteurs considèrent « cette avancée thérapeutique comme bénéfique à condition de respecter les AMM »

-La Revue du Praticien-Médecine Générale est prudente car : « l'absence de test biologique et d'antidote favorise le risque hémorragique » d'après les auteurs. Pourtant ils rappellent que « le risque d'hémorragies majeures est plus faible avec les NACO pour le Dabigatran 110mg et non différent pour 150mg » et que le « rapport bénéfice risque est favorable aux NACO » pour les risques hémorragiques.

-L'analyse de ces données par la Revue du Praticien est positive comme pour le NEJM. Les auteurs expliquent que « le Dabigatran diminue le risque d'AVC hémorragiques et que les données de sécurité de l'étude RE-LY semblent se confirmer dans une étude post enregistrement sur l'utilisation du Dabigatran.

En résumé : Trois articles présentent des données transmises sans déformation et un article de la Revue Exercer expose des chiffres différents, sans raison directement identifiée. Le NEJM présente une interprétation positive de ces données. Le JMV, La Revue du Praticien-Médecine Générale et La Revue du Praticien vont dans ce sens. Différents procédés sont utilisés par les auteurs pour accompagner le lecteur vers cette analyse positive de la situation. D'une part le JMV met en avant le caractère novateur de cette molécule. D'autre part la Revue du Praticien argumente dans sa discussion en citant une étude en cours de réalisation sur la sécurité de ce médicament qui d'après les auteurs irait dans le même sens. Ceci influence possiblement le futur prescripteur pour qui les données de sécurité et de surveillance ont une grande utilité dans la pratique. Finalement, la revue Exercer déconseille la prescription de Dabigatran en soulignant le fait que ces données ne sont pas forcément reproductibles dans la population générale qui ne présente pas les mêmes caractéristiques que celle de l'essai, et que le risque est, si on se fie à ces chiffres, sous évalué.

ii/ Dans la maladie veineuse thrombo-embolique

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2009 présentant l'étude « RECOVER » (15), traitant du Dabigatran dans la maladie veineuse thrombo-embolique. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « Le taux de saignements majeurs était de 1,6% par an dans le groupe Dabigatran contre 1,9% par an dans le groupe Warfarine. Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais significatifs était de 5,6% dans le groupe Dabigatran contre 8,8% dans le groupe Warfarine. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban , Dabigatran , Rivaroxaban » (3) (**tableau 51**), la Revue du Praticien intitulée «Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique veineuse» (10) de septembre 2013 (**tableau**

52), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulée «Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO» (5) (**tableau 53**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec le chiffre de 1,6% par an dans le groupe Dabigatran contre 1,9% par an dans le groupe Warfarine. Les interprétations que font les auteurs, de ces données, sont les suivantes :

- Pour l'article du JMV, l'interprétation est positive et en faveur de l'utilisation du Dabigatran. Les tournures et les arguments utilisés par les auteurs sont les mêmes que pour la fibrillation atriale ci-dessus.
- L'article de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par des NACO ? » est aussi positif dans l'analyse de ces données. Les auteurs précisent que « concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non inférieurs au schéma d'anticoagulation standard ».
- Pour l'article de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique veineuse », les auteurs gardent une certaine réserve concernant le Dabigatran. La conclusion est la même que celle que nous avons citée plus haut pour l'Apixaban dans la MTEV. L'auteur précise que « la réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique. » Il est intéressant de noter que seules les deux Revues du Praticien reprenaient aussi la deuxième série de chiffres, l'autre article se concentrant sur la première.

En résumé : Les données sont transmises sans déformation concernant le Dabigatran dans la MTEV. Le JMV est clairement favorable à son utilisation. Il est intéressant de se pencher sur les deux articles de La Revue du Praticien du même mois qui présente dans un, un avis favorable, et dans le second une réserve beaucoup plus grande. Pourquoi cette divergence d'opinion à partir des mêmes données et dans le même journal ?

Premièrement, il faut prendre en compte le sens exact de ces conclusions qui ne sont finalement pas si incompatibles. La première explique que les données de sécurités sont favorables « dans l'étude ». Le second signale qu'il faut faire attention aux données de surveillance et de sécurité dans l'application de ces résultats à la population générale.

c/Rivaroxaban

i/Dans la fibrillation atriale

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du New England Journal of Medicine (NEJM) du 8 septembre 2011 présentant l'étude « ROCKET AF » (16) traitant de l'utilisation du Rivaroxaban dans la Fibrillation Atriale. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « *le taux de saignements majeurs était de 3,6% par an dans le groupe Rivaroxaban contre 3,4% par an dans le groupe Warfarine.* ». « *Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs était de 14,9 pour le groupe Rivaroxaban contre 14,5 dans le groupe Warfarine* ». « *Le taux d'hémorragie intracrâniennes était de 0,49% dans le groupe Rivaroxaban contre 0,74% dans le groupe Warfarine* ».

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : la revue Exercer de 2012 « Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4)

(**tableau 54**), le Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban, Dabigatran , Rivaroxaban » (3) (**tableau 55**), la Revue du Praticien -Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 56**), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 57**). Les données étaient bien transmises dans les articles de la Revue du Praticien, le JMV et dans la revue Exercer. Dans La revue du Praticien-Médecine Générale, les chiffres sont mal retranscrits de l'article princeps à celui de diffusion. Les pourcentages ne sont plus les mêmes, et le 3,6% du groupe Rivaroxaban devient 3,1% alors que le 3,4% de la Warfarine devient 3,6%. Pourtant, l'analyse qu'en font les auteurs est positive, en faveur des NACO, ce qui signe probablement une erreur d'attention dans la retranscription des données. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- L'article du NEJM présente une conclusion positive en faveur de l'utilisation du Rivaroxaban car « il n'y a pas de différence significative sur les risques de saignements majeurs avec le Rivaroxaban par rapport à la Warfarine. »

-L'article de la revue Exercer interprète et conclut très négativement. Elle n'est pas en faveur de son utilisation car « contrairement à l'hypothèse de départ sur la sécurité d'emploi, le Rivaroxaban n'a pas été mieux toléré que la Warfarine.»

- L'article de la Revue du Praticien précise que « concernant les données de sécurité (hémorragies majeures et non majeures ayant un impact clinique), si les trois nouveaux anticoagulants se montrent non inférieurs à la Warfarine, le Rivaroxaban diminue le risque d'AVC hémorragiques et d'hémorragies fatales. » Son interprétation est en faveur de leur prescription.

- Les articles du JMV et de la Revue du Praticien de Médecine Générale présentent une interprétation positive concordante avec l'article du NEJM. Les arguments sont les mêmes que cités précédemment.

En résumé : les articles du JMV, de la Revue du Praticien-Médecine Générale et de la Revue du Praticien interprètent ces données positivement, alors que celui de la revue Exercer présente un avis plus défavorable à la prescription de Rivaroxaban. Pour influencer l'avis du lecteur, les auteurs de cette dernière exposent leurs taux de saignements en sélectionnant les chiffres les plus élevés. Les taux d'hémorragies majeures ne sont pas analysés seuls comme dans les trois articles en faveur de cette prescription, mais regroupées avec les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ce qui augmente les chiffres de plus de 10%.

ii/Dans la maladie veineuse thrombo-embolique

Les articles « princeps » que nous avons choisi étaient celui du New England Journal of Medicine (NEJM) de 2013 présentant l'étude «EINSTEIN-EP» (17) du 5 avril 2012, l'étude «EINSTEIN-DVT» (18) de 2010, et l'étude «EINSTEIN-EXT» de janvier 2012, traitant du Rivaroxaban dans la maladie veineuse thrombo-embolique. Les données sur les taux d'hémorragies majeures étaient les suivantes : « le taux de saignements majeurs dans l'étude EINSTEIN était de 1,1 % par an dans le groupe Rivaroxaban contre 2,2% par an dans

le groupe Warfarine. Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs était de 10,3% dans le groupe Rivaroxaban contre 11,4% dans le groupe Warfarine. Le taux d'hémorragies majeures dans l'étude EINSTEIN-extension sur une plus longue durée d'utilisation du Rivaroxaban contre placebo , était de 0,7% pour le groupe Rivaroxaban contre 0,11% dans le groupe placebo. »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus de : La Lettre du Médecin Vasculaire de juin 2012 intitulé « Traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique par le Rivaroxaban » (61) (**tableau 58, 65**), la Revue du Praticien de septembre 2013 « Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse » (10) (**tableau 61,62,64**) , du Journal des Maladies Vasculaires (JMV) de 2014 « Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban , Dabigatran , Rivaroxaban » (3) (**tableau 59,66**) et la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulée « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 63**) . Pour la thrombose veineuse profonde seule, la revue Option Bio de janvier 2012 expose certains résultats. (18) (**tableau 60**). Les données étaient retranscrites dans ces articles sans modification, avec les mêmes chiffres. Les interprétations que font les auteurs de ces données, sont les suivantes :

- L'article du NEJM défend un « bénéfice-risques en faveur du Rivaroxaban ». L'interprétation est donc positive et en faveur de la prescription de cette nouvelle molécule.

-L'article de la Revue du Praticien de septembre 2013 « les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse » présente un avis plus réservé et cherche à faire réfléchir le lecteur sur le manque d'expérience de ces produits. Les arguments des auteurs restent les mêmes que pour les autres NACO décrits dans l'article : « la réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique. » Notons que les auteurs retranscrivent sans déformation les données concernant les taux d'hémorragies supérieures avec le Rivaroxaban face au placebo pour l'extension de l'indication à un an dans la maladie thrombo-embolique veineuse. Ces données expliquent possiblement en partie la raison pour laquelle les auteurs souhaitent attendre avec prudence les données de sécurité sur la population plus générale avant de conclure.

- L'article de la Lettre du Médecin Vasculaire et les trois autres articles présentent une interprétation positive allant dans le même sens. Pour les auteurs, « tout événement hémorragique confondu, la tolérance du Rivaroxaban est identique aux AVK. Par contre le Rivaroxaban montre son intérêt dans la diminution d'incidence des événements hémorragiques graves. »

En résumé : Concernant l'utilisation du Rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire, quatre articles présentent une interprétation positive similaire à celle de l'article princeps et un article présente un avis plus réservé et ceci à partir des mêmes données chiffrées. Cet avis plus réservé est possiblement en lien avec des données de l'étude EINSTEIN-extension qui présente un taux d'hémorragies significatives plus important dans le groupe Rivaroxaban que dans le groupe placebo, ce qui amène les auteurs à réfléchir aux conséquences sur une population générale aux caractéristiques moins optimales que dans l'étude.

d/ les NACO en général

Trois de nos articles reprenaient de manière plus globale les risques hémorragiques quelque soit le NACO. - La revue *Cardiologie Pratique* du 1er février 2015 intitulée « Nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale dans la fibrillation atriale » (32) reprenait dans ses références bibliographiques un article du *Lancet* du 4 décembre 2013 intitulé « comparaison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarine in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials » (33). La transmission des données chiffrées lors du passage de l'article princeps à celui de diffusion s'est faite sans déformation. « *Risque relatif à 0,48, intervalle de confiance à 95% à 0,39_0,59 : p<0,0001* ». Il en va de même pour les deux interprétations qui en découlent. Celle-ci concluent positivement toutes les deux. L'article du *Lancet* reste plus objectif dans ses propos que *Cardiologie Pratique*. Les auteurs de cette dernière revue qualifient par exemple l'augmentation des saignements gastro-intestinaux de « légère » et « moins redoutée » que les hémorragies intracrâniennes.

- L'article du *Quotidien du Médecin* du 27 novembre 2013 intitulé « Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage » (34), reprend dans sa bibliographie un article du *Official Journal of the European Neurological society Neurology* de 2014 intitulé : « Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis. » (35) Les deux articles mettent en valeur le taux moindre de saignements intracrâniens. Il faut signaler que le *Quotidien du Médecin* ne présente aucune donnée chiffrée. Les deux interprétations que les auteurs font apparaître en fin d'article ne sont pas les mêmes. L'article du *Journal of Neurology* est très en faveur de l'utilisation des NACO et défend leur cause. Ils signalent que cette diminution des saignements intracrâniens « est un point comparatif très intéressant compte tenu des séquelles des accidents hémorragiques intra-cérébraux, notamment chez les sujets âgés pluripathologiques » L'article du *Quotidien du Médecin* est plus négatif et met en garde. Il signale la nécessité d'une « surveillance étroite et de précautions d'emploi »

- L'article du *Quotidien du médecin* du 23 septembre 2013 intitulé « NACO : l'ANSM explique le dispositif de surveillance renforcé » (36) reprend dans sa bibliographie l'article du *Lancet* de mars 2014 intitulé « Comparaison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with Warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials ». (33) L'article du *Lancet* présente ses données sous forme de chiffres. Il s'agit des taux de réduction des AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes mais sous forme d'intervalle de confiance à 95%, respectivement de (0,49 : 0,38-0,64 : p<0,0001) et (0,48 : 0,39-0,59 : p<0,001). Par contre l'article du *Quotidien du médecin* n'appuie ses commentaires sur aucun chiffre. Le futur prescripteur n'a donc pas accès lors de sa lecture aux données primaires. L'article du *Lancet* reste très objectif et cite simplement les faits, alors que l'article du *Quotidien du Médecin* est plus prudent. Les auteurs signalent « un risque hémorragique équivalent » mais incitent tout de même à la prudence lors des prescriptions et au respect des AMM, car il existe bien un risque *vital* et des complications *graves* ».

En Résumé

- Sur les 35 tableaux reprenant les données chiffrées concernant les taux de saignements, sept d'entre eux retrouvaient une mauvaise retranscription des données. Ces modifications étaient retrouvées dans les articles de la revue *Exercer*, *La Revue du Praticien-Médecine Générale*, *le Quotidien du Médecin* et *La Revue du Praticien*. Les causes de ces transformations sont multiples. Dans la revue *Exercer*, les chiffres semblent simplement avoir été mal retranscrits. Dans la *Revue du Praticien*, les auteurs ont plutôt simplifié les données en ne choisissant qu'une seule valeur chiffrée pour caractériser les deux dosages de Dabigatran par exemple. Le dernier biais qui semble en cause dans la survenue de ces erreurs de transmission d'information est due à la multitude de types d'hémorragies citées dans les différentes revues. Les confusions entre les chiffres et les interprétations peuvent être alors nombreuses. Enfin, certains articles ne reprennent aucune donnée chiffrée pour appuyer leurs opinions.

- Les articles des revues présentant une interprétation similaire à celle de l'article du NEJM sont les suivants. Pour la partie Apixaban, nous retrouvons les articles de la revue *Exercer*, *La Revue du Praticien*, *La Revue du Praticien- Médecine Générale*, du *JMV*. Pour la partie Dabigatran, nous retrouvons ceux du *JMV*, de la *Revue du Praticien- Médecine Générale* et la *Revue du Praticien*. Finalement pour la partie Rivaroxaban nous retrouvons ceux du *JMV*, de *La Revue du Praticien*, de *La Revue du Praticien- Médecine Générale*, et de la *Lettre du Médecin Vasculaire*. L'article de la revue *Cardiologie Pratique* présente aussi une interprétation similaire à celle de l'article princeps qu'elle cite dans ses références mais considère les NACO dans leur ensemble lorsqu'elle conclut.

-Les revues dont les articles présentent des interprétations différentes à partir des mêmes données sont les suivantes. Pour la partie Apixaban, il s'agit de la *Revue Prescrire* et de *La Revue du Praticien*. Pour la partie Dabigatran, il s'agit de la revue *Exercer* et la *Revue du Praticien*. Finalement pour la partie Rivaroxaban, il s'agit de la revue *Exercer* et la *Revue du Praticien*. De façon plus globale pour les NACO, deux articles du *Quotidien du Médecin* présentent des interprétations différentes de leur article princeps.

-Les procédés utilisés afin d'influencer l'avis et la prescription du lecteur favorablement ou non et de le conduire à une interprétation similaire ou non à l'article princeps sont les suivant :

Pour inciter le lecteur à prescrire et donc faire de ces données une interprétation positive, l'auteur introduit au milieu de son texte un encadré bien visible reprenant le terme « prometteur » afin de qualifier ces NACO. L'œil du lecteur est plus rapidement attiré vers cette affirmation qui devient une évidence pour le futur prescripteur (exemple de la revue *Exercer*). La dimension de « nouveauté » ou de « progrès » est encore ici très souvent reprise dans les conclusions de ces articles afin d'influencer le lecteur. Les auteurs citent parfois dans leur discussion une étude en cour de réalisation sur la sécurité de ce médicament qui apporterait une éventuelle confirmation de leurs affirmations actuelles.

Pour inciter le lecteur à ne pas prescrire ces nouvelles thérapeutiques, d'autres auteurs usent de procédés différents. Pour influencer l'avis du lecteur, les auteurs vont jusqu'à exposer les taux de saignements en sélectionnant les chiffres les plus élevés. Les taux d'hémorragies majeures ne sont pas analysés seuls comme dans la plupart des articles en faveur de cette prescription, mais regroupés avec les « hémorragies non majeures mais cliniquement significatives » ce qui augmente les chiffres de plus de 10% et peut faire croire

au lecteur à des taux plus élevés de saignements. L'absence de preuve dans les conditions de la pratique courante est un argument souvent repris par les auteurs. Cette dernière notion est citée en « conclusion » afin de marquer le lecteur et de l'influencer. Le but est de faire comprendre au futur prescripteur à travers ces données que ces dernières ne sont pas forcément reproductibles dans la population générale qui ne présente pas les mêmes caractéristiques, et que le risque est sous-évalué par les chiffres transmis.

2/ Œsophagites et ulcères

Pour discuter de ce deuxième effet secondaire potentiel, nous avons choisi d'analyser trois articles « princeps » du : British Medical Journal, de 2013 intitulé « severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with Dabigatran » de Saurabh S, Savage L, Klein M, et Thomas C (37) (**tableau 76**), Endoscopy de 2012 « exfoliative oesophagitis and oesophageal ulcer induced by Dabigatran » de M. Okada (**tableau 77**), et Clinical Gastroenterology and Hepatology de 2014 intitulé « Dabigatran-induced esophagitis » de Ootani A, Hayashi Y², Miyagi Y². (**tableau 78**).

L'article de littérature de diffusion qui s'en inspire était issu de la revue: Prescrire de mars 2014 intitulé « Dabigatran : Ulcérations digestives » (40), faisant référence dans sa bibliographie à trois articles princeps issus Nous avons pu en extraire quatre types de données, de physiopathologie, de clinique, d'aspect endoscopique, et d'évolution. Les auteurs précisait :

- « l'acide tartrique contenu dans les enveloppes a été mis en cause dans ces ulcérations œsophagiennes.
- les signes cliniques présentés sont : douleurs rétro-sternales, gênes, blocages à la déglutition, vomissements.
- à l'endoscopie : ulcérations, lésions nécrotiques,
- résolutif en une semaine après l'arrêt du Dabigatran du point de vue symptomatique ».

Les trois articles princeps reprenaient globalement les quatre points dans leur discussion hormis l'article du BMJ qui ne discutait pas de physiopathologie ni d'évolution, ainsi que le journal Endoscopy qui ne citait pas la physiopathologie. Les signes cliniques et endoscopiques étaient toujours bien présents. L'article de la revue Prescrire a donc fait une synthèse de ces quatre articles afin de faire un point complet sur cet effet secondaire. La transmission des données s'est fait correctement des articles princeps à celui de diffusion. L'interprétation de ces données par la revue Prescrire est pessimiste et l'avis des auteurs reste réservé sur l'utilisation du Dabigatran car il expose à ce risque « d'ulcérations digestives et donc d'hémorragies ». Les auteurs utilisent les termes « particulièrement problématique » afin de montrer l'orientation négative qu'ils donnent à leur article.

Résumé : les données sont correctement transmises des trois articles princeps à la revue Prescrire. Cette dernière interprète ces données de façon très pessimiste. Dans sa conclusion « en pratique », les auteurs mettent en garde le futur prescripteur du potentiel « danger » que cet effet secondaire représente. Ils «

recommandent un mode de prise » particulier pour éviter ces risques et notamment éviter l'ouverture des gélules.

3/Infarctus du myocarde

Un autre effet secondaire observé lors des essais de phase 3 est l'infarctus du myocarde. Nous avons choisi d'analyser comme article princeps l'essai RECOVER (15) publié dans le NEJM de 2009.

L'article de littérature de diffusion qui s'en inspire était issu de la Revue Prescrire de mars 2015, intitulé « thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, la Warfarine reste la référence » (41).

La transmission de l'article princeps à celui de diffusion s'était fait sans transformation. Le taux de syndromes coronariens (infarctus du myocarde et autres types d'angors) était de 0,4% par an et par patient dans le groupe Dabigatran contre 0,2% dans le groupe Warfarine.

Il est intéressant de voir que l'interprétation de ces données n'est pas la même alors que les chiffres restent les mêmes. L'article du NEJM ne mentionne pas dans ses résultats rédigés (en dehors de ses tableaux) ni dans sa discussion, du risque cardiaque et reste très positif dans sa conclusion. Les auteurs restent en faveur de l'utilisation du Dabigatran. A l'inverse la revue Prescrire signale une « absence de progrès tangible » avec « plus de troubles coronariens aigus ».

En résumé : Le NEJM semble occulter les données sur les risques cardiaques ou dans tous les cas n'en fait pas part dans sa discussion, à l'inverse de la revue Prescrire. Cela induit une différence d'interprétation et des avis divergents sur la question. Nous notons ici une nouveauté. Le sens de l'information est modifié dès sa toute première interprétation dans l'articles princeps. Nous pouvons nous demander si la revue princeps avait un intérêt à ne pas développer ce genre de résultat.

C/ Mortalité

Ces médicaments sont utilisés dans des pathologies susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital ; leurs effets secondaires, en particulier les hémorragies qui découlent de leur action anticoagulante, sont potentiellement létaux ; leur évaluation passe également par l'évaluation de la mortalité attachée à leur usage, soit par insuffisance d'action soit par effet iatrogène

1/Apixaban

Les articles de la littérature de diffusion que nous avons choisi d'analyser avaient pour référence un article princeps du NEJM 2011. Il s'agit de l'étude « ARISTOTLE » (1) traitant de l'Apixaban dans la fibrillation atriale. « *Le taux de mortalité était de 3,5% dans le groupe recevant de l'Apixaban contre 3,9% dans le groupe recevant de la Warfarine* ».

Ils sont issus du : Journal des maladies Vasculaires de décembre 2014 intitulé «Bon usage de l'Apixaban : que retenir pour la pratique » (62) (**tableau 84**), de la Revue du Praticien de Médecine générale «FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants» (2) (**tableau 85**), la Revue Prescrire de mai «Apixaban : un intérêt différent selon les situations» (6) (**tableau 86**), la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 87**). La transmission des données s'était faite sans modification de l'article princeps à ceux de diffusion. Notons que le JMV expose ces données différemment : « *l'Apixaban a permis une réduction significative de 11% des décès quelle qu'en soit la cause* ».

Les interprétations qui en résultent sont les mêmes que celle de l'article princeps pour le JMV, la Revue du Praticien de médecine Générale et La Revue du Praticien, mais différente pour la revue Prescrire :

-Le NEJM conclu à « moins de saignements et à une réduction de la mortalité ». L'interprétation que les auteurs font de ces données est donc positive.

-Le JMV précise qu'il « diminue la mortalité » et cela probablement du fait de la diminution des hémorragies intracrâniennes. Cet article interprète donc ces données de façon similaire au NEJM.

-La Revue du Praticien-Médecine Générale ne conclut pas à partir des données citées plus haut mais de manière plus générale. Les auteurs expliquent que le « rapport bénéfice-risque est plus en faveur des nouveaux anticoagulants » que de la Warfarine.

-La Revue du Praticien explique que : « l'Apixaban est le seul nouvel anticoagulant ayant montré une réduction de la mortalité toute cause ». Ces propos sont contredits dans une méta-analyse du Lancet de mars 2014 intitulé : « Comparaison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials », qui explique que « les estimations ponctuelles pour les rapports de risque pour tous les médicaments et les doses sont très similaires. Les résultats de la méta-analyse appuient la prémisse que, comparativement à la Warfarine, les nouveaux anticoagulants oraux, en tant que classe, réduisent la mortalité toutes causes confondues d'environ 10% dans les populations inscrites dans les essais cliniques ». L'Apixaban selon eux ne serait donc pas le seul à réduire la mortalité. En réalité, lorsque l'on lit attentivement la discussion de cet article, les auteurs précisent que « les essais sont de faible puissance pour détecter des différences dans les résultats secondaires et les sous-groupes comme la mortalité ». De ce fait, seul l'Apixaban et l'Edoxaban à faibles doses auraient obtenu des résultats significatifs sur la mortalité. Les auteurs généralisent et concluent donc dans leur résumé et leur conclusion à des résultats non vérifiés.

-A l'inverse la revue Prescrire est beaucoup plus réservée et demande à voir « les conclusions des agences du médicament » à venir.

En résumé : La transmission des données s'est faite sans erreur de retranscription ni déformation. Les interprétations qui en résultaient allaient dans le même sens positif que le NEJM pour tous les articles, qui n'affichent pas la même prudence que la méta-analyse du Lancet et la revue Prescrire.

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du NEJM 2009. Il s'agit de l'étude « RE-LY » (13) traitant du Dabigatran dans la fibrillation atriale. « *Le taux de mortalité était de 3,75% dans le groupe recevant du Dabigatran 110mg et 3,64% dans le groupe recevant Dabigatran 150mg contre 4,13% par an dans le groupe Warfarine.* »

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus : de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 89**), de la Revue du Praticien - Médecine générale « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 90**),

La transmission des données s'était faite sans modification de l'article princeps à celui de diffusion pour la Revue du Praticien. Notons que la Revue du Praticien-Médecine Générale expose ces données différemment : elle ne différencie pas les deux doses de Dabigatran et choisi une valeur moyenne de 3,6% pour exprimer le taux de mortalité.

Les interprétations qu'en font les auteurs sont les suivantes :

- Le NEJM n'interprète pas ces données directement. Nous pouvons alors nous demander si les auteurs considèrent que l'Apixaban est le seul NACO à réellement réduire la mortalité et ne se prononcent pas plus sur le sujet pour les autres.
- La Revue du Praticien de Médecine Générale n'interprète pas non plus ces données mais conclut de façon plus générale que « la balance bénéfico-risque » est en faveur des nouveaux anticoagulants.
- La Revue du Praticien émet en réserve « qu'il est essentiel de respecter les AMM, et les règles de bon usage ».

En résumé : Les données sont mieux transmises de l'article princeps à la Revue du Praticien qu'à la Revue du Praticien de Médecine Générale qui simplifie les résultats correspondant aux différents dosages. Les interprétations qui en résultent sont difficiles à analyser car les auteurs accompagnent de peu de commentaires ces données qui ne semblent pas être le cœur de leur sujet (contrairement à la nette diminution de la mortalité par l'Apixaban, donnée possiblement plus intéressante pour les auteurs).

3/Rivaroxaban

L'article « princeps » que nous avons choisi était celui du NEJM 2011. Il s'agit de l'étude « ROCKET-AF » (16) traitant du Rivaroxaban dans la fibrillation atriale. « *Le taux de mortalité était de 4,5% dans le groupe recevant du Rivaroxaban contre 4,9% dans le groupe recevant de la Warfarine.* »

Les articles de la littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus : de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5) (**tableau 92**), et de la Revue du Praticien de Médecine générale « FA et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) (**tableau 91**),

La transmission des données s'était faite sans modification de l'article princeps à ceux de diffusion. Notons que la Revue du Praticien fait une mauvaise retranscription du chiffre 4,9% du groupe Warfarine en 4,5% seulement. Cela ne porte pas à conséquence directement car cela n'est pas significatif dans tous les cas.

Les interprétations que les auteurs font de ces données sont les suivantes :

- De la même manière que pour le Dabigatran, le NEJM n'interprète pas ces données concernant la mortalité pour le Rivaroxaban, probablement parce que le seul nouvel anticoagulant ayant montré sa supériorité dans ces études en terme de mortalité était l'Apixaban.
- La Revue du Praticien-Médecine Générale en fait de même mais conclut que le rapport bénéfice-risque est en faveur de ces nouvelles molécules.
- La Revue du Praticien explique : « L'Apixaban est le seul nouvel anticoagulant ayant montré une réduction de la mortalité toute cause. » ceci ne s'applique pas au Rivaroxaban.

En Résumé : La retranscription des données de l'article princeps à ceux de diffusion s'est faite sans réelle déformation ni omission. Ces données sont peu interprétées, probablement comme pour le Dabigatran, par manque d'intérêt de la part des auteurs devant cette molécule moins prometteuse que l'Apixaban sur le plan de la mortalité.

4/Résumé de la partie Mortalité

Les données sont pour la plupart bien retranscrites dans l'ensemble de ces articles. Les interprétations qui en résultent sont positives et vont globalement dans le même sens que l'article princeps pour l'Apixaban, qui semble convaincre à l'unanimité de sa supériorité en terme de mortalité, sauf pour la Revue Prescrire qui souhaite attendre les conclusions des Agences du Médicament. Pour les deux autres molécules, les commentaires et avis sont moins nombreux, comme si les auteurs avaient moins d'intérêts à mettre en avant des résultats ne se révélant pas favorables aux NACO.

D : Eléments liés aux caractéristiques des patients

1/ Âge des patients

Le premier article « princeps » que nous avons choisi était celui de l'ISMP (institute for safe Medicine Practices) intitulé «signals for Dabigatran and metoclopramide» (19) de janvier 2012 .Les données concernant l'âge des patients étaient les suivantes : « *L'âge des patients* était la caractéristique la plus retrouvée et la plus influente pour les cas d'hémorragies. Les événements indésirables liés à une hémorragie sont survenus chez les patients âgés avec un *âge médian de 80 ans*. Dans un quart des cas de saignements, les patients étaient *âgés de 84 ans et plus*. La question d'une adaptation de posologie se pose donc chez ces patients plus fragiles. » Cet article est retrouvé dans la bibliographie de la Revue Prescrire de novembre 2012 intitulée « Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles » (20) (**tableau 34**). Les données sont

retranscrites en partie car l'auteur précise que « Les hémorragies sont survenues chez la moitié des plus de 80 ans et chez *un quart des patients de plus de 84 ans.* » L'interprétation de ces deux revues vis à vis de ces données est similaire et très pessimiste quand à l'utilisation des nouveaux anticoagulants, notamment chez le sujet âgé. La Revue Prescrire définit l'âge comme une « situation à risque d'hémorragies graves. » Notons tout de même que l'ISMP expose ces données de façon plus objective que la Revue Prescrire qui use de différents mécanismes pour influencer l'avis du lecteur et futur prescripteur. D'une part le titre est provocateur : « Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles ». Les termes utilisés faisant référence à la mort ne sont pas anodins dans cette formulation. Le désir de prévention des risques est très marqué dans cet article et dans la revue Prescrire en général. D'autre part, l'auteur utilise et réutilise la « négation » dans son paragraphe de conclusion : « *faute de tests* », « *posologie peu adaptable* » « *ne sait pas* déceler les surdosages ». Tout ceci n'est pas directement en lien avec l'âge mais se place juste avant l'affirmation « la pharmacovigilance (...) fait apparaître l'âge comme un risque d'hémorragies graves » et influence donc le lecteur. En résumé, la revue Prescrire considère que l'âge des patients chez qui sont prescrits ces thérapeutiques est beaucoup plus avancé que dans les essais thérapeutiques et qu'ils sont plus à risque d'hémorragies, d'où leur avis plus réservé sur leur utilisation.

Le second article « princeps » que nous avons choisi était celui du « Canadian Medical Association Journal » de 2013 intitulé « Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada : a population-based descriptive analysis » (21). Les données concernant l'âge des patients étaient les suivantes : « La plupart des prescriptions de Dabigatran étaient des faibles doses à 110mg et dans les groupes de patients les plus vieux (58,8% des prescriptions chez les 65-84 ans et 93,6% chez les plus de 58 ans) » Cet article est retrouvé dans la bibliographie de la revue Médecine de décembre 2013 intitulée « NACO chez les personnes âgées : inertie médicale obligatoire » (22) de Jean Pierre Vallée (**tableau 33**) Les données sont retranscrites sans omission ni rajout. L'auteur explique que « l'augmentation de prescription du Dabigatran 110mg par jour, concernait les plus de 85 ans, les plus à risque de saignements, nettement plus âgés que la moyenne des participants de l'étude RE-LY (71 ans). Il s'agissait le plus souvent du Dabigatran 110mg. 58% dans le groupe des 65-84 ans et 93,6% chez les plus de 85 ans. » Les interprétations que les deux auteurs de ces articles font de ces données sont similaires, leur conclusion étant plutôt négative et pessimiste comme pour les deux précédents. Le message que ces chiffres sous-tendent, est un message de prudence. Pour le CMAJ, il existe une trop forte prescription dans la FA des nouveaux anticoagulants « chez les plus de 75 ans ». Il est « nécessaire d'évaluer ces thérapeutiques dans la population plus générale dans la pratique courante ». Il faut attendre, selon lui, la phase quatre du développement du médicament. La revue Médecine conclut dans ce sens et précise que ces thérapeutiques « ne sont pas évaluées chez les plus âgés » et « incite à la retenue ».

En résumé de ce paragraphe sur l'âge des patients : la retranscription des données s'est faite sans déformation et les analyses et interprétations qui en résultent sont en accord dans les articles des revues Prescrire et Médecine avec les articles princeps. Les deux articles sont très réticents quand à l'utilisation des NACO chez la personne âgée.

2/Insuffisance rénale

Les nouveaux anticoagulants oraux ont été conçus sans nécessité de surveillance des doses administrées censées rester fixes. Mais la surveillance prend un autre sens avec ces nouvelles molécules car il est important de surveiller la fonction rénale, l'élimination se faisant par le rein pour la majorité d'entre elles. Certains seuils de clairances sont des contre-indications à l'instauration du traitement et d'autre part une surveillance ultérieure est indispensable pour le suivi. Nous allons donc à travers ce thème évaluer les différentes façons dont les auteurs ont pu interpréter ces données.

L'article princeps que nous avons analysé est issu de la revue *Drugs* de 2012 intitulée : « New oral anticoagulants, a review of literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. » (42) de B. Klidt Poulsen.

Le tableau III/ reprenait les clairances à partir desquelles ces nouvelles molécules étaient contre-indiquées en fonction de la molécule, de la posologie et de l'indication. Au final, toute clairance inférieure à 15 ml/min devient une contre-indication absolue à l'utilisation des trois NACO disponibles. Entre 30 et 15 ml/min, le Dabigatran est contre-indiqué et le Rivaroxaban et l'Apixaban doivent être utilisés avec précaution ou à dose moindre.

Les articles appartenant à la littérature de diffusion que nous avons choisi d'étudier sont les suivants : La revue du *Praticien* de septembre 2013 intitulée « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5), la *Presse Médicale* de février 2013 « Anticoagulants du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques ». (25)

Les seuils repris par les auteurs de *La Revue du Praticien* et de la *Presse Médicale* ne sont pas exactement les mêmes que ceux de l'article princeps. Le seuil de contre-indication est de 30ml/min et la prudence est recommandée de 30 à 50ml/min. Notons que *La Revue du Praticien* module ce seuil à 15ml/min pour le Rivaroxaban seulement.

En Résumé : La transmission des données de l'article princeps à celui de diffusion n'est pas sans modifications, notamment au niveau du seuil de contre-indication choisi par les auteurs. Les interprétations qui en ressortent ne sont donc pas les mêmes. L'article du journal *Drugs* retransmet les chiffres exacts des essais alors que les articles de diffusion restent plus prudents et augmentent ce seuil. La raison de ces modifications n'est pas clairement définie. Quoiqu'il en soit les seuils de ces derniers articles se rapprochent plus souvent des conseils des agences du médicament invitant à la prudence dans la prescription des NACO en dessous de 30ml/min. Rappelons que d'après la commission de la transparence (Avis du 17 décembre 2014), le Pradaxa est contre indiqué en cas de clairance inférieure à 30 ml/min, le Rivaroxaban est contre indiqué pour des valeurs inférieures à 15ml/min et à surveiller étroitement pour des valeurs inférieures à 30ml/min ; de même d'après la commission de la transparence (Avis 12 juin 2013), l'Apixaban est contre indiqué en cas de clairance inférieure à 15ml/min. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'Apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour.)

3/Faible poids et risques hémorragiques

L'article princeps que nous avons choisi était issu du NEJM du 1er mars 2012 intitulé « Bleeding risk with Dabigatran in the frail elderly » (49) de P. Harper et L. Young. Cet article mettait en évidence un autre facteur influençant l'activité de ces nouvelles molécules, « le poids ». Les résultats étaient présentés sous forme de tableau présentant les différents profils de patients (présence ou absence d'insuffisance rénale et degrés) ayant présenté une hémorragie.

L'article de littérature de diffusion y faisant référence était issu de la Revue Prescrire de novembre 2012 intitulé « Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles » (48). Les auteurs notaient dans leur article que « dans une analyse Néozélandaise, *la moitié* des hémorragies sous Dabigatran sont survenues chez des patients *pesant moins de 60 kg.* » Nous avons donc cherché à savoir si l'article princeps dont cet article s'inspire présentait bien les mêmes données.

Dans l'article du NEJM, il est intéressant d'observer que les auteurs présentaient des résultats similaires mais en sélectionnant seulement les patients en insuffisance rénale modérée à sévère. De ce fait, il existait bien *14 patients ayant présenté des saignements et une insuffisance rénale modérée à sévère dont 7 patients de moins de 60kg.* Dans la revue Prescrire par contre, les auteurs ne mentionnent pas la notion d'insuffisance rénale sur laquelle les données du NEJM sont fondées. Il s'agit donc d'une omission que fait la revue Prescrire dans son analyse.

Pourtant les deux analyses qui en ressortent sont les mêmes. La revue Prescrire interprète ces données négativement, et signale que la « pharmacovigilance fait apparaître progressivement certaines situations à risque d'hémorragies graves (dont le poids inférieur à 60 kg) ». Le NEJM interprète lui aussi ces données dans ce sens. Il les accompagne de la même réflexion selon laquelle « le risque hémorragique serait augmenté par les faibles poids corporels ».

En résumé : la Revue Prescrire ne transmet pas l'information dans sa totalité mais omet la notion d'insuffisance rénale que l'on retrouve dans les tableaux du NEJM. Pourtant leurs interprétations sont similaires et négatives. Les auteurs décrivent le faible poids des patients comme un facteur de risque hémorragique. Les auteurs de Prescrire font apparaître déjà dans leur titre une certaine subjectivité et sont alarmistes « Dabigatran , hémorragies *graves, parfois mortelles* »

E : Eléments liés aux conditions d'utilisation

1/Absorption et ouverture des gélules

Dans les effets secondaires couramment décrits, le risque lié à l'ouverture des gélules est souvent repris dans la littérature.

L'article princeps que nous avons choisi était issu du Journal of Medical Toxicology de décembre 2011 intitulé « Dabigatran : Review of Pharmacology and Management of bleeding Complications of this Novel Oral Anticoagulant » (47) de M.Ganetsky et KM. Babu.

L'article de littérature de diffusion qui y faisait référence était issu de la Revue Prescrire de novembre 2012 intitulé « Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles. » (48) ainsi qu'un numéro complémentaire de décembre 2014 intitulé « supplément interactions médicamenteuses ».

Pour l'article princeps si l'enveloppe de la capsule est violée avant l'ingestion, « la biodisponibilité peut presque doubler », ce qui conduirait d'après les auteurs à des avertissements de la part des fabricants sur le risque d'ouverture de ces capsules. Les données reprises par la revue Prescrire sont de la même teneur mais l'augmentation de la biodisponibilité est *de l'ordre de 75 %* d'après les auteurs.

De ce fait l'interprétation incite à la prudence et va dans le même sens que celle de l'article princeps, à savoir : l'ouverture des gélules comporte des risques hémorragiques.

En résumé : Les données sont similaires mais la revue Prescrire est moins alarmiste sur la question tout en cherchant à faire réfléchir le lecteur sur les risques potentiels de ces nouvelles molécules.

2/Tests de dosages

L'absence de tests de dosages de leur effet est un argument de la polémique actuelle des anticoagulants oraux directs. Il est intéressant de voir de quelle manière les différentes revues présentent les données concernant ces tests.

Les articles « princeps » que nous avons choisi étaient issus de: Thrombosis and Haemostasis de 2010 intitulé «Dabigatran etexilate, a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interprétation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity» (30) de Ryn V, Stangier J, et al., Blood coagulation Fibrinolysis de mars 2012 «Using Hemoclot direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of Dabigatran» (45), Therapeutic drug monitoring de décembre 2010 «Assay for measuring rivaroxaban : their suitability and limitation» (63) de Lindhauf.E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE Thrombosis and haemostasis de février 2012 « Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls » (64) de Samama MM., Contant G, et coll.

Les différentes données mises en évidence de ces articles princeps étaient : « de façon générale dans les situations d'urgence, le TCA et le temps de thrombine sont les méthodes qualitatives les plus largement disponibles pour déterminer la présence ou l'absence de l'effet anticoagulant chez les patients. »

Les deux revues Thrombosis and Haemostasis et Blood Coagulation Fibrinolysis reprenaient ensuite les deux tests disponibles pour les molécules anti IIa (Dabigatran), à savoir « l'Hémoclot, temps de thrombine dilué, plus sensible et plus précis et le temps d'Ecarine, un dosage fiable » mais encore en cours d'étude d'après les auteurs.

Les trois autres articles princeps concernaient plutôt des tests concernant les molécules anti Xa (Rivaroxaban, Apixaban), et proposaient des « test spécifiques validés de dosage de l'activité anti Xa ».

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus: de la revue Archives des maladies du cœur et des vaisseaux de juin 2013 : « Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation» (29), du Journal des maladies vasculaires de 2013 intitulé «Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation» (65) de Samama MM, Conard J, Lillo-Le Louët A, du Journal des Maladies Vasculaires du 5 décembre 2013 intitulé «Nouveaux anticoagulants : stop ou encore ? » (23) de JP.Laroche.

Les données étaient reprises sans modification par les articles de littérature de diffusion que nous avons cité plus haut. Lors de sa transmission, l'information n'a pas été transformée. Par contre les interprétations qui en résultent ne sont pas toutes identiques :

-Les articles princeps tout en offrant des données objectives, présentent une interprétation positive de ces données. Dans le journal Blood Coagulation Fibrinolysis, ces tests sont qualifiés de « précis et cohérents » .

- L'article du journal Therapeutic Drug Monitoring explique que les tests sont « simples et largement disponibles ». Le terme « optimal » les caractérise.

Dans l'article du JMV, ils sont qualifiés de « spécifiques et validés » et l'auteur précise qu'il s'agit des tests les « plus appropriés ». L'auteur du JMV écrit que ces tests seront prochainement « généralisés » et dénonce un « lobby anti-NACO ».

-- L'article des Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux a une interprétation plus prudente. Les tests seraient « en cours d'évaluation » d'où la nécessité de faire preuve de prudence.

En résumé : Les données sont relativement bien transmises des articles princeps à ceux de diffusion auprès des futurs prescripteurs. La plupart des interprétations qui en découlent sont positives et vont dans le même sens que celles des articles princeps. Notons que la revue Les Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux reste plus prudente du fait du caractère nouveau de ces tests en cours d'évaluation.

3/ Antidotes

A travers la littérature médicale que nous avons pu recueillir, la question de l'existence d'antidotes était récurrente. Il semblait donc intéressant de voir quelles données exactes nous retrouvions sur le sujet et les différents avis qui pouvaient en découler.

Les articles s'inspirent dans leurs bibliographies de deux articles princeps : Thrombosis and Haemostasis de 2010 intitulé « Dabigatran etexilate, a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity » (30) de et Thrombosis intitulé « Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants » (31) de Suryanarayan, Deepa, et Schulman S, de 2014.

Le premier présente certaines molécules telles que le facteur VIIa recombinant ou les concentrés de complexes prothrombiniques comme solution à ce manque d'antidote face à ces nouvelles molécules. Les données exactes que nous avons pu extraire sont « Cet agent (facteur VII activé recombinant) peut inverser les effets d'une variété d'anticoagulants, y compris les nouveaux inhibiteurs de la thrombine par voie orale (Dabigatran). Les concentrés de complexe prothrombiniques(CCP) et les CCP activés (Feiba) ont une activité prothrombogène et peuvent donc être utiles dans ces cas difficiles ».

Le second présente deux nouvelles molécules susceptibles d'être les futurs antidotes spécifiques de ces nouvelles molécules. Les auteurs citent « PER977 est une molécule utilisable pour le Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban mais encore en cours d'étude. Elle diminue le temps de saignement chez les modèles traités avec le Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban, et a montré une inversion de l'effet anticoagulant. » La seconde molécule serait « l'Adexanet (Portola), un anti-« anti Xa » en essai de phase 3 qui semble fonctionner ».

Nous avons sélectionné sur ce thème 8 articles dans la littérature de diffusion (littérature de diffusion plus large). Il s'agissait d'articles du JMV du 5 décembre 2013 intitulé « les nouveaux anticoagulants, stop ou encore ? » (23), de Laroche JP (**tableau 70**), de la Lettre du Cardiologue de janvier 2015 « actualités sur les AOD dans la fibrillation atriale : antidotes des AOD de nouvelles pistes » (24) (**tableau 71**), de la Presse Médicale de février 2013 « anticoagulation du sujet âgé, nouveautés thérapeutiques» (25) de Lafuente-Lafuente C (**tableau 71**), de la revue Le Cardiologue de janvier 2015 « 5 ans d'utilisation du Xarelto en France » (26) de Carat Y (**tableau 71**), de Cardio-on line du 9 décembre 2014 intitulé « antidotes des AOD : des résultats pour plusieurs produits sur des volontaires » (27) (**tableau 73**), du Quotidien du Médecin : « les jeunes biologistes crient à la désinformation »(28) de septembre 2013 d'Teyssédou A(**tableau 72**), et des Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux de juin 2013 « influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de coagulation» de Samama M(...) (29) (**tableau 74**).

A partir des deux articles princeps, les données n'ont pas été transmises de la même façon ni avec la même rigueur en fonction des revues de littérature de diffusion.

Certaines informations ont été transmises en grande partie et sans réelle déformation. Les archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux reprennent dans un tableau (numéro 8) les différentes techniques antidotes non spécifiques utilisables pour antagoniser le Dabigatran. Ils citent l'hémodialyse, le facteur anti VII activé recombiné (Novoseven) et le concentré de complexe prothrombinique (Feiba). Il en va de même pour la Lettre du Cardiologue qui expose les avantages du « PER977, un antidote actif autant sur les anti IIa et les antiXa. ». La page internet de la revue *Cardio on line* explique pour sa part que « l'Idarucizumab un anti corps anti IIa serait efficace face au Dabigatran » et que « l'Adexanet (Portola) » est un anti Xa susceptible de contrer le Rivaroxaban et l'Apixaban. Pour ces articles les données ont été transmises de l'article princeps à celui de diffusion sans déformation.

Dans les autres articles recueillis, nous pourrions penser que lorsque la Presse Médicale écrit par exemple « qu'il n'existe actuellement pas d'antidote en cas de complications hémorragiques », que les auteurs

occultent complètement les anciens antidotes tels que le Feiba ou le Novoseven ou bien même l'hémodialyse pour le Dabigatran. Mais ces antidotes ne sont pas spécifiques aux deux nouvelles classes thérapeutiques de NACO d'où la possible simplification des auteurs. De plus les nouveaux travaux sur les antidotes en cours n'étaient pas encore publiés à ces dates.

Finalement, l'article du JMV par exemple ne discute pas des nouveaux antidotes par exemple mais explique de manière bien plus générale qu'un antidote n'est pas forcément utile avec ces nouvelles molécules. Pour l'auteur « l'antidote des NACO comprend : le respect des AMM, des indications, un temps de réflexion, les recommandations ... » et il explique même que « la demi-vie courte des NACO explique l'absence d'antidote, même si elle ne règle pas tout ».

Nous pouvons donc conclure que pour cette partie les données sont globalement bien transmises des articles princeps à ceux de diffusion. Les interprétations qui en résultent et donc l'avis positif ou négatif qui résulte de l'article finalement n'est pas le même pour chacun d'eux. La Revue princeps « Thrombosis » interprète positivement ces données et parle « d'essais cliniques prometteurs ». Globalement les articles des journaux de cardiologie (la Lettre du Cardiologue, Le Cardiologue et Cardio on line) interprètent ces données favorablement et donc de façon similaire aux articles princeps. Précisons que La Lettre du Cardiologue conseille « d'attendre les essais de phase II et III avant de conclure ». A l'inverse, les auteurs de la Presse Médicale incitent le lecteur à ne pas prescrire de NACO car il « n'existe aucun antidote disponible ». Cela peut s'expliquer en partie par l'ordre chronologique de publication des articles, car les essais sur les nouveaux antidotes n'étaient pas débutés alors.

En Résumé : Les données sur les antidotes son relativement bien transmises de l'article princeps à celui de diffusion. Il existe bien une différence d'interprétation. Certains auteurs restent très négatifs et signalent une absence d'antidote alors que d'autres exposent des résultats positifs pour certaines molécules. Ces différences sont dues à l'apparition d'essais sur de nouvelles molécules antidotes à partir de 2013 seulement (les premiers articles ne les connaissant pas encore ne pouvaient donc pas en faire la promotion), modifiant ainsi l'approche de ces fameux antidotes dans la littérature médicale. Pourtant, même dans des publications les plus récentes, certains auteurs présentent ces antidotes comme une avancée alors que d'autres restent prudents et attendent les autres phases du développement de la molécule.

F : Eléments médico-économiques

Le coût que représente ces nouvelles thérapeutiques est un argument récurrent des nombreux débats qui entretient la polémique sur les nouveaux anticoagulants.

L'article princeps que nous avons choisi était issu du journal Cardiology and therapy de 2013 intitulé « Medical costs of Oral Anticoagulants vs Warfarine for Atrial Fibrillation Patients with Different Stroke Risks » (50) de Deitelzweig S, Amin A et al.

Les articles de littérature de diffusion qui s'en inspirent étaient issus du Quotidien du médecin intitulé « Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage » (51) de Vuaille B, « NACO : les jeunes biologistes crient à la désinformation » (28) de Tesséydou A du 20/09/13, de La Revue du Praticien d'octobre 2013 intitulé « les NACO : la controverse » (53) de Deleuze J, et finalement de la Revue Prescrire « Choix des médicament antithrombotiques » (14) du 1er novembre 2013.

Les données primaires de l'article princeps étaient les suivantes : « dans la fibrillation atriale, avec un risque d'AVC modéré (CHADS₂=2), les différences de coûts par rapport à la Warfarine étaient de moins 298 \$ pour l'Apixaban, moins 143 \$ pour le Dabigatran (150mg), et plus 117 \$ par patient par an pour le Rivaroxaban (les chiffres négatifs signifiant une réduction des coûts). Pour les hauts risques (CHADS₂C3) les différences de coûts étaient par rapport à la Warfarine de moins 697 \$ pour l'Apixaban, de moins 2\$ pour le Dabigatran (150mg) et de moins 100\$ pour le Rivaroxaban.

Ces données ne sont pas directement reprises par les autres articles. Les coûts sont exprimés différemment. Certains utilisent tout de même des valeurs chiffrées.

Il est intéressant d'observer d'une part que les chiffres utilisés ne sont plus les mêmes et d'autre part que la manière de calculer les coûts est différente. L'article de Cardiology therapy détaille en fonction de l'indication et de la gravité des scores de risque, pour chaque molécule et présente un coût moindre pour les AOD, en leur faveur. Les articles de diffusion présentent les prix bruts unitaires mensuels des médicaments, sans prendre en compte les adaptations pour chaque molécule ni score de risque. Par contre les auteurs signalent avoir pris en considération « la surveillance biologique ». Les articles de diffusion concluent beaucoup plus négativement.

Les articles du Quotidien du Médecin et de La Revue du Praticien présentent un coût *mensuel*, de «75 euros pour un NACO contre 12 euros environ pour un anti vitamine K(AVK) ». Les auteurs de la revue Prescrire ne font ressortir que le fruit de la comparaison des prix entre les NACO et les AVK : « ces deux médicaments de référence (Aspirine et Warfarine par rapport aux NACO) ont en outre les coûts de traitement les plus faibles. »

De ce fait l'interprétation de l'article princeps et les interprétations des autres articles ne sont pas les mêmes.

Les données transmises ne sont donc plus exactement les mêmes et ont été transformées lors de leur passage de l'article princeps à ceux de diffusion.

En résumé : Les données de l'article princeps ne sont plus celles retrouvées dans ceux de la littérature de diffusion médicale. Dans l'article de Cardiology Therapy, les auteurs interprètent favorablement les données et sont en faveur des NACO et de l'économie que leur permettent de faire ces nouvelles thérapeutiques. A l'inverse les articles de diffusion interprètent négativement leurs chiffres. Même si les auteurs prennent en considération la surveillance biologique, leur conclusion reste une augmentation des coûts par l'utilisation des NACO. Pour comprendre cette différence d'interprétation, il faut s'intéresser à la discussion de notre article princeps. Les auteurs expliquent que les gains qu'ils affirment faire avec ces nouvelles thérapeutiques proviennent de la diminution des

saignements et hémorragies secondaires aux anciennes thérapeutiques à base d'AVK. Ces éléments ne semblent pas pris en compte par les autres auteurs.

G/Influence des différents communiqués des agences sanitaires

Nous avons choisi d'analyser les différents communiqués des agences sanitaires en fonction de leur ordre d'arrivée chronologique depuis 2012 jusqu'à fin 2014 et de les mettre en perspective avec les différentes orientations que prennent les articles de la littérature de diffusion sur le sujet des NACO afin d'en observer l'éventuelle influence.

1/Trois articles entièrement dédiés aux recommandations des agences.

Bien que les données concernant les NACO proviennent essentiellement des articles princeps que nous avons cités plus haut, nous retrouvons trois de nos articles de littérature de diffusion s'inspirant directement des informations des agences sanitaires. Ces articles étaient issus du journal *Le Quotidien du Médecin* intitulé « l'ANSM propose des aides à la prescription des NACO » (54) de janvier 2014, et deux autres de la même revue « NACO, l'ANSM explique le dispositif de surveillance renforcé » (36) et « Nouveaux anticoagulants, les autorités insistent sur le respect du bon usage » (51), faisant référence respectivement au bulletin « Vigilances » daté de janvier 2014, de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (69), du point d'information du 20 septembre 2013 de l'ANSM « Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée » (68) et de l'assurance maladie intitulé « 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 » (67).

Les deux premiers présentaient un mode de transmission très particulier car les auteurs exposaient directement les données de l'ANSM sans en changer ni le fond ni la forme. Le paragraphe était repris tel quel, avec la signature de l'auteur de l'agence nationale. *Le Quotidien du Médecin* transmettait par « copier-coller » cette information (un imprimé d'écran était même disponible en photo sur le site en début d'article), avec pour seule interprétation, une phrase d'introduction rappelant les références de l'article de l'ANSM et la possibilité de consulter des tableaux d'aide à la prescription. Les articles de littérature de diffusion se présentaient dans ce cas précis, comme un simple relais et prolongement entre les agences et le futur prescripteur.

Dans le troisième article faisant directement référence aux agences, les auteurs présentaient un texte plus construit, de rédaction plus personnelle. Les données concernant les NACO étaient retranscrites sans distorsion. Les thèmes évoqués étaient multiples et restaient proches de ceux que nous avons étudiés plus haut : les interactions médicamenteuses, l'insuffisance rénale, les hémorragies, les coûts, les valvulopathies. L'interprétation qu'en faisaient les auteurs était négative et incitait à la prudence. Les auteurs mettaient l'accent sur deux points essentiels afin d'influencer le lecteur. Du fait de leur accès à des données épidémiologiques plus larges, les agences avaient évalué « qu'une part des prescriptions de NACO, estimée entre 5 et 10 % (dernier trimestre 2012), « correspondait à des indications non validées, éventuellement dangereuses : patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, patients avec fibrillation auriculaire et

atteints de valvulopathies », et d'autre part «que depuis au moins 1 an il existait un large recours en première intention des NACO, qui concernait près d'une prescription sur deux. »

Nous avons pu vérifier à travers ces trois articles que l'expression des agences du médicament était donc bien présente dans la littérature de diffusion. Qu'en était-il des autres articles de notre analyse ?

2/Recommandations d'agences sanitaires dans les autres articles

Nous avons donc recherché ensuite les « traces » de ces agences dans le reste de nos articles.

- Pour la Revue Exercer de 2012 intitulée «Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire : des illusions perdues » (4), la notion d'ASMR (amélioration du service médical rendu) était retrouvée et cotée à V (peu d'amélioration du service médical rendu), ainsi que certaines directives pour les posologies : «La Commission de la transparence a pris une position originale en conseillant la posologie de 300 mg/j chez les patients âgés de 75 à 80 ans, ou de 220 mg/j en cas de risque hémorragique élevé, et une posologie de 220 mg/j chez les patients âgés de plus de 80 ans (sans essai spécifique) ».

-Pour la Revue Prescrire de mai 2012 intitulée « Apixaban, un intérêt différent selon les situations » (6), les messages des agences sanitaires se présentaient comme une justification quant à la *non prescription* d'Apixaban car il était nécessaire d'attendre les données de « surveillance » à venir.

-Pour la Revue du Praticien de Médecine Générale d'octobre 2012 intitulé « FA et risque thrombo-embolique Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2), les recommandations de l'ESC (8) (société européenne de cardiologie) étaient citées sous forme de tableau afin de justifier les propos des auteurs sur la nécessité de prescrire ces NACO.

-Pour la Revue Prescrire de novembre 2012 intitulée « Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles » (20), trois types d'agences sanitaires étaient citées dans la bibliographie. Il s'agissait de l'HAS (Haute Autorité de Santé) et de sa commission de transparence du 29 février 2012 (66), de l'AFSSAPS avec la commission nationale de pharmacovigilance de septembre 2010 (59), et la commission européenne du 5 septembre 2012. (58) La commission de pharmacovigilance était citée dans un paragraphe débutant par la phrase « des morts en France aussi », permettant aux auteurs de justifier leurs chiffres concernant les effets indésirables (210 notifications) liés au Dabigatran.

-Dans l'article de la Revue du Praticien de février 2013, l'auteur utilisait le communiqué de l'agence européenne du médicament concernant la contre-indication du Dabigatran dans la fibrillation atriale *valvulaire* afin de mettre en garde le lecteur sur les effets secondaires et les complications graves de cette molécule. Mais il n'existait pas de bibliographie car l'article était rédigé sous forme d'éditorial.

-Dans l'article de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand remplacer les AVK par les NACO » (5), les auteurs faisaient référence à la Haute Autorité de Santé présentant l'avis de la commission de transparence sur le Dabigatran et le Rivaroxaban de février et mars 2012, afin de justifier les différentes indications des anticoagulants oraux directs. Un message de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé permettait aux auteurs de conclure que « la substitution n'était véritablement souhaitable

qu'en cas de difficulté majeure à maintenir un INR stable en zone thérapeutique. Dans tous les autres cas, il n'y avait pas de justification à remplacer les AVK par un nouvel anticoagulant oral ».

-L'article de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique » (10), présentait un tableau issu des recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Il présentait la durée du traitement anticoagulant en cas de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde proximale ou embolie pulmonaire).

-Dans l'article du Journal des Maladies Vasculaires de décembre 2013, intitulé « Nouveaux anticoagulants : Stop ou encore ? » (23), le point d'information de l'ANSM du 9 novembre 2013, « Nouveaux anticoagulants oraux : des médicaments sous surveillance renforcée » (68) était présenté dans la bibliographie. Il en allait de même pour le communiqué de l'ANSM intitulé « les anti-coagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance » (70). Ils étaient utilisés par les auteurs pour justifier leurs chiffres sur les coûts des AVK et leurs complications.

-Dans l'article du Quotidien du Médecin du 27 novembre 2013, intitulé « nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage » (34), l'auteur citait une étude de l'Assurance maladie du 27 novembre 2013 (67) qui soulignait la dynamique forte des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et la nécessité d'une vigilance accrue quant à leur utilisation.

-Dans l'article de la Revue Prescrire de mars 2014, intitulée « Dabigatran, ulcérations digestives » (40), les auteurs reprenaient la fiche RCP (résumé et caractéristiques) du Dabigatran fournie par la commission européenne (58). Ils signalaient que les ulcères œsophagiens étaient aujourd'hui recensés tout comme l'étaient les ulcères gastro-intestinaux déjà auparavant.

-Dans l'article du Journal des Maladies Vasculaires de 2014 intitulé « bon usage de l'Apixaban, que retenir pour la pratique ? » (62), l'European Heart Rythm Association (71) conseille une surveillance régulière de la fonction rénale.

Au final nous constatons dans 14 de nos 31 articles les plus représentatifs de la littérature de diffusion une référence à un message d'une agence sanitaire du médicament (soit 45%)

Conclusion de la partie « Résultats »

En définitive, nous notons que 6,18% de ces tableaux (soit 6 des tableaux d'analyses pour 97 au total) présentaient des données *modifiées* dans les articles de diffusion par rapport aux principes et qu'il en résultait une interprétation différente. Nous avons aussi calculé que 23,7% (23 de nos tableaux sur 97 au total) de nos tableaux d'analyses présentaient une interprétation différente dans les articles de diffusion par rapport aux articles principes, à partir de *données identiques*.

Nous avons choisi de présenter les différents thèmes en plusieurs catégories : « Non-infériorité », « effets secondaires », « mortalité », « éléments liés aux caractéristiques du patient », « éléments liés aux conditions d'utilisation », ainsi que des « éléments médico-économiques ». Dans la partie « Non-infériorité », les

données étaient pour la plupart bien retranscrites dans l'ensemble de ces articles. La plupart des articles présentaient une interprétation similaire à celle de l'article princeps. Ceux présentant des interprétations différentes à partir des mêmes données ont été retrouvés dans la revue *Exercer* et la *Revue Prescrire*. Ces deux revues restaient plus sceptiques et remettaient notamment en cause le concept de non-infériorité, et mettaient en exergue l'absence d'amélioration du service médical rendu. Dans la partie « effets secondaires », nous regroupions « les hémorragies », « les ulcères et oesophagites », et « l'infarctus du myocarde ». Pour les « hémorragies », tout comme la partie « efficacité », ces items étaient globalement bien retranscrits des articles princeps à ceux de diffusion mais il existait pourtant un certain nombre d'erreurs de transmission de l'information. Les principales étaient retrouvées dans les articles de la revue *Exercer*, *La Revue du Praticien de Médecine Générale*, *le Quotidien du Médecin* et dans *La Revue du Praticien*. Certains auteurs volontairement ou non, semblaient utiliser l'analyse des « sous-groupes » et confondre les noms, afin d'ajuster leur interprétation. Pour les risques « d'oesophagites et d'ulcères », les données étaient retranscrites sans déformation et les conclusions semblaient unanimes et pessimistes sur ce risque d'effets secondaires suite à la prise de NACO. Le cas de « l'infarctus du myocarde » est intéressant car certains auteurs, bien que partant des mêmes données, font omission pour certains articles, de ces risques cardiaques, d'autant plus qu'il s'agit d'articles « princeps », preuve que l'information peut subir des transformations à tous niveaux lors de sa diffusion. Un autre item majeur était la « mortalité », pour laquelle seul l'Apixaban avait droit aux faveurs des auteurs. Là aussi il était intéressant de voir comment les auteurs des essais sur l'Apixaban vont insister sur le thème de la réduction de mortalité alors que les essais des deux autres molécules s'attardent beaucoup moins sur l'analyse de cet item, du fait probablement de sa moins convaincante réussite. Trois éléments formeront la fin de cette réflexion. D'une part les « éléments liés au patient ». « L'âge » et le « poids » par exemple sont des facteurs bien retranscrits au niveau des données et les interprétations des différents articles sont similaires, et incitent à la prudence chez les personnes âgées. « l'insuffisance rénale » est une variable un peu plus particulière car les données retrouvées dans les articles de diffusion ne sont plus les mêmes que les « princeps ». Les auteurs de littérature de diffusion sont plus prudents et placent le seuil de contre indication plus haut et plus en phase avec ce qui se fait en pratique par rapport aux indications de départ émises dans les essais. D'autre part, les « éléments liés aux conditions d'utilisation ». Pour « l'ouverture des gélules » par exemple, ou « les tests de dosages », les données sont retranscrites sans déformation et les interprétations similaires de l'article princeps à celui de diffusion. A l'inverse, pour les « antidotes » les données ne sont pas les mêmes du fait d'un développement récent de nouvelles molécules, conduisant ainsi à des interprétations différentes entre des articles princeps plus anciens et des articles de diffusion de sortie plus récente. Finalement l'item « médico-économique » est notre dernier exemple de données retranscrites différemment entre les articles princeps et ceux de diffusion et cela du fait d'un facteur extérieur non pris en compte par les articles de diffusion, à savoir les réductions de « coûts indirects » permises par les NACO. Ce sont donc ces différents points dont nous allons approfondir l'analyse dans notre discussion.

IV/DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'observer, à partir de l'information transmise sur les nouveaux anti coagulants oraux directs, *s'il existe une distorsion entre les données issues des travaux primaires et leur transmission dans les revues de diffusion* à destination des prescripteurs et dans quelle proportion. Et lorsque ces données *restaient identiques, s'il existait des différences d'interprétations* en fonction des revues, quels étaient les motifs exprimés de ces discordances et quelles pouvaient en être les raisons.

A/Erreurs de retranscription des données de l'article princeps à celui de diffusion

1/Pourcentages d'erreurs

Nos résultats nous rapportaient un pourcentage d'erreur de retranscription (des articles princeps à ceux de diffusion) de *13,4% de nos tableaux d'analyses* (soit 13 de nos tableaux dans lesquels nous ne retrouvions pas une bonne retranscription des données sur un total de 97 tableaux analysés). Cette constatation est assez surprenante et peut être à l'origine d'erreur d'interprétation et de prescription chez le lecteur. Les conséquences dépendent bien entendu du type et du degré de gravité de ces erreurs.

2/Les différents types d'erreurs de retranscription des données

Il existe en effet plusieurs types d'erreurs que nous avons constaté dans les différents articles étudiés. Nous en avons recensé six grands types.

a/Erreurs de retranscription simple

Il s'agit d'une erreur se limitant bien souvent à une virgule mal positionnée ou bien oubliée. L'erreur est probablement involontaire et inconsciente de la part de l'auteur. Pour illustrer cela, nous avons choisi d'exposer l'exemple issu de La Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Les NACO dans le traitement de la MTEV » (10). Cet article s'inspirait dans sa bibliographie d'un essai publié dans le NEJM du 29 août 2013 reprenant les données de l'étude « AMPLIFY » (9) (étude de l'Apixaban dans la maladie veineuse thrombo-embolique). Le taux d'hémorragies majeures de l'essai initial relaté dans le NEJM était de 0,6% pour l'Apixaban contre 1,8% dans le groupe de référence « Warfarine ». Lorsque l'on regarde les chiffres de l'article de diffusion de La Revue du Praticien, le 0,6% s'est transformé en 6%. De ce fait, l'Apixaban qui présentait un avantage en terme de sécurité pour le taux de saignements majeurs devient pourvoyeur de beaucoup plus d'hémorragies. Si le lecteur se base sur les résultats des auteurs, son avis et sa prescription en seront fortement faussés.

b/Erreurs de retranscription par simplification

Dans d'autres cas, l'erreur n'est pas une simple faute de frappe mais est en partie due à l'auteur. Ce dernier se permet de simplifier certaines données. Nous retrouvons ce genre de phénomène dans l'article de La Revue du Praticien- Médecine Générale intitulé « Fibrillation atriale et risque thrombo-embolique : Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants » (2) du 26 octobre 2012. Cet article reprend dans sa bibliographie le NEJM de 2009 traitant du Dabigatran dans la fibrillation atriale (étude RE-LY (13)). Les données initiales différencient bien le taux de saignements majeurs de 2,71% dans le groupe recevant 110mg de Dabigatran et 3,11% dans le groupe recevant 150mg. Pourtant dans la Revue du Praticien- Médecine Générale, les auteurs semblent avoir simplifié ces deux pourcentages en un pourcentage unique de 3,1% pour le « Dabigatran » en général. Nous pouvons nous demander si le choix du chiffre de saignements le plus élevé correspondant à la posologie la plus à risque, est voulu ou non par les auteurs.

c/Erreurs par confusion entre les sous-groupes

Une confusion dans les sous-groupes choisis par les auteurs peut être à l'origine d'erreurs de retranscription. Nous avons pour exemple les données issues du NEJM du 17 septembre 2009 intitulé « Dabigatran versus Warfarine in patients with atrial fibrillation » (étude RE-LY(13)). Les auteurs rapportaient un taux d'AVC hémorragiques de 0,38% par an dans le groupe Warfarine par rapport à 0,12% avec 110mg de Dabigatran et 0,10% avec 150mg de Dabigatran. Par contre dans l'article de diffusion associé intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par des NACO ? » (5) de la Revue du Praticien de septembre 2013, les chiffres ne sont plus les mêmes : 0,74% pour la Warfarine, 0,23% pour les 110mg et 0,3% pour les 150mg de Dabigatran. Or il faut bien être attentif à l'intitulé qui *n'est plus le taux « d'AVC hémorragiques » mais les « hémorragies intracrâniennes »*. Ces différences d'intitulés font que les auteurs de ces deux articles arrivent à la même conclusion mais en se basant en réalité sur des données qui ne sont pas les mêmes.

d/Erreurs du fait de la chronologie

Le débat sur l'existence ou non de plusieurs éventuels antidotes à ces nouvelles molécules est en constante évolution. En 2010, lors des premiers articles que nous avons pu retrouver sur le sujet, les antidotes spécifiques n'existaient pas, mêmes dans les premières phases de leur développement. De ce fait il existe bien une différence dans les connaissances et les données concernant ces antidotes en fonction des articles mais du fait d'un développement tout récent de ces nouveaux antidotes. C'est donc un biais « chronologique » qui explique ce phénomène.

e/Erreurs sur les coûts du fait d'un biais de confusion

Pour les différences de données que nous retrouvions dans l'évaluation des coûts de ces nouvelles molécules, il semble exister un biais de confusion que les auteurs de La Revue du Praticien, du Quotidien du Médecin ou de la revue Prescrire n'ont pas pris en compte. Pour ces revues de littérature de diffusion, les coûts sont plus importants pour les NACO que pour les AVK. Or l'article princeps que nous avons choisi d'étudier présentait les NACO comme moins coûteux que les AVK. Dans leur discussion les auteurs expliquaient qu'il fallait prendre en compte l'économie représentée par la diminution de fréquence des accidents hémorragiques en tout genre que ces nouvelles molécules permettaient. C'est donc un facteur extérieur, non pris en compte par les auteurs des autres revues qui expliquerait selon eux ces moindres coûts et donc cette différence d'interprétation entre articles.

f/Erreurs de cause inconnue

Pour finir, nous mettons en évidence un dernier type d'erreur. Il s'agissait d'un article du NEJM reprenant l'essai RE-LY sur le Dabigatran dans la fibrillation atriale et exposant les risques de saignements majeurs. Les chiffres retrouvés étaient de 2,71 % pour le Dabigatran 110mg, de 3,11% dans le Dabigatran 150mg et de 3,36% pour le groupe Warfarine. L'article de littérature de diffusion y faisant référence était issu de la revue Exercer de 2012 intitulée « les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire : des illusions perdues ? » Les auteurs faisaient bien une distinction entre les deux types de posologies du Dabigatran mais aucun des trois chiffres n'étaient concordants avec les chiffres présentés dans l'article princeps. L'explication n'est pas évidente pour ce type de cas. Nous pouvons supposer que les auteurs ont soit confondu les données d'autres variables initiales, soit utilisé un sous groupe mais dont nous n'avons pas les chiffres utiles à la comparaison.

3/Interprétations qui en découlent en fonction du type d'erreur

a/Interprétations similaires

Nous retrouvions dans nos résultats 9 tableaux d'analyse sur 97 (soit 9,27%) qui présentaient des erreurs de transmission de données et une interprétation pourtant similaire. Les revues concernées étaient La Revue du Praticien, La Revue du Praticien de Médecine Générale, La Presse Médicale, Le Quotidien du Médecin, La Revue Prescrire et La Lettre du Cardiologue. L'erreur revenant le plus souvent était une erreur de regroupement pour les deux dosages de Dabigatran. Ces modifications n'entamaient pas le sens que les auteurs souhaitaient donner à leur article et étaient en accord avec les articles princeps.

b/Interprétations différentes

Nous retrouvions aussi dans nos résultats 4 tableaux d'analyses sur 97 (soit 4,12%) qui présentaient une mauvaise retranscription des données et une interprétation de ces données différentes. Il s'agit des cas les plus intéressants car nous pouvons nous demander si ces différences d'interprétations étaient dues ou non aux erreurs de retranscription des données primaires.

Les interprétations sont parfois divergentes, parfois découlant directement des erreurs de retranscription des données et d'autres fois sans lien probant. La différence est parfois mince. Si l'on reprend l'exemple du NEJM et de La Revue du Praticien de septembre 2013, l'erreur construite sur la virgule mal positionnée fait croire au lecteur à une majoration des taux de saignements majeurs avec l'Apixaban. De plus l'avis général des auteurs de La Revue du Praticien est très pessimiste. Les auteurs conseillent au lecteur d'attendre les essais de phase 4 dans la population générale qui ne présente pas les mêmes caractéristiques que la population des essais avant de conclure. Nous pourrions penser que les auteurs, à partir de leurs données auraient conclu à des taux de saignements trop importants et qu'ils déconseilleraient leur prescription. Mais ils expliquent le contraire « avec l'Apixaban, il existe une réduction du risque hémorragique dans les essais ». Il s'agit donc plutôt d'une faute de frappe qu'une véritable erreur d'interprétation.

Pour La Revue Prescrire du 1er novembre 2013 et la revue Exercer de 2012, les données étaient très différentes. La première ne citant aucun chiffre par rapport à son article princeps et la seconde présentant des chiffres totalement différents mais sans explication évidente. La Revue Prescrire explique que le Dabigatran est une « alternative », mais sans exposer aucun chiffre sur la non infériorité. La revue Exercer, alors qu'elle présente des chiffres de saignements moins importants que l'article princeps, évoque un « sur-risque hémorragique ». Les auteurs concluent dans ces articles sans tenir compte de leurs données.

B/En l'absence d'erreur : Types d'interprétations à partir de données identiques

Parfois les données étaient strictement bien retranscrites et pourtant les interprétations pouvaient être similaires ou très différentes dans les revues de diffusion par rapport à celles des articles princeps

1/Interprétations différentes à partir de données identiques

Certains articles présentaient une interprétation complètement différente de l'article originel. Nous retrouvions dans 24 de nos tableaux d'analyse sur 97 (soit 24%) une interprétation différente des articles princeps, à partir des mêmes données. Pour en comprendre la cause, nous avons choisi d'analyser ce phénomène à partir des trois axes qui ont guidés notre réflexion jusqu'ici.

a/Partie « efficacité »

i/ Des interprétations différentes par la remise en cause de la valeur des essais de non-infériorité

Si l'on s'intéresse à l'efficacité de ces molécules, on se rend compte que les auteurs des articles princeps se basent toujours sur des essais de *non-infériorité* dont le but est de démontrer une efficacité au moins aussi bonne que celle des anciennes molécules. En vérité il s'agit d'un seuil que les auteurs respectent. Les résultats de la nouvelle molécule doivent soit être équivalents soit ne pas être inférieurs à un certain seuil de moins bonne efficacité toléré par la communauté scientifique, à condition que ces nouvelles molécules apportent de la nouveauté (souvent moins d'effets secondaires, plus de critères de sécurité). De ce fait on ne peut pas parler à proprement dit d'*équivalence*. Certains auteurs remettent donc en cause certains résultats d'essais princeps, dont ils citent sans déformation les données, en les analysant de manière différente. Pour eux, ces résultats sont bien *non-inférieurs* mais pas *équivalents*, et leur interprétation ne suit pas celle de l'article princeps. Cette remise en cause des essais de non-infériorité est retrouvée dans certains articles tels que La Revue Prescrire de septembre 2008 intitulée « Non-infériorité = Non progrès » (72). L'auteur de cette communication explique que ce type d'essai de plus en plus réalisé n'est pas pourvoyeur de progrès mais prouve simplement que la nouvelle molécule ne fait pas « largement pire » que la précédente et cela sans apporter de progrès majeur. Nous avons retrouvé un autre article traitant de ce sujet issu de la Lettre du Pharmacologue de janvier 2015 de S. Laporte, M. Cucherat intitulé « Peut-on conclure à la supériorité à partir d'une étude de non-infériorité ? » (59) Les auteurs mettent cette fois en exergue une autre question intéressante. Peut-on déclarer une supériorité découverte et constatée lors d'un essai de type Non-infériorité, comme dans certaines études du NEJM par exemple ? Prenons pour exemple l'étude ARISTOTLE (1) traitant de l'Apixaban dans la fibrillation atriale. Le design de l'étude est prévu pour une démonstration de non-infériorité (avec des critères dit « secondaires » pour une éventuelle supériorité mais de moins fort impact) et pourtant dans la conclusion les auteurs concluent assez facilement à cette supériorité.

ii/Autres causes conduisant à des interprétations différentes

Il existe d'autres raisons à la survenue de ces différences d'interprétations. Le principal argument que nous retrouvons dans La Revue Prescrire (dans 4 de nos tableaux) était la nécessité d'attendre les conclusions de la surveillance après commercialisation des agences du médicament. De ce fait les auteurs de cette revue s'opposaient à la vision optimiste des auteurs de la revue princeps et présentaient donc une interprétation différente, par prudence. Le JMV présentait aussi une interprétation plus mitigée et donc différente de l'article princeps pour la non-infériorité. L'argument que les auteurs mettaient en avant était la nécessité d'un respect strict des AMM, sous peine d'une mauvaise utilisation du produit ou d'une modification du rapport bénéfices –risques. Finalement, les auteurs de la revue Option Bio exposaient un autre argument pour expliquer leur interprétation différente de l'article princeps, plus réservée. Ils expliquaient qu'il était nécessaire de *vérifier les résultats d'efficacité* de ces nouvelles molécules, dans la pratique courante de la

vraie vie avec une population ne présentant pas les mêmes caractéristiques. Il s'agit donc d'un *principe de prudence* que les auteurs de ces articles utilisent, amenant à une interprétation différente de ces données.

Nous venons de discuter de la partie « efficacité ». Nous allons voir que le raisonnement de ces auteurs est le même pour les résultats de « sécurité » de ces molécules (effets secondaires, mortalité).

b/Partie « sécurité »

i/Manque d'expérience et attente des essais de phase 4

La revue Option Bio présentait une interprétation différente de l'article princeps dont elle s'inspirait. Les arguments que les auteurs avançaient étaient le manque de données d'observation et de recul d'utilisation pour juger des *effets secondaires de ces molécules*. (de la même façon que pour les résultats d'efficacité dont nous venons de parler plus haut) Il fallait selon eux attendre la phase quatre de ces essais avant de conclure car nous n'avions pas assez d'expérience pour conclure. De ce fait ils interprétaient totalement différemment ces mêmes données, en y apportant une incertitude qui ne ressortait pas des données de l'article princeps.

ii/ Une population générale aux caractéristiques bien différentes des essais

La Revue du Praticien présentait elle aussi pour certains de ses articles une interprétation différente de l'article princeps dont elle s'inspirait. Les auteurs expliquaient cela par l'impossibilité de conclure sur la sécurité de ces nouvelles molécules sans attendre le recensement de leurs effets secondaires dans une population générale qui ne présente pas du tout les mêmes caractéristiques que celle des essais: plus âgée, plus de comorbidités, et d'interactions médicamenteuses. A partir des mêmes données observées, les auteurs se retrouvaient donc à conclure différemment du NEJM sur la sécurité des produits.

ii/Interprétation différente par absence de prise en compte de certaines données

Nous avons vu dans nos résultats que le NEJM dans son essai *RECOVER (traitant du Dabigatran dans la maladie veineuse thrombo-embolique)*, ne discute pas dans sa discussion ou dans ses résultats des données concernant les risques cardiaques. Les auteurs restent très positifs quand à l'utilisation du Dabigatran. La Revue Prescrire signale pourtant « plus de trouble coronariens aigus » à partir de ces données. Les interprétations de l'article princeps et de celui de diffusion ne vont pas dans le même sens sur ce thème. La discordance semble alors naître du manque d'intérêt des auteurs du NEJM sur ce sujet et cet élément peut être intégré dans la réflexion sur les résultats de l'essai RECOVER (15). Cette fois-ci, les données ne sont pas correctement prises en compte lors de l'interprétation et ceci dès leur présentation dans l'article princeps. Cette dernière peut donc subir des changements et être influencée à divers niveaux de son cheminement dans la littérature.

c/Partie « utilisation dans la pratique »

Les articles des revues : Les Archives des Maladies du Coeur et de Vaisseaux, Cardio-on-line et La Lettre du Cardiologue, présentaient les mêmes données concernant *les antidotes et les tests de dosages* que les articles princeps. Pourtant dans nos résultats nous avons observé que leurs interprétations étaient différentes de ces articles sources. Elles se présentaient beaucoup plus négatives. Les antidotes n'étaient selon eux qu'aux premières phases des essais et les tests devaient encore être validés.

Les articles les plus représentatifs de cette catégorie s'inspiraient de la revue princeps *Cardiology Therapeutic* de 2013 intitulé « Medical costs of oral anticoagulants vs Warfarine for atrial fibrillation patients with different stroke risks » (50). Il s'agit du *Quotidien du Médecin* intitulé « Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage » (51), ainsi que « NACO : les jeunes biologistes crient à la désinformation » (52) ainsi que de *La Revue du Praticien* d'octobre 2013 « Les NACO, la controverse » (53) et finalement *La Revue Prescrire* « choix des médicaments anti-thrombotiques » (14) du 1er novembre 2013.

Comme nous l'avons vu dans nos résultats les données n'étaient plus les mêmes lors de leur transmission, et il en résultait une différence d'interprétation de ces articles par rapport à celle de l'article princeps, *probablement due cette fois à ces erreurs de retransmissions*. Pour l'exemple des « coûts » de ces NACO, les auteurs se basent bien sur leurs prix plus élevés que ceux de la Warfarine pour conclure que ces molécules sont plus onéreuses. La démarche intellectuelle est logique. Mais sans l'expliciter, elle ne prend pas en compte les mêmes éléments de réflexion que ceux de l'article princeps d'où ces divergences d'interprétation.

2/Interprétations similaires à partir de données identiques

Il s'agissait du plus grand nombre de nos tableaux. Nous retrouvions dans nos résultats 60 tableaux d'analyses sur 97 (soit 61,9%) qui présentaient une bonne diffusion des données *et* des interprétations similaires. Nous pouvons en conclure que malgré les cas particuliers cités plus haut, *globalement* l'information médicale en France est retranscrite sans déformation des articles princeps à ceux de diffusion à usage des prescripteurs et que les interprétations qui en résultent vont pour la plupart d'entre elles dans le même sens que celles des articles originaux.

C/Techniques utilisées par les auteurs pour influencer la réflexion du futur prescripteur

1/Pour inciter le lecteur à prescrire

a/Influence de la localisation des messages dans l'article

Nous avons pu observer dans nos résultats l'influence de la localisation des différentes idées à l'intérieur de ces articles. Par exemple pour inciter le lecteur à prescrire ces nouvelles molécules, certains auteurs vont répartir dans l'article les différentes parties de leur argumentaire, ce chemin de raisonnement conduisant le futur prescripteur à s'approprier ces idées. L'introduction va dépeindre un tableau très péjoratif des anti-vitamines K, comme une justification naturelle de la nécessité d'utiliser de nouveaux traitements. De même la conclusion est très souvent consacrée soit à recommander soit à critiquer de façon plus personnelle et subjective les nouveaux anticoagulants. Le titre est aussi une localisation privilégiée dans ces articles qui parfois se veulent provocateurs. Lorsque La Revue Prescrire écrit « Dabigatran, des hémorragies graves parfois mortelles », les termes ne sont pas choisis au hasard et le fait de les faire apparaître dans le titre le rend très agressif. Finalement la dernière technique qu'utilisent ces auteurs pour mettre en avant leurs idées et leurs avis, est de les présenter dans un encadré, au centre de l'article, souvent entre guillemets. Ceci est très efficace pour attirer l'œil du futur prescripteur dont le jugement sera obligatoirement influencé, surtout si la lecture de l'article est superficielle ou rapide.

b/Utilisation de recommandations ou d'essais en cours pour appuyer les conclusions

Une autre technique observée dans les articles de ces revues était de citer en référence à la fin de la partie discussion, une recommandation d'une société savante ou d'une agence sanitaire dont la notoriété importante va influencer sur l'avis du lecteur. Par exemple, pour influencer le lecteur (et futur prescripteur), les auteurs citent dans la Revue du Praticien- Médecine Générale (2), en annexe, les dernières recommandations de la société européenne de cardiologie (ESC) (8) qui encouragent cette prescription de NACO. Leur niveau et grades de recommandations sont élevés pour la prescription de ces nouvelles molécules. La société européenne de cardiologie pèse tout de même un certain poids dans les esprits et sa citation va influencer l'avis du lecteur sur la question, indépendamment des résultats présentés.

De même, certains auteurs citent en fin de leur discussion, des études en cours de réalisation sur la sécurité de ces médicaments. Nous avons dans nos résultats l'exemple de la Revue du Praticien de septembre 2013 intitulé « Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO » (5), qui promettait une étude post-enregistrement sur la sécurité du Dabigatran faisant directement suite à l'essai RE-LY (13) mais dont les auteurs ne citaient malheureusement pas le nom. La présentation de cette étude (même hypothétique), avait pour but de rassurer le lecteur sur l'attention des auteurs à la sécurité du produit et de le faire adhérer à la position qu'ils exprimaient.

2/pour dissuader le lecteur de prescrire

a/Sélection des données présentées

Pour inciter le lecteur à ne pas prescrire ces nouvelles thérapeutiques, les auteurs de l'article de la revue *Exercer* de 2012 « les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge de la fibrillation atriale : des illusions perdues ? » (4) vont jusqu'à exposer leurs taux de saignements en sélectionnant les chiffres les plus élevés. Les taux d'hémorragies majeures ne sont pas analysés seuls comme dans la plupart des articles en faveur de cette prescription, mais regroupés avec les « hémorragies non majeures mais cliniquement significatives » ce qui augmente les chiffres de plus de 10% et peut faire croire au lecteur à des taux plus élevés de saignements.

Nous n'avons pas rencontré dans nos résultats d'article de littérature de diffusion dans lequel l'auteur occultait complètement certaines données dans le but d'en modifier l'interprétation. Par contre nous avons retrouvé un article princeps du *NEJM* présentant l'essai RECOVER (15) de 2009 (Dabigatran dans la maladie veineuse thrombo-embolique), qui occultait certains risques cardiaques. Les chiffres étaient bien présents sous forme de tableau et pourtant les auteurs n'en faisaient pas mention lors de la discussion. Nous pouvons nous demander s'il s'agissait d'un oubli volontaire de leur part ou non, afin de ne pas diminuer le succès de la nouvelle molécule dans cette indication.

b/ Composition du titre

Nous avons déjà discuté du rôle important du placement et de la localisation des idées à l'intérieur du texte et de son impact. Nous avons analysé l'impact que pouvaient avoir les titres de ces articles. Notons maintenant que sur les 32 articles de littérature de diffusion les plus représentatifs de notre analyse, 12 présentaient un titre *provocateur* soit plus d'un tiers. Nous pouvons les regrouper en trois parties. Une première partie « effets secondaires et risques » avec des titres alarmistes tels que : « Dabigatran hémorragies graves parfois mortelles » (20), « hémorragies graves sous anticoagulants oraux directs », « Quatre plaintes déposées contre l'anticoagulant Pradaxa® » (60), « NACO, un coup de semonce » ou bien « des illusions perdues » (4), « la controverse » (53). Ces titres apparaissent à la période durant laquelle des agences sanitaires récoltent les premières retombées en terme d'effets secondaires. D'autres titres poursuivent cette critique sur le plan de l'efficacité : « NACO pas de preuve d'un solide progrès » (7), « Dabigatran et valves mécaniques : moins efficace et plus risqué que la Warfarine » (48), ou bien « NACO Stop ou encore » (23). Les revues reprennent même certaines polémiques extérieures comme le cris d'alarme des jeunes biologistes français : « NACO : les jeunes biologistes crient à la désinformation ». Certaines revues s'en font alors les portes paroles alors que d'autres dénoncent leur parti pris de par le risque de perte du marché potentiel des AVK. Le troisième type regroupe des titres de survenue plus tardive, évoquant la surveillance constante des agences

sanitaires tels que « l'ANSM explique le dispositif de surveillance renforcée ». Au final nous pouvons supposer que ces titres vont avoir une influence considérable sur le futur prescripteur.

D/Influence des caractéristiques de la revue sur le « risque » des articles de diffusion de mauvaise retranscription des données et sur leur interprétation.

1/Influence de la spécialité à laquelle la revue est destinée

Nous avons pu mettre en évidence à partir de nos résultats une prédominance nette des articles plus *en faveur* des nouveaux anticoagulants oraux, dans les revues cardiologiques et de médecine vasculaire, notamment Le Journal des Maladies Vasculaires, La Lettre du Cardiologue, Le Cardiologue, Cardio-on line, Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux.

A l'inverse, les revues les plus prudentes sur la prescription de ces NACO sont principalement des revues de médecine générale ou de médecine interne telles que : La Revue Prescrire, Médecine, la revue Exercer, La Presse Médicale.

Le Quotidien du Médecin et La Revue du Praticien ne sont pas entièrement pessimistes et alternent en fonction des articles.

Cette divergence d'avis pourrait s'expliquer d'une part par l'influence possible de certains laboratoires pharmaceutiques sur les deux spécialités que sont la cardiologie et la médecine vasculaire. En effet en France, la visite des délégués de l'industrie pharmaceutique a surtout ciblé ces praticiens lors du lancement de ces nouvelles molécules, épargnant peut être un peu plus les praticiens de médecine générale.

Deuxièmement, les médecins généralistes sont en première ligne pour les plaintes et constatations des effets secondaires de ces nouveaux anticoagulants oraux. Les risques hémorragiques ou la surveillance de la fonction rénale sont pour la plupart du temps du ressort du médecin généraliste qui aborde donc ces NACO sous un autre angle, plus sensible au risque iatrogénique. Une autre piste intéressante aurait été d'observer les données récoltées aux services d'accueil des Urgences, qui sont encore plus exposés à ce phénomène.

2/Présence d'un comité de lecture

Les différentes revues dont nos articles sont issus, ne possédaient pas toutes un comité de lecture. Nous pouvions observer que La Revue Prescrire, La Revue Exercer, Médecine, La Revue du Praticien, La Revue du Praticien de Médecine Générale, La Lettre du Cardiologue, Cardiologie Pratique, Annales de Cardiologie et d'Angiologie et Le Journal de Médecine Vasculaire possédaient un comité de lecture dont la composition était consultable sur le site internet de la revue. A l'inverse, les revues telles que Le Quotidien du Médecin ou

Le Généraliste n'exposaient pas de comité de lecture sur leur site. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'absence ou la présence de comité de lecture et le type d'interprétation que peuvent présenter les articles de ces revues.

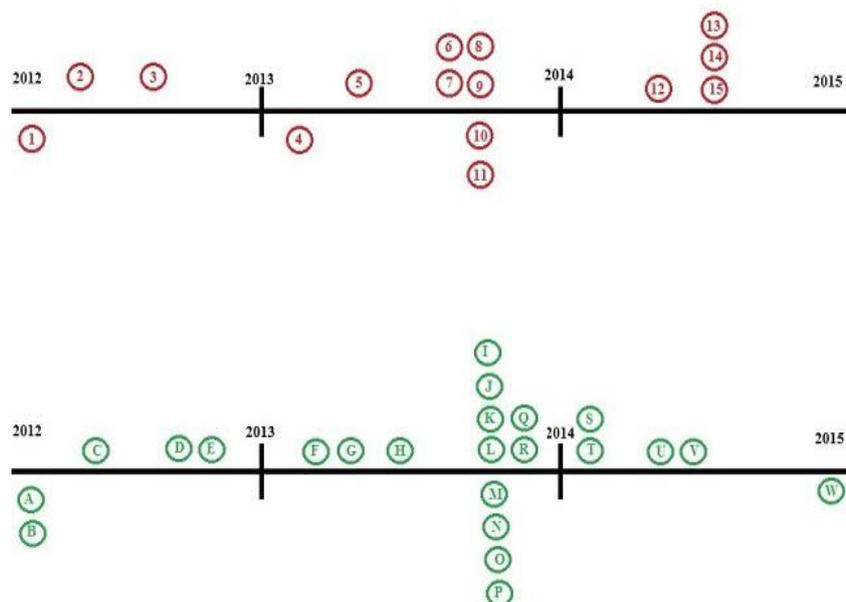
3/Type de financement

Nous observions que seules deux revues présentent une indépendance financière totale. La Revue Prescrire, et la Revue Médecine. La Revue Prescrire, a été fondée en 1981, et a bénéficié pendant une dizaine d'années d'une subvention du ministère de la santé mais que depuis le début des années 1990, elle est exclusivement financée par les abonnements et est totalement indépendante de l'industrie pharmaceutique et des institutions publiques. Pour les autres revues, le financement se fait principalement par les abonnements *et la publicité*. Nous observions que ces deux revues, présentaient les articles les plus critiques et les plus prudents concernant l'essor de ces nouvelles molécules. Nous pouvons alors nous demander si leur indépendance vis à vis des laboratoires et des instances publiques leur permettent de conserver un avis plus réservé sur la question, étant moins sensible aux pressions extérieures.

4/Conflits d'intérêts des auteurs

Il est intéressant d'observer que les revues présentant les auteurs les plus indépendants, étaient là encore La Revue Prescrire, Médecine, et la Revue Exercer. Les auteurs des autres revues de Médecine Générale telles que Le Quotidien du Médecin, La Revue du Praticien, La Revue du Praticien de Médecine Générale, ou La Presse Médicale présentaient des conflits d'intérêts avec divers laboratoires. Nous notions aussi que les revues de cardiologie et de médecine vasculaire regroupaient elles aussi de nombreux auteurs présentant des conflits d'intérêts. Là encore, nous pouvons penser que l'indépendance des auteurs des trois revues Prescrire, Médecine et Exercer favorise une forme de liberté et une critique plus constructive.

E/influence des messages des Agences sanitaires



1/AMM et recommandations des agences en fin d'année 2013

Nous avons observé à partir de nos résultats une concentration dans le temps des publications sur les nouveaux anticoagulants, en fin d'année 2013. Plusieurs facteurs rentrent probablement en jeu, mais il est probable que l'élargissement des indications à partir de août et décembre 2011 pour le Dabigatran et le Rivaroxaban dans la Fibrillation Atriale et en novembre 2012 pour l'Apixaban dans cette indication, soit en cause. Nous pouvons supposer que les premières données concernant ces nouvelles indications ont mis quelque temps à être collectées par les agences sanitaires, et courant 2013, les publications de ces agences ont pu voir le jour.

2/Recommandations des Agences sanitaires et accélération des publications

A partir de ces nombreuses publications des agences sanitaires de fin d'année 2013 (plus d'un tiers (40%) des recommandations que nous avons analysé de 2012 à 2014), nous mettons en évidence une croissance importante des articles de littérature de diffusion à cette période (52,2% fin 2013 à début 2014). Il est probable que les publications des agences nationales aient influencé et favorisé la rédaction des articles de diffusion.

3/Influence des Agences Sanitaires sur les publications de la littérature de diffusion

Nous avons étudié de la même façon que pour les articles princeps, le type de diffusion d'information sur les NACO, qui pouvait se faire entre *les articles des agences sanitaires* et la *littérature de diffusion*. Le but de cette démarche était de savoir s'il existait une influence des agences du médicament sur les publications de littérature de diffusion destinée aux futurs prescripteurs. Nous en retrouvons une preuve dès l'analyse des

titres. Certains faisaient directement allusion à une publication des agences de santé, comme dans Le Quotidien du Médecin de septembre 2013 avec pour titre « l'ANSM explique le dispositif de défense renforcé » (36), ou de novembre 2013 intitulé « les NACO, les autorités insistent sur le respect du bon usage » (51) ou de janvier 2014 « l'ANSM propose des aides à la prescription des NACO » (54). Nous avons vu dans nos résultats que le contenu de ces trois articles était très influencé par les dernières parutions notamment de l'ANSM, en cette fin d'année 2013. Certains auteurs reprenaient même sans aucune modification les termes des communiqués de ces agences.

Nous pouvons nous demander si cette influence était étendue à l'ensemble de la littérature de diffusion. Même si cette influence est probable, nous ne retrouvions pas ces agences comme thème principal des autres articles. Les preuves de cette influence étaient plus distillées tout au long du texte. Les termes « agences sanitaires » étaient retrouvés par exemple, dans l'introduction pour justifier l'article ou dans la conclusion pour préciser qu'une surveillance était en cours. La bibliographie reprenait alors deux ou trois références de l'HAS, de l'ANSM ou de l'Assurance Maladie. Le niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu) était parfois cité ou bien le type de posologie recommandé dans telle ou telle indication. L'influence des agences sanitaires nationales reste donc importante dans la littérature de diffusion que cela soit par retranscription directe de leurs recommandations lors des pics de publication comme en fin 2013, ou bien plus implicitement glissé dans le texte comme références des bonnes pratiques.

4/Caractère *en faveur* ou en *défaveur* des articles

Nous avons jusque là étudié le lien chronologique qui existait entre les autorisations de mise sur le marché, les publications des agences nationales et celles des articles de diffusion y faisant suite.

Nous n'avons par contre pas observé de lien entre l'augmentation des publications de ces agences, prônant une plus grande surveillance et le caractère *en faveur* ou *en défaveur* des articles de littérature de diffusion. Nous notons 12 articles de littérature de diffusion en défaveur des NACO sur un total de 23 dans notre arbre chronologique (soit 52,2%) et à la période la plus productive des agences du médicament, 5 articles sur 10 en défaveur, soit 50%. Il existait donc un certain équilibre dans les avis de ces publications à cette période, preuve d'une agitation florissante et d'avis encore très divergents sur ce sujet qui alors fait polémique dans les années 2012-2013.

V/Conclusion

L'objectif de ce travail était d'observer, à partir de l'information transmise sur les nouveaux anti coagulants oraux directs, si il existait une distorsion entre les données issues des travaux primaires et leur transmission dans les revues de diffusion à destination des prescripteurs généralistes, des angiologues et des cardiologues et dans quelle proportion en ce concentrant sur trois anticoagulants oraux directs : Apixaban, Rivaroxaban, et Dabigatran, dans deux indications : la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique.

Concernant la qualité de transmission de l'information, les données médicales étaient pour une grande majorité bien retranscrites. Il n'existait pas de déformation majeure entre la littérature princeps et celle de diffusion à destination des médecins généralistes, angiologues et cardiologues. Malgré tout, nous notions que certains articles présentaient des données *modifiées* et qu'il en résultait une interprétation différente. Ces erreurs de retransmission, existaient dans un cas sur dix. Soit par inattention de la part des auteurs, soit par simplification, erreurs vis à vis des sous-groupes, ou du fait d'un biais de confusion. Ces erreurs pouvaient ou non influencer l'interprétation des données initiales et fausser les conclusions des auteurs. Lorsque les données identiques amenaient tout de même à des interprétations divergentes, les causes les plus fréquemment retrouvées étaient : la remise en cause du concept même de non infériorité, et l'absence d'amélioration du service médical rendu. La revue *Exercer* et la revue *Prescrire* restaient les deux revues les plus critiques. Pour les données de sécurité (effets secondaires, antidotes, tests, ...), les interprétations pouvaient être différentes du fait du manque d'expérience et de recul dans la population plus générale, la prise en compte du risque iatrogénique étant plus importante dans les revues destinées aux médecins généralistes que dans celles destinées aux cardiologues et angéiologues.

Concernant l'influence que les auteurs peuvent avoir sur les prescripteurs, les principales techniques utilisées étaient l'insertion de recommandations récentes (faisant références sur le sujet), la sélection de données ou la disposition des messages dans l'article ainsi que l'utilisation de titres provocateurs. Les facteurs d'influences de ces articles sur le sujet semblaient être : la spécialité de la revue médicale, (les revues de cardiologie et d'angiologie étant plus souvent en faveur de la prescription de NACO, les revues de Médecine Générale restant plus prudentes sur les effets à plus long terme), ainsi que la présence ou non d'un comité de lecture, du financement de la revue, ainsi que la déclaration des éventuels conflits d'intérêts. Il semble exister aussi une influence des agences du médicament comme nous l'avons vu avec l'étude de la chronologie de ces articles, susceptible de modifier la fréquence et le contenu des différentes parutions sur le sujet, mais n'entraînant pas de modification globale de l'opinion portée sur ces médicaments.

Finalement, il semble intéressant de se demander s'il est possible de généraliser ces schémas de diffusion de l'information, à l'étude d'autres molécules ou thérapeutiques. Nous pouvons alors réfléchir à partir de ces

résultats à l'impact éventuel que peuvent avoir les publications sur les prescriptions qui en découlent autant quantitativement que qualitativement ?

Il serait intéressant d'observer si les prescriptions de ces nouvelles molécules sont influençables par la littérature de diffusion et dans quelle mesure. Une thèse de juin 2013 intitulée « Influence de la presse médicale sur les prescriptions de vitamine D par les médecins généralistes », du Dr FANJEUX a déjà étudié ce sujet, en prenant pour exemple les prescriptions de vitamine D. Un lien entre la fréquence des publications dans la presse médicale française généraliste et la fréquence des prescriptions l'année suivante a été mis en évidence. Il en ressort que la presse médicale de diffusion peut inciter la population médicale à prescrire. Ce modèle serait-il reproductible avec les nouveaux anticoagulants oraux ?

VI/Bibliographie :

- 1/Granger CB, John HA, McMurray JV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011;365(11):981-92.
- 2/ Daubert JC, Fauchier L FA et risque thrombo-embolique. Prise en charge et place des nouveaux anticoagulants. *Revue du Praticien de Médecine Générale*, 2012;25(887):624.
- 3/Meddahi S, Samama M. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs du facteur Xa. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2014;39:183-194.
- 4/Pouchain D. Les NACO dans la FA : des illusions perdues ? *La Revue Exercer*, 2012;23(103):177-82.
- 5/Fiessinger JN. Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants ? *La Revue du Praticien*, 2013;63:970.
- 6/Prescrire. Apixaban un intérêt différent selon les situations, *La Revue Prescrire*, may 2012;32(343):340.
- 7/Prescrire. Apixaban et FA, pas de preuve d'un solide progrès, *La Revue Prescrire*, may 2012;33(361):808.
- 8/Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Baumgartner H, Ceconi C, Dean CV, Deaton C, Fagard R, Brentano CF, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA. Focused update of the ESC guidelines on management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.*, 2012;33(21):2717-42.
- 9/Agnelli, Giancarlo, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2013;369(9):799-808.
- 10/Bura-Rivière A, Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thrombo-embolique. *La Revue du Praticien*, 2013;63(7):980-4.
- 11/Agnelli, Giancarlo, Harry R. Buller, Alexander Cohen, Madelyn Curto, Alexander S. Gallus, Margot Johnson, Anthony Porcari, Gary E. Raskob, et Jeffrey I. Weitz. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* february 2013;368(8):699-708.
- 12/Pernod G. Traitement prolongé de la maladie veineuse thrombo-embolique par l'Apixaban. *La Lettre du Médecin Vasculaire*, 2013;(23):46-7
- 13/Connolly, Stuart J., Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, september 2009;361(12):1139-51.
- 14/Prescrire. Fibrillation auriculaire, choix des médicaments antithrombotiques. *La Revue Prescrire*, 2013. 33(361):808-12.

15/Schulman, Sam, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, et Goldhaber SZ. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2009;361(24):2342-52.

16/Patel, Manesh R, Kenneth, Mahaffey W, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011;365(10):883-91.

17/ Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gal- lus AS, Raskob GE, Schellong S, and Segers A. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*, april 2012;366(14):1287-97.

18/ Emile C, Nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. *Option Bio*, january 2012;(465):8.

19/ Cohen MR. QuarterWatch Monitoring FDA MedWatch Reports Signals for Dabigatran and Metoclopramide. *ISMP*, january 2012.20 pages.

20/Prescrire. Dabigatran, hémorragies graves parfois mortelles. *Revue Prescrire*, november 2012; 32(349):835.

21/Xu, Yan, Holbrook AM, Simpson CS, Dowlatshahi D, et Johnson AP. Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada: a population-based descriptive analysis. *CMAJ*, october 2013;1(3):115-19.

22/Vallée JP. NACO chez les personnes âgées : inertie médicale obligatoire. *Revue Médecine*, décembre 2013;9(10):441.

23/Laroche JP. Les nouveaux anticoagulants, stop ou encore ? *Journal des Maladies Vasculaires*, 5 décembre 2013;(39):1-3.

24/Actualités sur les AOD dans la fibrillation atriale : antidotes des AOD de nouvelles pistes. *La Lettre du cardiologue*, january 2015.

25/Lafuente-Lafuente C, Pautas E, Belmin J. Anticoagulation du sujet âgé, nouveautés thérapeutiques. *La Presse Médicale*, february 2013;42(2):187-96.

26/Carat Y. 5 ans d'utilisation du Xarelto en France. *Le Cardiologue*, janvier 2015;(378):22

27/Comité de lecture. Antidotes des AOD : des résultats pour plusieurs produits sur des volontaires. *Cardio-on-line*, 9 décembre 2014. Site internet : <http://www.cardio-online.fr/Actualites/Actualites/APM-International/Antidotes-des-anticoagulants-oraux-directs-des-resultats-pour-plusieurs-produits-sur-des-volontaires>

28/Teyssédou A. Les jeunes biologistes crient à la désinformation. *Le Quotidien du médecin*, septembre 2013.

29/Samama M. Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de coagulation. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, juin 2013;(219):21.

- 30/Ryn V, Joanne, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et Clemens A. Dabigatran Etexilate--a Novel, Reversible, Oral Direct Thrombin Inhibitor: Interpretation of Coagulation Assays and Reversal of Anticoagulant Activity. *Thromb Haemost*,2010 Jun;103(6):1116-27.
- 31/ Suryanarayan, Deepa, et Schulman S. Potential Antidotes for Reversal of Old and New Oral Anticoagulants. *Thrombosis and Haemostasis*,juin 2010;103(6):1116-27.
- 32/Amara W. Nouvelles perspectives dans le traitement anticoagulant par voie orale dans la fibrillation atriale », *Cardiologie Pratique*, 1 février 2015.(1075):10
- 33/Ruff, Christian T., Robert P. Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, 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*, mars 2014;383(9921): 955-62.
- 34/Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage, *Le Quotidien du médecin*, 23 septembre 2013.
- 35/Caldeira D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants : a systematic review and meta-analysis. *Official Journal of the European Neurological society Neurology*. 2015 Mar;262(3):516-22.
- 36/NACO : l'ANSM explique le dispositif de surveillance renforcé, *Le Quotidien du médecin*, 23 septembre 2013.
- 37/Singh, Saurabh, Savage L, Klein M, et Thomas C. Severe necrotic oesophageal and gastric ulceration associated with dabigatran. *BMJ*, avril 2013:1-3 Case Reports.
- 38/Okada M, et Okada K. Exfoliative Esophagitis and Esophageal Ulcer Induced by Dabigatran. *Endoscopy*,2012;44(2):E23-24.
- 39/Ootani, Akifumi, Hayashi Y, et Miyagi Y. Dabigatran-Induced Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*,juillet 2014;12(7):55-56.
- 40/Comité de lecture Prescrire. Dabigatran : Ulcérations digestives. *Revue Prescrire*, mars 2014;34(365):197
- 41/Prescrire. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, la Warfarine reste la référence. *Revue Prescrire*, mars 2015;35(377):171.
- 42/Poulsen, Klindt B, Grove EL, et Husted SE. New Oral Anticoagulants: A Review of the Literature with Particular Emphasis on Patients with Impaired Renal Function. *Drugs* ,septembre 2012;72(13):1739-53.
- 43/Lafuente-Lafuente C, Pautas E, Belmin J. Anticoagulants du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques, *La Presse Médicale*, février 2013;42(2):187-196.
- 44/Ryn V, Joanne, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et Clemens A. Dabigatran Etexilate--a Novel, Reversible, Oral Direct Thrombin Inhibitor: Interpretation of Coagulation Assays and Reversal of Anticoagulant Activity. *Thrombosis and Haemostasis*, juin 2010;103(6):1116-27.

- 45/Stangier, Joachim, et Feuring M. Using the HEMOCLOT Direct Thrombin Inhibitor Assay to Determine Plasma Concentrations of Dabigatran. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, mars 2012;23(2):138-43.
- 46/Lindhoff-Last, Edelgard, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, et Spiro TE. Assays for Measuring Rivaroxaban: Their Suitability and Limitations. *Therapeutic Drug Monitoring*, décembre 2010;32(6): 673-79.
- 47Ganetsky, Michael, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, et Boyer EW. Dabigatran: Review of Pharmacology and Management of Bleeding Complications of This Novel Oral Anticoagulant. *Journal of Medical Toxicology* , septembre 2011;7(4):281-87.
- 48/Prescrire. Dabigatran et valves mécaniques : moins efficace et plus risqué que la Warfarine. *Revue Prescrire*, mars 2013;33(353):189.
- 49/Harper, Paul, Young L, et Merriman E. Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. *New England Journal of Medicine*, mars 2012;366(9):864-66.
- 50/Deitelzweig, Steve, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et Graham J. Medical Costs of Oral Anticoagulants vs Warfarin for Atrial Fibrillation Patients with Different Stroke Risks. *Cardiology and Therapy*, décembre 2013;2(2):165-70.
- 51/Vuaille B. Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage », *Le Quotidien du médecin*, 27 novembre 2013.
- 52/Téyssedou A. NACO : les jeunes biologistes crient à la désinformation, *Le Quotidien du médecin*, 20 septembre 2013.
- 53/Deleuze J. Les NACO : la controverse, *La Revue du Praticien*, octobre 2013;63(8):1039.
- 54/L'ANSM propose des aides à la prescription des NACO, *Le Quotidien du médecin*, janvier 2014.
- 55/Commission de transparence. (Consulté le 12 juin 2014). Avis de la Commission de Transparence Xarelto 20mg Xarelto 15mg, 14 mars 2012. (En ligne). <http://www.has-sante.fr/portail>
- 56/ Commission de transparence. (Consulté le 12 juin 2014). Avis de la Commission de Transparence Xarelto, 29 février 2012. (En ligne)
http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1241674/xarelto?xtmc=&xtcr=2.
- 57/ AFSSAPS. Commission nationale de pharmacovigilance. (Consulté le 15 juin 2014). Compte rendu de la réunion du mardi 6 juillet 2010. 28 septembre 2010. (En ligne).
<http://www.ANSM.sante.fr> : 21 pages.
- 58/Commission européenne.(Consulté le 15 juin 2014). RCP-Pradaxa, 5 septembre 2012. (En ligne). Site WWW.ema.europa.eu consulté le 15 juin 2014. 24 pages.
- 59/Laporte S, Cucherat M. Peut-on conclure à la supériorité à partir d'une étude de non-infériorité ? » *La Lettre du Pharmacologue*, janvier 2015;26(2):69
- 60/Teyssedou A. Quatre plaintes déposées contre l'anticoagulant Pradaxa
Le quotidien du médecin, octobre 2013.
- 61/Pernod G. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse par Rivaroxaban. *La Lettre du Médecin Vasculaire*, juin 2011;(15):35.

62/Albaladejo P, Deplanque D, Fossati F, Mahagne MH, Mismetti P, Nguyen P, Roy P, Touze E, Mourad JJ. Bon usage de l'Apixaban : que retenir pour la pratique. Journal des maladies Vasculaires , décembre 2014;(39):409-425.

63/ Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JI, Spiro TE. Assay for measuring rivaroxaban : their suitability and limitation. Therapeutic drug monitoring, 2010 Dec ;32(6):673-9.

64/ Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, Le Flem L, Rohde G, Martinoli JL; Rivaroxaban Anti-Factor XaChromogenic Assay Field Trial Laboratories. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls . Thrombosis and haemostasis, 2012 Feb;107(2):379-87.

65/Samama MM, Conard J, Lillo-Le Louët A. Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation. Journal des maladies vasculaires, juillet 2013;38(4):259-270.

66/Haute Autorité de Santé de février et mars 2012 : avis de la commission de transparence sur le Dabigatran et le Rivaroxaban. Haute Autorité de santé. Xarelto. Avis de la Commission de la transparence, mars 2012. Haute Autorité de santé. Pradaxa. Avis de la Commission de la transparence, février 2012. www.has-sante.fr

67/Assurance maladie.(Consulté le 24 juillet 2014). 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. Novembre 2013 (En ligne). http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_11_13_DP_Etude_Cnam_NACO_def.pdf

68/ANSM (Consulté le 25 juillet 2014). Point d'information : Nouveaux anticoagulants oraux : des médicaments sous surveillance renforcée, 9 novembre 2013. (En ligne). <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>

69/Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. (Consulté le 20 juillet 2014). Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir, avril 2012. (En ligne). <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-dabigatran-et-rivaroxaban-dans-la-fibrillation-auriculaire-ce-qu-il-faut-savoir-Point-d-Information>

70/ANSM (Consulté le 13 mai 2014). Communiqué : les anti-coagulants en France : état des lieux et surveillance, 2012 (En ligne). http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf

71/Camm AJ, Kirchof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eurospace 2010;12:1360-420.

72/Prescrire. Non-infériorité = Non progrès. Revue Prescrire, septembre 2008;28(299):645.

VII/ Annexes

Le critère d'évaluation principal était de **1.27%** par an dans le groupe apixaban contre **1.60%** par an dans le groupe warfarine (hazard ratio avec l' apixaban, 0.79; 95% intervalle de confiance [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 pour la non infériorité; P = 0.01 pour la supériorité).

	Apixaban Group (N=9120)	Warfarin Group (N=9081)
Event Rate	Event Rate	Event Rate
	%/yr	%/yr
Primary outcome: stroke or systemic embolism	1.27	1.60

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

Le critère d'évaluation principal survenait dans **1.3%** des cas par an pour l'Apixaban contre **1.6%** des cas par an pour les AVK.

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

Les données sont fidèlement retranscrites de l'article princeps à celui de diffusion.

L'interprétation de ces chiffres par le NEJM est très positive : " l'apixaban est supérieur à la warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques."

La Revue du Praticien est plus prudente: "l'absence de test biologique et d'antidote" favorise le risque hémorragique d'après les auteurs. Pourtant globalement l'interprétation de ces données reste positive car le "rapport bénéfice risque est favorable aux NACO". Les auteurs résumant pour étayer leur point de vu les recommandations de la société européenne de cardiologie.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations
similaires

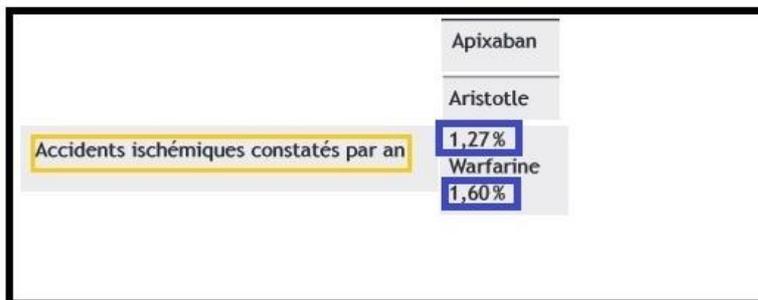
Le critère d'évaluation principal était de 1.27% par an dans le groupe apixaban contre 1.60% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio avec l' apixaban, 0.79; 95% intervalle de confiance [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 pour la non infériorité; P = 0.01 pour la supériorité).

	Apixaban Group (N=9120)	Warfarin Group (N=9081)
Event Rate		
%/yr	1.27	1.60

Primary outcome: stroke or systemic embolism

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)



Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S. Meddahi

Les chiffres sont transmis fidèlement dans la littérature de diffusion mais le JMV ne précise pas correctement le critère d'évaluation principal "AVC et embolies systémiques"

Le NEJM analyse ces données et conclut positivement : "l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies systémiques.

Le JMV précise que la fréquence des AVC et des embolies systémiques était significativement plus faible pour l'Apixaban vs Warfarine. Les deux analyses concluent toutes les deux positivement .

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

Le critère d'évaluation principal était de **1.27%** par an dans le groupe apixaban contre **1.60%** par an dans le groupe warfarine (hazard ratio avec l' apixaban, 0.79; 95% intervalle de confiance [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 pour la non infériorité; P = 0.01 pour la supériorité).

	Apixaban Group (N=9120)	Warfarin Group (N=9081)
	Event Rate	Event Rate
	%/yr	%/yr
Primary outcome: stroke or systemic embolism	1.27	1.60

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

"L'incidence annuelle du critère principal a été de **1.27%** dans le groupe Apixaban versus **1.60%** dans le groupe Warfarine (HR=0.79;IC95= 0.66-0.95,p inférieur à 0.001 pour la non infériorité et inférieur à 0.01 pour la supériorité.)"

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux
anticoagulants oraux
dans la prise en charge
des patients atteints
de fibrillation
auriculaire: des
illusions perdues?"

Les données sont transmises sans déformation lors du passage de l'article princeps à celui de diffusion.
Pourtant les interprétations qui en résultent sont pas exactement les mêmes.

Le NEJM conclue positivement en expliquant que "l'Apixaban était supérieur à la Warfarine dans la prévention des AVC et des embolies systémiques". Bien que la revue Exercer concède à l'Apixaban un avenir plus prometteur que pour les autres nouveaux anticoagulants , elle demande "d'attendre les avis des agences sanitaires " avant de conclure.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations différentes.

Le critère d'évaluation principal était de 1.27% par an dans le groupe apixaban contre 1.60% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio avec l' apixaban, 0.79; 95% intervalle de confiance [CI], 0.66 to 0.95; P<0.001 pour la non infériorité; P = 0.01 pour la supériorité).

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

dans la fibrillation atriale non valvulaire		
	Produit	AVC ou ES (% par an) / réduction du risque relatif
ARISTOTLE ⁴	Apixaban	1,27 % / - 21 %
	AVK	1,6 %

Quand faut-il
remplacer les AVK par
les nouveaux
anticoagulants
Maxime Fournet,
Jean-Claude Daubert
LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013

Les chiffres sont transmis à l'identique.

Le JMV précise que l'Apixaban " fait preuve de sa non-infériorité concernant le critère primaire (survenue d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique) et même se révèle supérieur aux AVK.

Le NEJM analyse ces données et conclut positivement : "l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies systémiques.

Les deux analyses concluent donc positivement.

Modifications
éventuelles du
message au cours de la
diffusion de
l'information.

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le critère d'évaluation principal "taux d'AVC ou d'embolie systémique" était de 1,27% par an dans le groupe apixaban, par rapport à 1,60% par an dans le groupe warfarine
-rapport de risque avec l'apixaban, 0,79;
-95% intervalle de confiance [IC], 0,66 à 0,95; P <0,001 pour la non infériorité; P = 0,01 pour la supériorité

N Engl J Med
2011;365:981-92.
15 septembre 2011
"Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Christopher B. Granger

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

-L'incidence des AVC et des embolies systémiques était réduite de manière statistiquement significative sous apixaban 1.3 vs 1.6 .

La revue Prescrire mai 2012:
"Apixaban , un intérêt différent selon les situations " (article suivi l'année 2013 par "apixaban pas de preuve d'un réel progrès .")

Les chiffres sont identiques.

Le NEJM analyse ces données et conclut positivement : "l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies

La Revue Prescrire reste plus prudente et précise qu'il faut attendre les "conclusions des agences du médicament."

Les deux analyses des ces données ne sont donc pas exactement les mêmes.

Modifications éventuelles lors de la diffusion de l'information dans la littérature médicale.

Données identiques mais interprétations différentes.

-Le critère d'évaluation principal "taux d'AVC ou d'embolie systémique" était de 1,27% par an dans le groupe apixaban, par rapport à 1,60% par an dans le groupe warfarine
-rapport de risque avec l'apixaban, 0,79;
-95% intervalle de confiance [IC], 0,66 à 0,95; P <0,001 pour la non infériorité; P = 0,01 pour la supériorité
-Le taux de décès toutes causes confondues était plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine (3,52% par an contre 3,94% par an; hazard ratio, 0,89; IC 95%, 0,80 à 0,99; P = 0,047).

N Engl J Med
2011;365:981-92.
15 septembre 2011
"Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial
Fibrillation"
Christopher B. Granger

(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

Dans un essai de non infériorité randomisé,

-en double aveugle versus warfarine chez 18201 patients,
-la fréquence des accidents vasculaires cérébraux, ou des thromboses artérielles systémiques a été moins importante dans le groupe apixaban
-en moyenne annuelle, 1.3 événement versus 1.6 pour 100 patients par an.(P=0.01)
-pas de diminution probante de la mortalité
-nombreux biais dans l'essai.

La Revue Prescrire
novembre 2013 tome
33 N°361
"Apixaban et FA , pas
de preuve d'un solide
progrès."
synthèse collective des
différentes auteurs de
Prescrire.

Prescrire émet

-des informations identiques concernant la non infériorité et la mortalité .
-mais signale de nombreux biais non retrouvés dans la discussion du NEJM

Le NEJM analyse ces données et conclut positivement : "l'Apixaban était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies .

La revue Prescrire reste très négative et n'est pas favorable alors qu'elle utilise les mêmes données.

Modifications
éventuelles lors de la
diffusion de
l'information dans la
littérature médicale.

Données identiques mais
interprétations différentes.

	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome: stroke or systemic embolism	0.79 (0.66-0.95)	0.01

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

(Critère d'évaluation principal = Survenue d'un AVC ou d'embolie systémique.)

"Etude ARISTOTLE:
-Les AVC et embolies systémiques ont été significativement réduits sous
apixaban de 21% versus Warfarine (HR 0.79 IC 0.66-0.95 p inférieur à 0.01.

Journal des maladies
vasculaires
décembre 2014
volume 39 N°6
"Bon usage de l'Apixaban :
que retenir pour la
pratique."
P.Albaladejo

Les données sont les mêmes mais la transmission de l'information a fait que
celles-ci ne sont plus exposées sous forme de hazard ratio comme dans le
NEJM mais sous forme de réduction de risque dans le journal des maladies
vasculaires
Le NEJM analyse ces données et conclut positivement : "l'Apixaban
était supérieur à la Warfarine pour prévenir les AVC et les embolies
systémiques ." Le JMV précise lui que " l'Apixaban a montré une
efficacité supérieure dans la prévention des AVC et des embolies
systémiques.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

	Apixaban, 2.5 mg (N=840)	Apixaban, 5 mg (N=813)	Placebo (N=829)
Recurrent VTE or death from any cause — primary efficacy outcome†	32 (3.8)	34 (4.2)	96 (11.6)
Relative Risk (95% CI)			
	Apixaban, 2.5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 2.5 mg vs. 5 mg
	0.33 (0.22–0.48)	0.36 (0.25–0.53)	NA

N Engl J Med
2013;368:699-708.
DOI:
10.1056/NEJMoa12075
41

"Apixaban for Extended Treatment
of Venous
Thromboembolism
Giancarlo Agnelli"
Amplify EXT

"Le critère de jugement principal d'efficacité (récidive symptomatique de MTEV, d'embolie pulmonaire ou décès toute cause) est survenu chez 11.6% des patients du groupe placebo, chez 3.8% des patients recevant Apixaban 2.5mg * 2/jour (RR 0.33 (0.22-0.48), et 4.2% des patients recevant Apixaban 5mg * 2/jour (RR 0.36 (0.25-0.53), p inférieur à 0.001. Il n'y avait pas de différence entre les deux doses d'Apixaban."

La Lettre du Médecin
Vasculaire
n°23 juin 2013
Gilles PERNOD
Traitement prolongé
de la maladie
thromboembolique
veineuse par
l'Apixaban.

-Les données chiffrées sont transmises sans déformation de l'article princeps à celui de diffusion.
-Les conclusions vont dans le même sens, celui d'un intérêt nouveau pour la poursuite de l'Apixaban à 1 an après une durée curative de traitement standard pour la MTEV, mais l'auteur de la Lettre du Médecin Vasculaire signale les limites de l'étude à savoir l'absence de données à plus d'un an. Si l'incidence des événements à l'arrêt définitif après cette année de plus, venait à rejoindre celle du groupe placebo, l'extension à 1an aurait peu d'intérêt.
-Par contre l'auteur de la Lettre du Médecin vasculaire signale en plus de cela l'intérêt de ne pas avoir de différence quand à l'utilisation de la pleine dose ou de la demi dose sur l'efficacité, pour la prévention secondaire, d'où la possibilité d'utilisation d'une dose moindre.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

Le critère d'évaluation principal (récidive MTEV) s'est produit chez 59 des 2609 (2.3%) patients du groupe apixaban contre 71 des 2635 (2.7%) patients du groupe warfarine. (risque relatif, 0.84; 95% intervalle de confiance [CI], 0.60 to 1.18; différence de risque [apixaban minus conventional therapy], -0.4 % ; 95% CI, -1.3 to 0.4).

Etude AMPLIFY
 Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism
 Giancarlo Agnelli
 N Engl J Med
 2013;369:799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507

La récurrence d'accident thromboembolique ou le décès dû à un accident thromboembolique veineux, qui constituaient le critère primaire de l'étude, ont été observés chez 59 patients parmi les 2609 du groupe apixaban (2,3 %) et 71 patients parmi les 2635 recevant le traitement conventionnel (2,7 %) (RR : 0,84 ; IC95 % : 0,60—1,18).

Journal des maladies vasculaires
 décembre 2014
 volume 39 N°6
 "Bon usage de l'Apixaban : que retenir pour la pratique."
 P.Albaladejo

dans la maladie thromboembolique veineuse

	Produit	Récidive d'un événement TEV fatal ou non fatal (%) . hazard ratio (IC à 95 %)
AMPLIFY*	Apixaban	2,3 % / 0,84 (0,6-1,18)
	AVK	2,7 %

Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants
 Maxime Fournet,
 Jean-Claude Daubert
 LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
 Septembre 2013

Les données restent identiques lors de leur diffusion.

L'analyse de ces données par le NEJM est qu'il existe bien une non infériorité de Apixaban vs Warfarine dans la prévention de la survenue des thromboses.

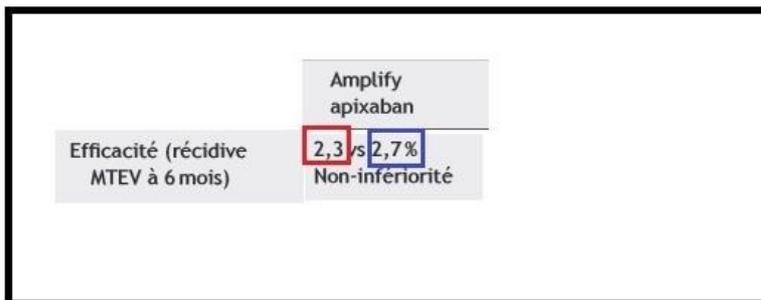
Pour le JMV, l'Apixaban " a montré une efficacité supérieure aux AVK. Finalement pour la Revue du Praticien, l'Apixaban se révèle " être non inférieurs aux AVK sur le risque de récurrence d'un événement thromboembolique"

Modifications éventuelles du message au cours de la diffusion de l'information.

Données identiques et interprétations similaires.

Le critère d'évaluation principal (récidive MTEV) s'est produit chez 59 des 2609 (2.3%) patients du groupe apixaban contre 71 des 2635 (2.7%) patients du groupe warfarine. (risque relatif, 0.84; 95% intervalle de confiance [CI], 0.60 to 1.18; différence de risque [apixaban minus conventional therapy], -0.4 % ; 95% CI, -1.3 to 0.4).

Etude AMPLIFY
Oral Apixaban for the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism
Giancarlo Agnelli
N Engl J Med
2013;369:799-808. DOI:
10.1056/NEJMoa13025
07



Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S. Meddahi

Les données chiffrées sont identiques.
L'analyse de ces données par le NEJM est qu'il existe bien une non infériorité de Apixaban vs Warfarine dans la prévention de la survenue des thromboses.
Le JMV précise aussi que l'Apixaban "s'est montré non-inférieur".
Les deux analyses concluent donc positivement.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps
Données identiques et
interprétations similaires.

Le critère d'évaluation principal* était de :

1.69% par an dans le groupe warfarin contre
1.53% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (risque relatif avec le dabigatran, 0.91; 95% intervalle de confiance [CI], 0.74 à 1.11; P<0.001 pour la non infériorité) et

1.11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (risque relatif, 0.66; 95% CI, 0.53 à 0.82; P<0.001 pour la supériorité)

*(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique.)

Dans l'étude "RE-LY",

-le dabigatran à 110 mg deux fois par jour était non-inférieur au AVK pour la prévention des AVC et embolies systémiques avec des taux inférieurs de saignements majeurs,

-le dabigatran 150 mg deux fois par jour a été associé à des taux plus bas de AVC et d'embolies systémiques avec des taux similaires d'hémorragies majeures comparé aux AVK.

TABLÉAU 4 Principales caractéristiques des essais contrôlés testant l'effi vs antivitamine-K dans la fibrillation atriale non valvulaire

	Produit	AVC ou ES (% par an) / réduction du risque relatif
RE-LY ¹²	Dabigatran 150 mg x 2/j	1,1 % / - 34 %
	Dabigatran 110 mg x 2/j	1,53 % / - 9 %
	AVK	1,69 %

-Les chiffres sont fidèlement transmis du NEJM à la Revue du Praticien.

-Par contre dans les Guidelines de cardiologie les chiffres des études ne sont plus cités .

-l'analyse que fait le NEJM de ces données est positive :"

Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le dabigatran donnée à une dose de 110 mg a été associée à des taux d'AVC et d'embolie systémique qui étaient semblables à ceux associés à la warfarine."

-La Revue du Praticien fait aussi une analyse positive des données et conclue : "Dans cette étude, le Dabigatran fait preuve de leur non-infériorité concernant le critère primaire (survenue d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique). Par ailleurs, le dabigatran à la dose de 150mg 1/2/j réduit de plus d'un tiers la survenue du critère primaire."

-Les données et leur interprétation ne changent donc pas au passage de l'article princeps à la revue de diffusion.

"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly,
N Engl J Med
2009;361:1139-51
Etude RE-LY

ESC Guidelines 2010
Europace (2010)
12, 1360-1420
doi:10.1093/europace/euq350

ESC GUIDELINES

"Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)"

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013

"Quand faut-il
remplacer les AVK par
les nouveaux
anticoagulants?"
Maxime Fournet, Jean-
Claude Daubert

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques mais
interprétations différentes.

*
Le critère d'évaluation principal était de :

1.69% par an dans le groupe warfarin contre
1.53% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (risque relatif avec le dabigatran, 0.91; 95% intervalle de confiance [CI], 0.74 to 1.11; P<0.001 pour la non infériorité) et
1.11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (risque relatif, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.82; P<0.001 pour la supériorité)

	Dabigatran, 110 mg (N = 6015)		Dabigatran, 150 mg (N = 6076)		Warfarin (N = 6022)	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69

(*Critère d'évaluation principal = Survenu d'AVC ou d'embolie systémique.)

"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly,
N Engl J Med
2009;361:1139-51
Etude RE-LY

"L'incidence annuelle du critère de jugement principal a été de 1.69% dans le groupe warfarine, de 1.53% dans le groupe dabigatran 220mg (hazard ratio = 0.91 ; IC 95 = 0.74-1.1, p de non infériorité inférieur à 0.001, p de supériorité = 0.34), et de 1.11% dans le groupe dabigatran 300mg/jour (HR = 0.66 ; IC 95 = 0.53-0.82, p de non infériorité et de supériorité inférieur à 0.001)."

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire: des illusions perdues?"

Les données sont transmises sans déformation de l'article princeps à celui de diffusion.
Ces données sont interprétées de façons différentes pourtant dans ces deux types d'articles. Le NEJM reste très positif et conclut à un "taux similaire d'AVC et d'embolies systémiques avec le Dabigatran par rapport à la warfarine pour la dose de 220mg/jour, et de taux moindre avec la dose de 300mg/jour."

A l'inverse, la revue Exercer exprime une opinion très négative quand à l'utilisation du Dabigatran dans la FA non valvulaire. Pour ses auteurs, "il n'est pas démontré clairement que la balance bénéfices/risques soit plus favorable au Dabigatran qu'à la Warfarine.

Les deux interprétations des mêmes données sont donc très différentes.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques mais interprétations différentes.

*
Le critère d'évaluation principal était de :

- 1.69% par an dans le groupe warfarin contre
- 1.53% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (risque relatif avec le dabigatran, 0.91; 95% intervalle de confiance [CI], 0.74 to 1.11; P<0.001 pour la non infériorité) et
- 1.11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (risque relatif, 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.82; P<0.001 pour la supériorité)

	Dabigatran, 110 mg (N = 6015)		Dabigatran, 150 mg (N = 6076)		Warfarin (N = 6022)	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69

(*Critère d'évaluation principal = Survenu d'AVC ou d'embolie systémique.)



-Les chiffres sont transmis fidèlement dans la littérature de diffusion mais le JMV ne précise pas correctement le critère d'évaluation principal "AVC et embolies systémiques"

-l'analyse que fait le NEJM de ces données est positive :
Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le dabigatran donné à une dose de 110 mg a été associée à des taux d'AVC et d'embolie systémique qui étaient semblables à ceux associés à la warfarine."

-L'interprétation de ces données par le JMV est plus mitigée et prudente. Selon les auteurs il existe bien une non infériorité des nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine ou même une supériorité (Dabigatran à 150mg), qui pourrait être bénéfique pour la pratique au vu des avantages, MAIS au prix du respect strict des AMM

"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly,
N Engl J Med
2009;361:1139-51
Etude RE-LY

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban"
S. Meddahi

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Pas de distorsion mais interprétation différente.

Le critère d'évaluation principal était de :
-1.69% par an dans le groupe warfarin contre
-1.53% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (risque relatif avec le dabigatran , 0.91; 95% intervalle de confiance [CI], 0.74 to 1.11; P<0.001 pour la non infériorité) et
-1.11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (risque relatif , 0.66; 95% CI, 0.53 to 0.82; P<0.001 pour la supériorité)
***(Critère d'évaluation principal = survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique.)**

"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly,
N Engl J Med
2009;361:1139-51
Etude RE-LY

Chez les rares patients atteints de fibrillation auriculaire sans anomalie valvulaire mais à risque élevé d'accident vasculaire important, quand on ne parvient pas à maintenir durablement l'INR dans la fourchette souhaitée (entre 2 et 3) malgré un suivi rigoureux, le dabigatran (Pradaxa®, un inhibiteur de la thrombine) est une alternative à la warfarine,

Prescrire
"Fibrillation Atriale
Choix des
médicaments
antithrombotiques"
1er novembre 2013

Dans cet article de la revue Prescrire , plus aucune donnée chiffrée n'est citée et la non infériorité du Dabigatran versus warfarine dans la FA est évoquée comme une "alternative".
L'auteur n'est pas en faveur des deux nouveaux anticoagulants ayant suivi le dabigatran car il écrit: "Ni l'apixaban (Eliquis®) ni le rivaroxaban (Xarelto®), des inhibiteurs du facteur Xa, n'apportent de progrès par rapport à la warfarine ou au dabigatran."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

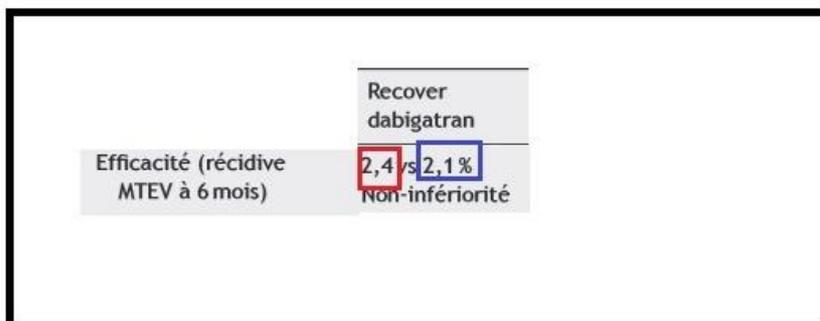
Avis divergents.

Non-infériorité:

- 30 des 1274 patients recevant le dabigatran ont eu une récurrence de la maladie thrombo-embolique, soit 2.4%
- 27 des 1265 patients recevant de la warfarine, ont présenté une récurrence de maladie thrombo-embolique, soit 2.1%.
- La différence de risque était de 0.4% .
- L'intervalle de confiance à 95% était compris entre -0.8 -1.5 avec un p inférieur à 0.001.
- Le rapport de risque(hazard ratio avec le dabigatran était de 1.10, avec un intervalle de confiance entre 0.65 et 1.84.

N Engl J Med
2009;361:2342-52
10 décembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism"
Sam Schulman

(Le critère d'évaluation principal = récurrence de Maladie Thromboembolique Veineuse(MTEV) à 6 mois).



Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban"
S.Meddahi

- Les chiffres sont identiques.
- L'interprétation du NEJM concernant ces données est la suivante: "pour le traitement de la maladie thromboembolique, une dose fixe de dabigatran est aussi efficace que la warfarine."
- L'interprétation de ces données par le JMV est plus mitigée et prudente. Selon les auteurs il existe bien une non infériorité des nouveaux anticoagulants par rapport à la warfarine ou même une supériorité (Dabigatran à 150mg), qui pourrait être bénéfique pour la pratique au vu des avantages, MAIS au prix du respect strict des AMM

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Pas de transformation des données mais interprétations différentes.

Non-infériorité:

- 30 des 1274 patients recevant le dabigatran ont eu une récurrence de la maladie thrombo-embolique, soit 2.4%.
- 27 des 1265 patients recevant de la warfarine, ont présenté une récurrence de maladie thrombo-embolique, soit 2.1%.
- La différence de risque était de 0.4% .
- L'intervalle de confiance à 95% était compris entre -0.8 -1.5 avec un p inférieur à 0.001.
- Le rapport de risque(hazard ratio avec le dabigatran était de 1.10, avec un intervalle de confiance entre 0.65 et 1.84.

(Le critère d'évaluation principal = récurrence de Maladie Thromboembolique Veineuse(MTEV) à 6 mois).

N Engl J Med
2009;361:2342-52
10 décembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism"
Sam Schulman

Cette étude montre une non-infériorité du dabigatran

- taux de récurrence sous dabigatran: 2,4%;
- taux de récurrence sous HBPM-AVK: 2,1 %;
- HR: 1,10;
- IC à 95%: 0,65-1,84

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse"
Alessandra Bura-Rivière

- La transmission des données s'est faite de l'article princeps à celui de diffusion sans distorsion.
- L'interprétation du NEJM concernant ces données est la suivante:"pour le traitement de la maladie thromboembolique, une dose fixe de dabigatran est aussi efficace que la warfarine."
- L'interprétation de ces données et les conclusions associées sont très positives et en faveur de l'utilisation du Dabigatran dans la MTEV . Les termes : " progrès , changement , et confort " accompagnent ces réflexions.

Modifications éventuelles du message au cours de la diffusion de l'information.

Bonne transmission des données et interprétations identiques de ces données dans les deux articles.

Non-infériorité:

- 30 des 1274 patients recevant le dabigatran ont eu une récurrence de la maladie thrombo-embolique , soit **2.4%**.
- 27 des 1265 patients recevant de la warfarine , ont présenté une récurrence de maladie thrombo-embolique , soit **2.1%**
- La différence de risque était de 0.4% .
- L'intervalle de confiance à 95% était compris entre -0.8 -1.5 avec un p inférieur à 0.001.
- Le rapport de risque(hazard ratio avec le dabigatran était de 1.10, avec un intervalle de confiance entre 0.65 et 1.84.

N Engl J Med
2009;361:2342-52
10 décembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism"
Sam Schulman

(Le critère d'évaluation principal = récurrence de Maladie Thromboembolique Veineuse(MTEV) à 6 mois).

dans la maladie thromboembolique veineuse

	Produit	Récurrence d'un événement TEV fatal ou non fatal (%) . hazard ratio (IC à 95 %)
RE-COVER®	Dabigatran	2,4 % / 1,10 (0,65-1,84)
	AVK	2,1 %

Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants
Maxime Fournet,
Jean-Claude Daubert
LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013

- Les chiffres sont identiques.
- L'interprétation du NEJM concernant ces données est la suivante:"pour le traitement de la maladie thromboembolique, une dose fixe de dabigatran est aussi efficace que la warfarine."
- La Revue du Praticien précise elle : "Dans cette étude, les nouveaux anticoagulants se révèlent être non inférieurs aux AVK sur le risque de récurrence d'un événement thromboembolique".
- Les deux interprétations amènent à des conclusions positives , en faveur de l'utilisation du Dabigatran dans la MTEV.

Modifications éventuelles du message au cours de la diffusion de l'information.

Pas de déformation des données et interprétations similaires dans les deux articles.

Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*						
	Rivaroxaban			Warfarin		
	no.	no./100 patient-yr		no.	no./100 patient-yr	
Per-protocol, as-treated population‡	5958	188	1.7	7004	241	2.2
Intention-to-treat population§	7081	269	2.1	7090	306	2.4

(Critère d'évaluation principal (composite) = survenu d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique .

N Engl J Med
2011;365:883-91.
8 septembre 2011
"Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation"
Manesh R. Patel

"Dans la population per protocole (non infériorité), le taux d'évènements sur le critère principal a été de 1.71% par an dans le groupe Rivaroxaban versus 2.16% dans le groupe Warfarine (HR=0.79;IC95=0.66-0.96,p inférieur à 0.001) . Dans l'analyse en intention de traiter , le taux d'évènements a été de 2.12% par an dans le groupe Rivaroxaban versus 2.42% par an dans le groupe Warfarine (HR=0.88;IC95=0.74-1.03,p=0.12.)"

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux anticoagulants oraux dans la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire: des illusions perdues?"

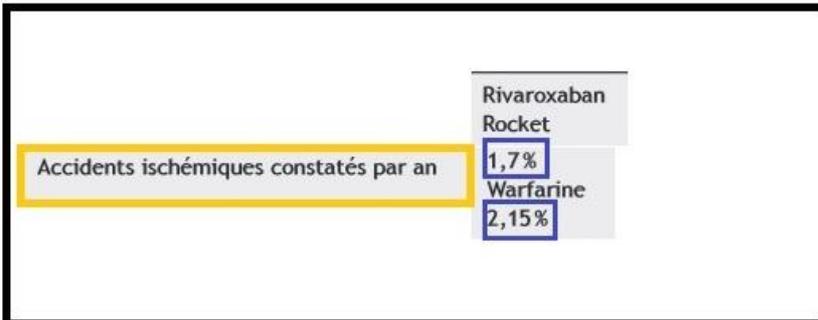
Les données sont transmises à l'identique lors de leur passage de l'article princeps à celui de diffusion.
Pourtant les deux interprétations qui en découlent sont différentes de même que leurs conclusions.
Le NEJM reste très positif et optimiste quand à l'utilisation du Rivaroxaban dans la FA non valvulaire car ce dernier " est non inférieur à la Warfarine dans cette indication."
A l'inverse la revue Exercer conclue que le Rivaroxaban "ne fait pas mieux qu'un AVK en terme d'efficacité et sans être mieux toléré.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques mais interprétations différentes.

Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*						
	Rivaroxaban			Warfarin		
	no.	no./100 patient-yr		no.	no./100 patient-yr	
Per-protocol, as-treated population†	5958	188	1.7	7004	241	2.2
Intention-to-treat population‡	7081	269	2.1	7090	306	2.4

(Critère d'évaluation principal (composite) = survenu d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique .



Les chiffres sont transmis fidèlement dans la littérature de diffusion mais le JMV ne précise pas correctement le critère d'évaluation principal "AVC et embolies systémiques "

Le NEJM précise que ses données sont en "Per Protocole", ce que ne fait pas le JMV , ce qui peut porter à confusion.

Les chiffres sont très différents en "intention de traiter".

Le NEJM interprète ces données en concluant positivement : "Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique."

Le JMV présente une interprétation positive aussi de ces données mais nuance ses propos en précisant : " à condition de respecter les AMM."

N Engl J Med
2011;365:883-91.
8 septembre 2011
"Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation"
Manesh R. Patel

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban"
S.Meddahi

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques mais différemment présentées et interprétations similaires globalement.

-Dans l'analyse en intention de traiter, le critère d'évaluation principal est survenu chez 269 patients dans le groupe rivaroxaban (2,1% par an) et 306 patients dans le groupe warfarine (2,4% par an)
 -rapport de risque, 0,88;
 -IC à 95% , 0,74 à 1,03; P <0,001 pour la non infériorité; P = 0,12 pour la supériorité).

	Rivaroxaban			Warfarin		
	no.	no./100 patient-yr	no./100 patient-yr	no.	no./100 patient-yr	no./100 patient-yr
Per-protocol, as-treated population†	5958	188	1.7	7004	241	2.2
Intention-to-treat population‡	7081	269	2.1	7090	306	2.4

(Critère d'évaluation principal (composite) = survenu d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique .

N Engl J Med
 2011;365:883-91.
 8 septembre 2011
 "Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation"
 Manesh R. Patel

Dans le tableau 4 :

-le critère d'évaluation principal " AVC ou embolie systémique" apparait dans 2.1% des cas par an dans le groupe rivaroxaban et 2.4% des cas par an pour le groupe AVK.

-réduction du risque relatif de 12%

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
 Septembre 2013
 "Quand faut-il remplacer les AVK par les nouveaux anticoagulants?"
 Maxime Fournet, Jean-Claude Daubert

-1ère différence: Le NEJM précise que ses résultats sont en "intention de traité". Cette notion disparaît dans la revue du praticien .

-En "Per protocole" les chiffres ne sont plus du tout les mêmes.

-En outre , le revue du praticien calcul une réduction du risque relatif qui n'est pas citée dans les résultats du NEJM.

-Le NEJM interprète ces données en concluant positivement : "Chez les patients atteints de fibrillation auriculaire, le rivaroxaban était non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique."

-La Revue Du Praticien interprète ces données en concluant elle aussi positivement: "Dans cette étude, les trois nouveaux anticoagulants font preuve de leur non-infériorité concernant le critère primaire (survenue d'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique)

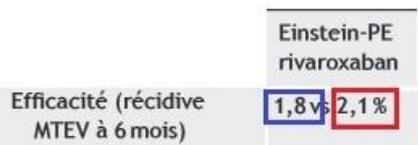
Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires

Le rivaroxaban était non inférieur au traitement standard
 -marge de non-infériorité, 2,0; P = 0,003 pour le critère principal
 d'efficacité, avec
 -50 événements dans le groupe rivaroxaban (2,1%) par rapport à 44
 événements dans le groupe de thérapie standard (1,8%)
 -RR, 1,12;
 -95% intervalle de confiance [IC], 0,75 à 1,68.

N Engl J Med
 2012;366:1287-97.
 5 avril 2012
 "Oral Rivaroxaban for
 the Treatment of
 Symptomatic
 Pulmonary Embolism"

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse
 (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie
 pulmonaire.)



Journal des maladies vasculaires
 2014
 "Caractéristiques
 pharmacologiques et cliniques des
 inhibiteurs directs du facteur Xa:
 rivaroxaban, apixaban, edoxaban
 et betrixaban"
 S.Meddahi

La transmission des données de l'article princeps à celui de diffusion s'est
 faite correctement sans omission ni rajout au niveau des chiffres.
 Les auteurs concluent dans le même sens . Le NEJM conclut à la non infériorité
 : " was noninferior to standard therapy " et à un bénéfice risque en faveur de
 l'utilisation du Rivaroxaban: " had a potentially improved benefit-risk
 profile "
 Le JMV accompagne son interprétation positive de ces données , des termes "
 révolution thérapeutique" et " au moins aussi efficace".

**Modifications
 éventuelles de
 l'information au cours
 de sa diffusion dans la
 littérature médicale à
 partir de l'article
 princeps**

Données identiques
 et interprétations
 similaires.

Le rivaroxaban était non inférieur au traitement standard
-marge de non-infériorité, 2,0; P = 0,003 pour le critère principal d'efficacité, avec
-50 événements dans le groupe rivaroxaban (2,1%) par rapport à 44 événements dans le groupe de thérapie standard (1,8%)
-RR, 1,12;
-95% intervalle de confiance [IC], 0,75 à 1,68.

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

N Engl J Med
2012;366:1287-97.
5 avril 2012
"Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism"

Dans l'étude sur l'embolie pulmonaire,
-le taux de récurrence était de 2,1 % dans le groupe rivaroxaban et de 1,8 % dans le groupe contrôle
-HR: 1,12;
-IC à 95 %: 0,75-1,68; 0,003 pour la non-infériorité.

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse"
Alessandra Bura-Rivière

La transmission des données de l'article princeps à celui de diffusion s'est faite correctement sans omission ni rajout au niveau des chiffres. Les auteurs concluent dans le même sens. Le NEJM conclut à la non infériorité : "was noninferior to standard therapy" et à un bénéfice risque en faveur de l'utilisation du Rivaroxaban: "had a potentially improved benefit-risk profile".

La Revue Du Praticien interprète ces données positivement et use des termes "progrès" et "confort".

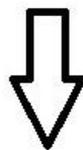
Modifications éventuelles lors de la diffusion.

Données identiques et interprétations similaires.

"Un régime à dose fixe d'apixaban était non inférieur à la thérapie conventionnelle pour le traitement de la maladie thromboembolique veineuse aiguë "

Thrombose veineuse profonde: le critère principal d'efficacité: (=récidive thromboembolique ou décès en lien.)
- 38 des 1698 patients (2,2%) dans le groupe apixaban et
- 47 de 1736 (2,7%) dans le groupe traitement conventionnel
- risque relatif, 0,83; IC 95%, 0,54 à 1,26;
- différence de risque [apixaban moins un traitement conventionnel], -0,5 points de pourcentage; IC à 95%, -1,5 à 0,6).

Embolie pulmonaire , le critère principal d'efficacité:
- 21 des 900 patients (2,3%) dans le groupe apixaban et dans
- 23 des 886 (2,6%) dans le groupe traitement conventionnel
- risque relatif, 0,90; 95% CI, 0,50 à 1,61;
- différence de risque, -0,3 points de pourcentage; IC à 95%, -1,7 à 1,2).



transmission de l'information

L'apixaban, à la dose de 10 mg 1 2/j pendant 7 jours, suivie de la dose de 5 mg 1 2/j pendant 6 mois est :

- non inférieur en termes de récurrence et décès d'origine thromboembolique par rapport au traitement par énoxaparine suivie d'AVK.
- Le taux de récurrence et d'événement fatal dans le groupe apixaban était de 2,3 % et de 2,7 % dans le groupe contrôle (risque relatif [RR]: 0,84; IC à 95%: 0,601,18; p <0,001 pour la non-infériorité).

-La revue du praticien ne différencie plus les TVP des EP en terme de calcul.
-La différence de risque n'est plus citée ni le risque relatif.

La revue du Praticien analyse ces chiffres en précisant : "L'Apixaban s'est montré non inférieur en termes de récurrence et décès d'origine thromboembolique par rapport au traitement par énoxaparine suivie d'AVK. " Il conclut positivement.

L'analyse de ces données par le NEJM est qu'il existe bien une non infériorité de Apixaban vs Warfarine dans la prévention de la survenue des thromboses .

Les deux analyses vont donc dans le même sens.

Donnée N°1
NEJM 29 Août 2013
Etude amplifiy

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
Les nouveaux
anticoagulants dans
le traitement de la
maladie
thromboembolique

modifications des
données lors du
processus de
transmission.

Données identiques et
interprétations similaires.

Le rivaroxaban était non inférieur pour son efficacité selon le critère d'évaluation principal :

-36 événements **2,1%**, contre 51 événements pour l'énoxaparine-antivitamine K **3,0%**;

-hazard ratio, 0,68;

- 95% pour l'intervalle de confiance [IC], de 0,44-1,04; P <0,001)

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for
Symptomatic Venous
Thromboembolism"

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

TABLÉAU 8 Principales caractéristiques des essais contrôlés testant l'efficacité des antivitamine-K dans la maladie thromboembolique veineuse

	Produit	Récidive d'un événement TEV fatal ou non fatal (%) . hazard ratio (IC à 95 %)
EINSTEIN-DVT ⁷	Rivaroxaban	2,1 % 0,68 (0,44-1,04)
	AVK	3 %

La revue du praticien:
"Quand faut-il
remplacer les AVK par
les nouveaux
anticoagulants?"
Maxime Fournet

-Les chiffres pour les événements thrombo-emboliques majeurs sont les mêmes.

-Le NEJM interprète et conclut à partir de ces données à une "amélioration du rapport bénéfice risque" en faveur du rivaroxaban.

-La Revue du Praticien interprète elle aussi de façon positive ces données et précise : "dans cette étude, les nouveaux anticoagulants se révèlent être non inférieurs aux AVK sur le risque de récurrence d'un événement thromboembolique", accompagnés des termes "indiscutables progrès et études solides".

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations
similaires.

Le rivaroxaban était non inférieur pour son efficacité selon le critère d'évaluation principal :
-36 événements [2,1%] contre 51 événements pour l'énoxaparine-antivitamine K [3,0%];
-hazard ratio, 0,68;
- 95% pour l'intervalle de confiance [IC], de 0,44-1,04; P <0,001

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism"

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

Einstein-DVT
rivaroxaban
Efficacité (récidive MTEV à 6 mois) 2,1 vs 3%
Non-infériorité

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban"
S.Meddahi

- Les chiffres pour les événements thrombo-emboliques majeurs sont les mêmes.
- Le NEJM interprète et conclut à partir de ces données à une "amélioration du rapport bénéfice risque" en faveur du rivaroxaban.
- Le JMV conclut à "une efficacité comparable entre Rivaroxaban et Warfarine," et à une "révolution thérapeutique".
- Les deux interprétations vont donc dans le même sens.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires.

-Dans l'extension de l'étude EINSTEIN , qui comprenait 602 patients dans le groupe rivaroxaban et 594 dans le groupe placebo, le rivaroxaban avait une efficacité supérieure (8 événements **1,3%** contre 42 avec le placebo **7,1%**; hazard ratio, 0,18; 95 % CI, 0,09 à 0,39; P <0,001).

N Engl J Med
2010;363:2499-510
Oral Rivaroxaban for
"Symptomatic Venous
Thromboembolism"
The EINSTEIN
Investigators
EINSTEIN Extension

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

Tableau IV. Résultats de l'étude EINSTEIN-Extension.

	Rivaroxaban N = 602	Placebo N = 594	HR
Événement thromboembolique	1,3 %	7,1 %	0,18 (0,1 – 0,6) P < 0,0001

Option Bio
19 janvier 2012
Carole Emille
N°465

-Les chiffres pour les évènements thrombo-emboliques majeures sont les mêmes.
-Le NEJM interprète et conclut à partir de ces données à une "amélioration du rapport bénéfice risque" en faveur du rivaroxaban.
-Dans l'article d'Option Bio ,l'interprétation est plus prudente. L'auteur précise que ces données : "permettent de conclure à une non infériorité du Rivaroxaban par rapport à la warfarine dans la thrombose veineuse profonde " MAIS " qu'il est nécessaire de confirmer ces résultats dans la vraie vie , en prenant compte les insuffisances rénales, l'âge et les interactions médicamenteuses."

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature.

Données identiques
mais interprétations
différentes.

-Dans l'extension de l'étude EINSTEIN , qui comprenait 602 patients dans le groupe rivaroxaban et 594 dans le groupe placebo, le rivaroxaban avait une efficacité supérieure (8 événements **1,3%** contre 42 avec le placebo **7,1%**; hazard ratio, 0,18; 95 % CI, 0,09 à 0,39; P <0,001).

N Engl J Med
2010;363:2499510
Oral Rivaroxaban for
"Symptomatic Venous
Thromboembolism"
The EINSTEIN
Investigators
EINSTEIN Extension

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

"Le critère de jugement principal d'efficacité est survenu chez **1.3%** des patients dans le groupe rivaroxaban et **7.1%** du groupe placebo (HR 0.18 IC 95% 0.09-0.9, p inférieur à 0.001 et réduction du risque relatif de 82%)"

Lettre du médecin
vasculaire
N°15 juin 2011
SFMV
Gilles PERNOD
page 34/35
Traitement de la
MTEV par
Rivaroxaban.

-Les chiffres sont transmis fidèlement du NEJM à la lettre du médecin vasculaire .

-Les conclusions de ces deux articles vont dans le même sens et font la promotion du rivaroxaban dans le cadre d'un allongement de la durée thérapeutique.

-le NEJM cite " pour le court terme et le traitement plus prolongé" et la LMV cite "amène à réfléchir sur les adaptations individuelles de la durée du traitement."

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données identiques et
interprétations similaires**

"En septembre 2012 , la plupart des prescriptions de Dabigatran étaient des faibles doses à 110mg et dans les groupes de patients les plus vieux. (58.8% des prescriptions chez les 65-84 ans et 93.6% chez les plus de 85 ans."

XuY, Holbrook AM, Simpson CS , DowlatshahiD, Johnson AP.

"Prescribing patterns of novel oral anticoagulants following regulatory approval for atrial fibrillation in Ontario, Canada : a population -based descriptive analysis". CMAJ Open. 2013. DOI : 10.9778/cmajo.20130032

"L'augmentation de prescription du Dabigatran 110mg /jour, concernait les plus de 85 ans , les plus à risque de saignements, nettement plus âgés que la moyenne des participants à RE-LY (71ans). Il s'agissait le plus souvent du Dabigatran 110mg (58% dans le groupe d'âge 65-84, 93.6%chez les plus de 85 ans.)"

Revue MEDECINE
Décembre 2013
"NACO chez les personnes âgées : inertie médicale obligatoire!"

Les données chiffrées sont retranscrites à l'identique lors du passage de l'article princeps à celui de diffusion.
De la même manière , les interprétations de ces chiffres dans les deux articles vont dans le même sens.

L'article du CMAJ signale une plus forte prescription dans la FA des nouveaux anticoagulants , " chez les plus de 75 ans " et précise la "nécessité d'évaluer ces nouveaux anticoagulants dans la population plus générale dans la pratique courante" soit la phase 4 du développement de ces médicaments.

La revue MEDECINE explique dans sa rubrique "que retenir pour notre pratique " que ces thérapeutiques " ne sont pas évaluées chez les plus âgés " et "incite à la retenue".

Les deux sont donc très pessimistes.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires.

- Il y avait un taux plus élevé de manière significative de saignement gastro-intestinal avec la dose de Dabigatran deux fois par jour qu'avec la Warfarine

	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin	
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
Gastrointestinal†	133	1.12	182	1.51	120	1.02	1.10 (0.86-1.41)	0.43	1.50 (1.19-1.89)	<0.001

Variable	Dabigatran, 110 mg (N=6015)	Dabigatran, 150 mg (N=6076)	Warfarin (N=6022)
	number of patients (percent)		
Gastrointestinal symptoms‡	134 (2.2)	130 (2.1)	38 (0.6)
Gastrointestinal bleeding	58 (1.0)	80 (1.3)	54 (0.9)

N Engl J Med 2009;361:1139-51
Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
Stuart J. Connolly

Aucun essai n'a encore étudié spécifiquement les patients les plus âgés . Il semblerait pour la Fibrillation Atriale qu'il n'y ai pas de différence entre les plus ou moins de 75 ans sauf pour le Dabigatran pour les complications hémorragiques chez les plus de 75 ans.

- "L'âges des patients était la caractéristique la plus retrouvée et la plus influente pour les cas d'hémorragies. Dans un quart des cas de saignements les patients étaient âgés de 84 ans et plus . La question d'une adaptation de posologie se pose donc chez ces patients plus fragiles. " (Institute of safe medication practices)

- "Le taux d'hémorragies digestives était significativement plus élevé dans le groupe Dabigatran 300mg par jour, chez les plus de 75 ans comparé à la warfarine avec un risque relatif à 1.8 et un intervalle de confiance à 95% à 1.3-2.4.
-Les hémorragies sont survenues chez la moitié des plus de 80 ans et un quart des plus de 84 ans.

Ils doivent être prescrits avec précaution chez le sujet âgé.

-La notion de plus de 75 ans pour le taux d'hémorragies gastro intestinales n'est pas retrouvée dans l'article princeps du NEJM ni dans les tableaux ni dans la rédaction. (par rapport à la Revue Prescrire)
-Les données sont identiques entre la Revue prescrire et l'Institute of safe medication Practice.
-Tous ces articles concluent à une nécessité de précaution plus grande chez le sujet âgé.

"Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment : - sujet âgé (> 75 ans)"

La Presse médicale février 2013 " anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques".

ISMP: "Signals for Dabigatran and metoclopramide" janvier 2012 (data from 2011). ISMP 2012 20 pages (10eme et 11eme pages)

Prescrire novembre 2012:
"Dabigatran: hémorragies graves parfois mortelles"

Le Quotidien du médecin: L'ANSM propose des aides à la prescription des NACO 21/01/14

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

Interprétations similaires

ANSM/ AFSSAPS avril 2012
"Les NACO dans la FA: ce qu'il faut savoir."

-PER977 est une autre molécule utilisable pour le dabigatran, rivaroxaban et apixaban mais encore en cours d'étude.

-Dans un modèle murin, le PER977 diminue le temps de saignement chez les modèles traités avec dabigatran, rivaroxaban et l'apixaban. PER977 a montré une inversion de l'effet anticoagulant. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les modèles animaux.

Thrombosis
"Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants Deepa Suryanarayan"
2014

-Le PER97 est un antidote actif autant sur les anti IIa que Xa.

-Nécessité d'attendre les essais cliniques de phase II, mais il semble que cette molécule fasse revenir plus rapidement à sa valeur initiale le temps de coagulation.

La lettre du cardiologue
Actualité sur les AOD dans la FA
ANTidotes des AOD, de nouvelles pistes:
janvier 2015
complément du N°481

-Aucun antidote spécifique n'est actuellement disponible en cas de complication hémorragique.

La Presse Médicale
février 2013
volume 42 n°2 page 187/196
"anticoagulation du sujet âgé : nouveautés thérapeutiques".

"Ces traitements ne disposent pas à ce jour d'antidotes." Pourtant l'auteur précise que le laboratoire Bayer apporte son soutien au laboratoire PORTOLA pour cette étude future. Les conflits d'intérêts de l'auteur ne sont pas énoncés mais l'on ressent lors de la lecture de l'article un soutien au laboratoire Bayer. La phrase suivante en Gras, mise en exergue, cite directement le nom commercial de la molécule et en fait l'apologie: " Xarelto est l'AOD qui, à ce jour, dispose du plus grand nombre d'indications en France."

Le Cardiologue 378
Janvier 2015
Yves Carat
"Sans d'utilisation du Xarelto en France".
version papier

-Les données sont identiques: seuls les essais de phase I ont été réalisés jusqu'alors.
-La revue Thrombosis parle d'"essais cliniques prometteurs" pour ces antidotes. Elle présente une conclusion positive.
-La Lettre du cardiologue reste positive dans sa conclusion mais se permet le doute car il est "nécessaire d'attendre les essais cliniques de phase II."
-La Presse Médicale présente une conclusion quand à elle négative avec "aucun antidote disponible" et ne présente pas de molécule.

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

Données identiques mais interprétations différentes

"Il n'y a pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé."

ANSM/ AFSSAPS
avril 2012
"Les NACO dans la FA: ce qu'il faut savoir."

Inhibiteurs du facteur Xa

-Pas d'étude validée pour le rivaroxaban et l'apixaban.
-L'hémodialyse ne fonctionne pas.
-Le concentré de complexe prothrombinique, activé, et le facteur recombinant activé VIIa, normalisent les données biologiques mais sans diminuer les saignements.
-andexanet alfa (PRT064445 or PRT4445) est un antidote spécifique (leurre antiXa) en attente d'un essai de phase 3 et semble fonctionner. (étude ANNEXA-A)

-PER977 est une autre molécule utilisable pour le dabigatran, rivaroxaban et apixaban mais encore en cours d'étude.

Thrombosis
"Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants Deepa Suryanarayan"
2014

"Au congrès de l'American Heart Association (AHA), une étude a montré chez des volontaires la capacité de l'andexanet alfa (Portola) à inverser l'effet anticoagulant de l'apixaban (Eliquis®, Pfizer/Bristol-Myers Squibb) "

"Deux concentrés de complexe prothrombinique, Cofact® (Sanquin) et Beriplex® (Behring) montreraient une certaine efficacité pour inhiber l'Apixaban."

"Pour les concentrés de complexes prothrombiniques, (Feiba, Baxter), l'effet était plus mitigé pour le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban!"

" l'Andexanet est un leurre de l'antiXa . L'étude ANNEXA-A montre une variation de l'activité antiXa significative de 94% (P 0.0001)"

Cardio-on line
9 dec 2014
(page de site internet)
"antidotes des AOD : des résultats pour plusieurs produits sur des volontaires.

La lettre du
cardiologue
Actualité sur les AOD
dans la FA

ANTidotes des AOD ,
de nouvelles pistes:
janvier 2015
complément du N°481

-Les informations concernant les anti-corps sont identiques et n'ont pas été déformées lors de leur diffusion dans la littérature plus populaire .

-La dialyse, et les autres thérapeutiques ne sont pas citées dans cardio on line, les auteurs se concentrant surtout sur les anti-corps et les concentrés de complexes prothrombiniques.

-Thrombosis présente les nouveautés de façon positive mais garde une certaine réserve car les essais de phase III n'existent pas. Il en va de même pour la lettre du cardiologue.

-"Cardio-on-line" présente les nouveautés et leurs effets positifs mais sans commentaire ni jugement de valeur. Les auteurs font de leur article un papier favorable aux AOD et à leurs antidotes.

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

**Données identiques et
interprétations
similaires.**

Dans la FA non valvulaire , avec un risque d'AVC modéré (CHADS2 = 2) , les différences de coûts par rapport à la warfarine étaient de -\$298, -\$143, and +\$117 par patient par an pour l' apixaban, dabigatran (150 mg), and rivaroxaban respectivement (les chiffres négatifs signifient un gain). Pour les hauts risques (CHADS2 C 3) les différences de coûts étaient par rapport à la warfarine , de -\$697, ?\$2, and -\$100 pour l' apixaban, dabigatran (150 mg), and rivaroxaban, respectivement.

Cardiol Ther (2013) 2:165–170
DOI
10.1007/s40119-013-0020-5
"Medical Costs of Oral Anticoagulants vs Warfarin for Atrial Fibrillation Patients with Different Stroke Risks
Steve Deitelzweig"

Le coût d'un traitement par AVK se situe entre 10 euros et 15 euros par mois contre 75 euros avec les NACO.

Le quotidien du médecin "Nouveaux anticoagulants : les autorités de santé insistent sur le respect du bon usage"
Beatrice Vuaille

-Le coût mensuel élevé des NACO qui « à l'heure où toute ligne de dépense se doit d'être justifiée » est de « 76 € à confronter aux 12,50 € pour les AVK, surveillance biologique incluse ».

LA REVUE DU PRATICIEN
VOL. 63 Octobre 2013
"Les NACO: la controverse"

-Prix trop élevés

Le quotidien du médecin
NACO; les jeunes biologistes crient à la désinformation.
20/09/13

Ces deux médicaments de référence ont en outre les coûts de traitement les plus faibles. (Warfarine / Aspirine par rapport aux NACO)

Prescrire:
1er novembre 2013 FA Choix des médicaments antithrombotiques

-Par rapport à l'étude princeps sur les coûts des AOD publiée dans "Cardiology therapeutics",
-la revue du praticien ne justifie pas ses chiffres et données , et
-le Quotidien du Médecin se permet de parler de prix trop "élevés" sans même justifier par des données objectives plus détaillées.

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

-Il est intéressant d'observer d'une part que les chiffres utilisés ne sont pas les mêmes et d'autre part que la manière de calculer les coûts est différente. L'article princeps détail en fonction de l'indication et de la gravité des scores de risque et pour chaque molécule et présente un coût moindre pour les AOD en leur faveur. Les articles de diffusion concluent eux beaucoup plus négativement à partir des coûts mensuels , sans prendre en compte les différentes indications et scores de risques , bien que les auteurs affirment avoir pris en considération "la surveillance biologique."

Données différentes

	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Hemorrhagic stroke	0.51 (0.35-0.75)	<0.001

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

"Etude ARISTOTLE:

-Réduction significative des AVC hémorragiques sous Apixaban versus Warfarine de 49% (HR 0.51 IC 95% 0.35-0.75)

-Et de 31% des hémorragies majeures (HR 0.69 IC 95% 0.60-0.80 p inférieur à 0.001) notamment des hémorragies intracrâniennes (HR 0.42 IC 95% 0.30-0.58 p inférieur 0.001)

Journal des maladies
vasculaires
décembre 2014
volume 39 N°6
"Bon usage de l'Apixaban :
que retenir pour la
pratique."
P.Albaladejo

Les données sont les mêmes mais la transmission de l'information a fait que celles-ci ne sont plus exposées sous forme de hazard ratio comme dans le NEJM mais sous forme de réduction de risque dans le journal des maladies vasculaires
L'interprétation de ces données est positive dans les deux articles . Le NEJM ne reprend pas dans sa discussion les risques hémorragiques mais présente un tableau général en faveur de leur utilisation et le JMV observe une "meilleure tolérance" , et les présente comme une "bonne alternative"

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 2.13% par an dans le groupe apixaban contre 3.09% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001),
-Le taux d'AVC hémorragique était de 0.24% par an dans le groupe apixaban contre 0.47% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001)
-Le taux d'hémorragies intracrâniennes était de 0.33% par an dans le groupe apixaban contre 0.80% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.42; 95% CI, 0.30 to 0.58; P<0.001),

N Engl J Med
2011;365:981-92
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

"L'incidence annuelle des hémorragies graves a été de 2.13% dans le groupe Apixaban versus 3.09% dans le groupe Warfarine (HR 0.60; IC95= 0.60-0.80, p inférieur 0.001)."

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux
anticoagulants oraux
dans la prise en charge
des patients atteints
de fibrillation
auriculaire: des
illusions perdues?"

Les données sont transmises à l'identique lors de leur passage de l'article princeps à celui de diffusion.
Les deux interprétations qui en résultent vont dans le même sens.
Le NEJM signale dans sa conclusion "moins de saignements" grâce à l'Apixaban, versus Warfarine, et conclut donc positivement.
La revue Exercer explique que la "balance bénéfice-risque de l'Apixaban serait plus favorable que celle de la Warfarine".

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 2.13% par an dans le groupe apixaban par rapport au 3.09% du groupe warfarine . (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001)

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
Christopher B
N Engl J Med
2011;365:981-92.

-Le taux de saignements majeurs était de 2.1% par an dans le groupe recevant de l'Apixaban contre 3.1% dans le groupe recevant des AVK .

Revue Du Praticien de Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque thromboembolique"
PEC et place des nouveaux anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

-Les données sont retranscrites sans déformation lors de leur passage de l'article princeps à celui de diffusion.
-Le NEJM interprète ces données en précisant dans sa conclusion que l'Apixaban cause " moins de saignements" que la Warfarine dans la Fibrillation Atriale non valvulaire.
-Pour La Revue du Praticien de Médecine Générale , " le risque d'hémorragies majeures est plus faible ou non différent "avec l'Apixaban.
-Les deux interprétations sont donc positives et concluent dans le même sens.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 2.13% par an dans le groupe apixaban contre 3.09% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001),

-Le taux d'AVC hémorragique était de 0.24% par an dans le groupe apixaban contre 0.47% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001)

-Le taux d'hémorragies intracrâniennes était de 0.33% par an dans le groupe apixaban contre 0.80% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.42; 95% CI, 0.30 to 0.58; P<0.001),

N Engl J Med
2011;365:981-92
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

dans la fibrillation atriale non valvulaire

		Hémorragies majeures (% par an) / réduction du risque relatif	Hémorragies intracrâniennes (% par an) / réduction du risque relatif
ARISTOTLE ¹⁴	Apixaban	2,13 % / - 31 %	0,33 % / - 58 %
	AVK	3,09 %	0,8 %

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux
anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean-
Claude Daubert
Quand faut il
remplacer les AVK par
les NACO ?

-Les chiffres des taux de saignements majeurs sont identiques .

-Par contre le NEJM différencie bien les AVC hémorragiques des hémorragies intra-craniennes , alors que la Revue du Praticien ne cite pas les AVC hémorragiques.

-L'interprétation de ces données par les deux articles est favorable à l'Apixaban . Le NEJM expose des taux de saignements pas plus importants qu'avec la warfarine et la revue du Praticien explique que " l'apixaban diminuent le risque d'AVC hémorragique et d'hémorragie fatale" et en fait donc la promotion.

**Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.**

**Données identiques et
interprétations similaires.**

Le rivaroxaban était non inférieur au traitement standard
-marge de non-infériorité, 2,0; P = 0,003 pour le critère principal
d'efficacité, avec
-50 événements dans le groupe rivaroxaban (2,1%) par rapport à 44
événements dans le groupe de thérapie standard (1,8%)
-RR, 1,12;
-95% intervalle de confiance [IC], 0,75 à 1,68.

N Engl J Med
2012;366:1287-97.
5 avril 2012
"Oral Rivaroxaban for
the Treatment of
Symptomatic
Pulmonary Embolism"

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse
(MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie
pulmonaire.))

"Le critère de jugement principal d'efficacité (récidive symptomatique de
TVP, d'embolie pulmonaire ou décès liés à un événement
thromboembolique) est survenu chez 2,1% des patients du groupe
Rivaroxaban et 1,8% du groupe warfarine permettant de conclure à la non
infériorité du Rivaroxaban (HR 1.12 IC 95% 0.75-1.68)".

La Lettre du Médecin
Vasculaire
N°19
juin 2012
Gilles PERNOD
"Traitement de la
maladie
thromboembolique
veineuse par le
rivaroxaban."

La transmission des données de l'article princeps à celui de diffusion s'est
faite correctement sans omission ni rajout au niveau des chiffres.
Les auteurs concluent dans le même sens. Le NEJM conclu à la non infériorité
:" was noninferior to standard therapy " et à un bénéfice risque en faveur de
l'utilisation du Rivaroxaban: " had a potentially improved benefit-risk
profile". La Lettre du Médecin Vasculaire parle d'un "profil d'utilisation
intéressant dans la maladie thromboembolique veineuse, la thrombose
veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, avec une utilisation à envisager
dans un futur proche."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétation similaire

-Le taux de saignements majeurs était de 0.6% dans le groupe apixaban et de 1.8% dans le groupe warfarine (relative risk, 0.31; 95% CI, 0.17 to 0.55; P<0.001 pour la supériorité).
 -Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais significatifs était de 4.3% pour le groupe apixaban contre 9.7% dans le groupe warfarine (relative risk, 0.44; 95% CI, 0.36 to 0.55; P<0.001)

N Engl J Med
 2013;369:799-808. DOI:
 10.1056/NEJMoa13025
 07
 Oral Apixaban for the
 Treatment of Acute
 Venous
 Thromboembolism
 Giancarlo Agnelli

dans la maladie thromboembolique veineuse

		Hémorragies majeures ou cliniquement significantes (%). hazard ratio (IC à 95 %)	Hémorragies majeures (%). hazard ratio (IC à 95 %)
AMPLIFY*	Apixaban	4,3 % / 0,44 (0,36-0,55)	0,6 % / 0,31 (0,17-0,55)
	AVK	9,7 %	1,8 %

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
 "Dossier : les nouveaux anticoagulants oraux."
 Maxime Fournet, Jean-Claude Daubert

Quand faut il remplacer les AVK par les NACO ?

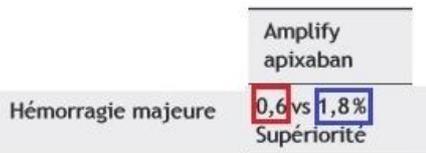
Les chiffres sont identiques. L'analyse des données donne une conclusion positive dans les deux articles. Le NEJM expose l'essai en lui même et est donc favorable à l'Apixaban et La Revue Du Praticien signale que "Concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non inférieurs au schéma d'anticoagulation standard et que l'Apixaban diminue d'une part le taux d'hémorragies majeures et d'autres part le taux cumulé d'hémorragies majeures et d'hémorragies cliniquement significantes."

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

Données identiques et interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 0.6% dans le groupe apixaban et de 1.8% dans le groupe warfarine (relative risk, 0.31; 95% CI, 0.17 to 0.55; P<0.001 pour la supériorité).
-Le taux de saignements majeurs et non majeurs mais significatifs était de 4.3% pour le groupe apixaban contre 9.7% dans le groupe warfarine (relative risk, 0.44; 95% CI, 0.36 to 0.55; P<0.001)

N Engl J Med
2013;369:799-808. DOI:
10.1056/NEJMoa13025
07
Oral Apixaban for the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism
Giancarlo Agnelli



Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S.Meddahi

Les données sont identiques après transmission dans la littérature , mais il faut préciser que le NEJM expose aussi des données sur les hémorragies majeures et non majeures mais " cliniquement significatives" , occultées par le JMV.
"L'avancée thérapeutique pourrait être bénéfique" d'après le JMV , qui interprète donc positivement ces données et va dans le même sens que la conclusion du NEJM.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps
Données identiques et
interprétations similaires.

Les saignements majeurs se sont produits pour 15 des 2676 patients **0,6%** dans le groupe apixaban et 49 de 2689 **1,8%** dans le groupe traitement conventionnel, pour un risque relatif de 0,31 (IC 95%, 0,17 au 0,55; P <0,001 pour la supériorité).

Article princeps : NEJM
étude AMPLIFY
29 août 2013

La revue du praticien septembre 2013 vol63 "Les NACO dans le traitement de la MTEV":
-réduction significative du taux d'hémorragies majeures chez les patients traités par apixaban par rapport à ceux traités par traitement conventionnel
6,0 % vs 1,8 %, RR: 0,31; IC à 95 %: 0,17-0,55; p < 0,001.
-Cette différence était notamment due au moindre taux d'hémorragies au niveau intracrânien et intestinal

Littérature médicale de diffusion: revue du praticien septembre 2013

L'auteur de la Revue du Praticien a fait une erreur de retranscription des données en transformant un pourcentage de saignements sous apixaban de 0.6% à 6%. L'article parle de "réduction de risque" et il semble donc que ce soit une faute de frappe .
L'analyse de ces données n'est pas complètement la même . Le NEJM présente l'essai thérapeutique et expose donc la molécule favorablement alors que La Revue Du Praticien garde certaines réserves; " La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique."
La molécule doit donc être testée au quotidien avant de conclure définitivement .

Modifications éventuelles lors de la diffusion de l'information dans la littérature médicale.

Données différentes et interprétations différentes

	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Major bleeding	322	375	397
	2.71	3.11	3.36
Intracranial bleeding	27	36	87
	0.23	0.30	0.74

N Engl J Med
2009;361:1139-51.
17 septembre 2009
"Dabigatran versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly

"La fréquence des hémorragies majeures menaçant le pronostic vital (tous territoires confondus) a été de 2.4%, 2.9% et 3.6% respectivement avec Dabigatran 220mg/jour, 300mg/jour et Warfarine.(HR = 0.67 ; IC 95 = 0.54-0.82 avec 220mg, et HR =0.80; IC 95 = 0.66-0.98 avec 300mg/jour versus Warfarine.)"

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux
anticoagulants oraux
dans la prise en charge
des patients atteints
de fibrillation
auriculaire: des
illusions perdues?"

Les données se sont transformées lors du passage de l'article princeps à celui de diffusion et les chiffres ne sont plus exactement les mêmes. Les deux interprétations du NEJM et de la revue Exercer ne sont pas non plus les mêmes.

Le NEJM reste très positif et conclut à un "taux similaire d'AVC et d'embolies systémiques avec le Dabigatran par rapport à la Warfarine pour la dose de 220mg/jour , et de taux moindre avec la dose de 300mg/jour."

La revue Exercer est très négative dans son interprétation et sa conclusion et évoque un "surrisque d'hémorragie grave dans une large population éligible de 500 000 patients potentiels."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données différentes et
interprétations
différentes.

-Le taux de saignements majeurs était de 3,36% par an dans le groupe warfarine, par rapport à 2,71% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (P = 0,003) et 3,11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (P = 0,31).

N Engl J Med
2009;361:1139-51.
17 septembre 2009
"Dabigatran versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly

-Le taux d'hémorragies majeures était de 3.1% par an chez les patients ayant reçu du Dabigatran contre 3.4% par an chez ceux recevant des AVK.

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

La Revue du praticien de médecine générale ne différencie pas le groupe 110mg de Dabigatran de celui à 150mg et propose des résultats approximatifs.

Les deux interprétations de ces données par l'article princeps et celui de diffusion sont toutes deux en accord et positives. Le NEJM explique que " le Dabigatran permet des taux moindres d'hémorragies majeures."

La Revue du Praticien est plus prudente: "l'absence de test biologique et d'antidote" favorise le risque hémorragique d'après les auteurs. Pourtant globalement l'interprétation de ces données reste positive car le "rapport bénéfice risque est favorable aux NACO". Les auteurs résument pour étayer leur point de vu les recommandations de la société européenne de cardiologie.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données différentes
mais interprétations
similaires .

-Le taux d'AVC hémorragique était de 0,38% par an dans le groupe warfarine, par rapport à 0,12% par an avec 110 mg de dabigatran (P <0,001) et 0,10% par an avec 150 mg de dabigatran (P <0,001).
-Le taux de mortalité était de 4,13% par an dans le groupe warfarine, par rapport à 3,75% par an avec 110 mg de dabigatran (P = 0,13) et 3,64% par an avec 150 mg de dabigatran (P = 0,051).

N Engl J Med
2009;361:1139-51.
17 septembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly

Dans le tableau N°4:
-pour les "hémorragiques intracrâniennes" :
0.3 pour 150 mg de dabigatran , 0.23 pour 110mg 0.74 pour la warfarine
-pour le taux de mortalité:3.64% les 150mg de dabigatran, 3.75% les 110mg, 4.13% les AVK.

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean-Claude Daubert

Quand faut il
remplacer les AVK par
les NACO ?

Les chiffres diffèrent pour les AVC hémorragiques du NEJM et les hémorragies intra-crâniennes de la revue du praticien.
Le NEJM interprète ces données de façon positive et conclut à une "réduction du risque hémorragique intracranien."
La Revue du Praticien interprète aussi cela de manière positive et précise que l'Apixaban " diminue le risque d'AVC hémorragique et d'hémorragie fatale. "
Les deux interprétations de ces données pourtant non strictement identiques vont donc dans le même sens .

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

Données différentes
mais interprétations
similaires.

-Hémorragies majeures sont survenues chez 20 patients avec la dabigatran, (1.6%) et chez 24 patients pour la warfarine (1.9%). Rapport de risque avec le dabigatran est de 0.82 avec un intervalle de confiance à 95% entre 0.45 et 1.48.
-Des épisodes de saignements ont été observés chez 205 patients avec le dabigatran soit 16.1% et chez 277patients pour la warfarine soit 21.9%. Le Hazard Ratio avec le dabigatran était donc de 0.71
L'intervalle de confiance lui était entre 0.59 et 0.85.
-Les événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament lors de l'étude ont eu lieu chez 9,0% des patients assignés au dabigatran et 6,8% des patients assignés à la warfarine (P = 0,05).
-Dans le groupe dabigatran, les hémorragies gastro-intestinales sont plus fréquentes

N Engl J Med
2009;361:2342-52
10 décembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism"
Sam Schulman

-Le taux de saignements majeurs était de 3,36% par an dans le groupe warfarine, par rapport à 2,71% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (P = 0,003) et 3,11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (P = 0,31).

N Engl J Med
2009;361:1139-51.
17 septembre 2009
"Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
Stuart J. Connolly

-Une enquête éclairée réalisée à l'initiative du CNGE -IRMG Association (*) sur ses fonds propres, a été réalisée auprès de 575 médecins généralistes, répartis dans 12 régions. Les médecins ont été sollicités pour l'enquête EPAN (enquête de prévalence des accidents hémorragiques liés aux NACO). Les résultats montrent que sur 2 365 patients traités par deux des principaux Naco en 2013, il a été constaté 149 accidents hémorragiques (hémorragies digestives, épistaxis, hématomes, hématurie...soit 6,3%) ayant entraîné 7 décès (0,28%). « Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux des essais cliniques, précise le CNGE -IRMG mais montrent néanmoins que les Naco ont comme les AVK des effets secondaires graves ».

Le quotidien du médecin

Quatre plaintes déposées contre l'anticoagulant Pradaxa

09/10/2013

Dr ANNE TEYSSÉDOU

Les auteurs du quotidien du médecin font référence, pour évoquer les hémorragies sous NACO, à des études de plus petite taille qui sous-estiment les chiffres par rapport aux essais princeps. Pour parler "d'hémorragies sous NACO", les données ne sont donc pas du tout les mêmes.

Modifications éventuelles du message au cours de la diffusion de l'information.

-Les saignements majeurs sont survenus chez 20 patients dans le groupe dabigatran (1.6%) et chez 24 patients dans le groupe warfarine (1.9%) (hazard ratio avec le dabigatran, 0.82; 95% CI, 0.45 to 1.48),

-et les épisodes hémorragiques tous types de saignements confondus ont été observés chez 205 patients dans le groupe dabigatran (16.1%) et 277 patients dans le groupe warfarine (21.9%; hazard ratio avec le dabigatran, 0.71; 95% CI, 0.59 to 0.85).

N Engl J Med
2009;361:2342-52.
Dabigatran versus
Warfarin in the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism
Sam Schulman

Hémorragie majeure

Recover
dabigatran

1,6 /vs/ 1,9%

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S.Meddahi

Les chiffres sont identiques bien que le JMV ne précise pas les hémorragies tous types confondus.

L'analyse de ces données est positive et va dans le même sens pour le NEJM et pour le Journal des Maladies Vasculaires. Ce dernier considère que "cette avancée thérapeutique pourrait être bénéfique à condition de respecter les AMM."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Les saignements majeurs sont survenus chez 20 patients dans le groupe dabigatran (1.6%) et chez 24 patients dans le groupe warfarine (1.9%) (hazard ratio avec le dabigatran, 0.82; 95% CI, 0.45 to 1.48),

-et les épisodes hémorragiques tous types de saignements confondus ont été observés chez 205 patients dans le groupe dabigatran (16.1%) et 277 patients dans le groupe warfarine (21.9%; hazard ratio avec le dabigatran, 0.71; 95% CI, 0.59 to 0.85).

N Engl J Med
2009;361:2342-52.
Dabigatran versus
Warfarin in the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism
Sam Schulman

dans la maladie thromboembolique veineuse

RE-COVER ⁶	Hémorragies majeures ou cliniquement significatives (%). hazard ratio (IC à 95 %)	Hémorragies majeures (%). hazard ratio (IC à 95 %)
Dabigatran	5,6 % / 0,63 (0,47-0,84)	1,6 % / 0,82 (0,45-1,48)
AVK	8,8 %	1,9 %

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux
anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean-
Claude Daubert

Quand faut il
remplacer les AVK par
les NACO ?

-Les chiffres concernant les saignements majeurs sont identiques lors de leur diffusion dans la littérature.

-Le NEJM préfère mettre en exergue le taux d'hémorragies tous types de saignements confondus alors que la Revue du Praticien va mettre en avant les taux propres aux hémorragies majeures seules, excluant les saignements autres mais cliniquement significatifs.

-Quoi qu'il en soit l'analyse de ces données par les deux articles est identique et positive et la Revue du Praticien précise que "Concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non inférieurs au schéma d'anticoagulation standard".

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

Données identiques et
interprétations similaires.

Les saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement pertinents ont eu lieu chez 1475 patients dans le groupe rivaroxaban et chez 1449 patients dans le groupe warfarine (14,9% et 14,5% par an, respectivement;

-Le rapport de risque dans le groupe rivaroxaban était de 1,03;
-IC 95%, 0,96 à 1,11; P = 0,44.

-Le taux de saignements majeurs était similaire dans les groupes rivaroxaban et warfarine (3,6% et 3,4%, respectivement; P = 0,58).

N Engl J Med
2011;365:883-91.
8 septembre 2011
"Rivaroxaban versus
Warfarin in
Nonvalvular Atrial
Fibrillation"
Manesh R. Patel

"Le taux annuel d'hémorragies graves et cliniquement significatives a été de 14.9% avec le Rivaroxaban versus 14.5% avec la Warfarine.
(HR=1.03;IC95=0.96-1.11, p = 0.44.)

Exercer
2012
Denis Pouchain
"Les nouveaux
anticoagulants oraux
dans la prise en charge
des patients atteints
de fibrillation
auriculaire: des
illusions perdues?"

Les données sont transmises à l'identique lors de leur passage de l'article princeps à celui de diffusion.

Pourtant les deux interprétations qui en résultent ne vont pas dans le même sens.

Le NEJM présente une conclusion positive en faveur de l'utilisation du Rivaroxaban car : " il n'y a pas de différence significative dans les risques de saignements majeurs avec le Rivaroxaban par rapport à la Warfarine."

A l'inverse la revue Exercer conclut très négativement et n'est pas en faveur de son utilisation car : " contrairement à l'hypothèse de départ sur la sécurité d'emploi, le Rivaroxaban n'a pas été mieux toléré que la Warfarine."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques
mais interprétations
différentes.

Les saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement pertinents ont eu lieu chez 1475 patients dans le groupe rivaroxaban et chez 1449 patients dans le groupe warfarine (14,9% et 14,5% par an, respectivement;

-Le rapport de risque dans le groupe rivaroxaban était de 1,03;

-IC 95%, 0,96 à 1,11; P = 0,44.

-Le taux de saignements majeurs était similaire dans les groupes rivaroxaban et warfarine (3,6% et 3,4%, respectivement; P = 0,58).

N Engl J Med

2011;365:883-91.

8 septembre 2011

"Rivaroxaban versus

Warfarin in

Nonvalvular Atrial

Fibrillation"

Manesh R. Patel

Dans le tableau 4 :

-Les taux de saignements majeurs étaient de 3,4% pour les AVK et de 3,6% pour le rivaroxaban.

-La réduction du risque relatif était de 4%.

LA REVUE DU

PRATICIEN VOL. 63

Septembre 2013

"Quand faut-il

remplacer les AVK par

les nouveaux

anticoagulants?"

Maxime Fournet, Jean-

Claude Daubert

-1ère différence: La revue du praticien ne cite que les hémorragies majeures dans son tableau et non pas les "saignements majeurs et non majeurs mais cliniquement significatifs"

-2ème différence: La revue du praticien utilise le terme plus général d' "AVK" alors que le NEJM précise "warfarine".

-L'interprétation de l'article princeps et celui de la Revue du Praticien vont positivement dans le même sens. La Revue du Praticien précise que:

"Concernant les données de sécurité (hémorragies majeures et non majeures ayant un impact clinique), si les trois nouveaux anticoagulants se montrent non inférieurs à la warfarine, le rivaroxaban diminue le risque d'AVC hémorragique et d'hémorragie fatale. "

Modifications

éventuelles de

l'information au cours

de sa diffusion dans la

littérature médicale à

partir de l'article

princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était similaire dans les groupes rivaroxaban et warfarine **3,6%** et **3,4%**, respectivement; P = 0,58).

N Engl J Med
2011;365:883-91.
8 septembre 2011
"Rivaroxaban versus
Warfarin in
Nonvalvular Atrial
Fibrillation"
Manesh R. Patel

-Le taux d'hémorragies majeures était de **3.1%** par an dans le groupe traité par Rivaroxaban contre **3.6%** par an dans le groupe traité par AVK.

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

Les données ne sont plus les mêmes et sont transformées lors de leur passage du NEJM à La Revue du Praticien de médecine générale. Les taux sont plus importants pour le rivaroxaban dans le NEJM à l'inverse de l'article de diffusion.
Pourtant comme la différence n'est pas statistiquement significative (le p = 0.58 dans le NEJM contre p= 0.52 dans La Revue du Praticien de médecine générale.). De ce fait les deux articles interprètent et concluent positivement . Le NEJM explique qu'il n'existe " pas de différence significative dans les risque de saignementsmajeurs, " et l'article de diffusion signale que " le rapport bénéfice risque est en faveur des NACO".

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

**Données différentes
mais interprétations
similaires.**

Une hémorragie majeure ou cliniquement significative s'est produite dans 10,3% des patients dans le groupe rivaroxaban et 11,4% de ceux dans le groupe avec le traitement standard :

-hazard ratio 0,90;
-IC 95%, 0,76 à 1,07; P = 0,23)

	Rivaroxaban	Standard Therapy
First episode of major or clinically relevant nonmajor bleeding during treatment — no. (%)	249 (10.3)	274 (11.4)
Major bleeding episode — no. (%)	26 (1.1)	52 (2.2)
Any		

N Engl J Med
2012;366:1287-97.
5 avril 2012
"Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism"

Hémorragie majeure

Einstein-PE
rivaroxaban

1,1% vs 2,2%

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban"
S.Meddahi

Le JMV ne précise pas les taux d'hémorragies majeures "ou cliniquement significatives", ce qui peut tromper le lecteur car dans le NEJM il faut s'intéresser à une sous partie du tableau pour avoir les hémorragies majeures "seules".

L'interprétation de ces données permet au JMV de conclure positivement en déclarant que "l'avancée thérapeutique qu'est le Rivaroxaban peut être bénéfique si l'on respecte les AMM", et va donc dans le même sens que le NEJM qui présente positivement l'essai.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires.

-Quatre patients dans le groupe rivaroxaban avaient des saignements non fatals majeurs (0,7%), contre aucun dans le groupe placebo (P = 0,11).

N Engl J Med
2010;363:2499510
Oral Rivaroxaban for
"Symptomatic Venous
Thromboembolism"
The EINSTEIN
Investigators

Tableau IV. Résultats de l'étude EINSTEIN-Extension.

	Rivaroxaban N = 602	Placebo N = 594	HR
Hémorragies majeures	0,7 %	0,0 %	P = 0,106
Hémorragies non majeures, mais cliniquement significatives	5,4 %	1,2 %	P < 0,01

Option Bio
19 janvier 2012
Carole Emille
N°465

Les chiffres sont fidèlement rapportés.

L'interprétation de ces résultats n'est pas totalement la même entre l'article princeps qui fait état des lieux et reste très positif et l'article de diffusion qui concède un intérêt certain pour les nouveaux anticoagulants mais garde une certaine réserve en précisant que les essais de surveillance de phase quatre en vie réelle sont encore à effectuer:

"globalement favorable mais doivent être confirmé".

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature.

Données identiques mais interprétations différentes.

Une hémorragie majeure ou cliniquement significative s'est produite dans 10,3% des patients dans le groupe rivaroxaban et 11,4% de ceux dans le groupe avec le traitement standard :
-hazard ratio 0,90;
-IC 95%, 0,76 à 1,07; P = 0,23)

N Engl J Med
2012;366:1287-97.
5 avril 2012
"Oral Rivaroxaban for
the Treatment of
Symptomatic
Pulmonary Embolism"

Dans l'étude sur l'embolie pulmonaire,

Une hémorragie majeure ou cliniquement significative est survenue chez 10,3 % des patients dans le groupe rivaroxaban et 11,4 % des patients sous traitement conventionnel :
-HR: 0,90;
-IC à 95%: 0,761,07; p = 0,23.

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux
anticoagulants dans le
traitement de la
maladie
thromboembolique
veineuse"
Alessandra Bura-
Rivière

Les données chiffrées sont retranscrites à l'identiques.

Il existe une différence dans l'interprétation de ces données entre l'article princeps qui fait un état des lieux positif du Rivaroxaban dans l'embolie pulmonaire et la Revue du Praticien qui reste plus prudente bien que concédant un intérêt certain pour cette nouvelle molécule :
" La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique. "

Modifications
éventuelles lors de la
diffusion.
Données identiques mais
interprétations différentes.

Les saignements majeurs ont été observés chez 26 patients (1,1%) dans le groupe rivaroxaban et 52 patients (2,2%) dans le groupe de thérapie standard
-hazard ratio, 0,49;
-IC à 95%, de 0,31 à 0,79; P = 0,003.

N Engl J Med
2012;366:1287-97.
5 avril 2012
"Oral Rivaroxaban for
the Treatment of
Symptomatic
Pulmonary Embolism"

Dans l'étude sur l'embolie pulmonaire,
Le taux d'hémorragies majeures était de 0,8 % dans le groupe rivaroxaban et 1,2 % pour le traitement conventionnel
-HR: 0,65;
-IC à 95%: 0,331,30, p =0,21.
Le risque d'hémorragie majeure sous rivaroxaban dans ces études était inférieur au risque du traitement standard, notamment au niveau intracrânien et dans l'indication embolie pulmonaire: 1,1 % dans le groupe rivaroxaban et 2,2 % dans le groupe thérapie conventionnelle (HR: 0,49; IC à 95%: 0,31-0,79; p =0,003).

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux
anticoagulants dans le
traitement de la
maladie
thromboembolique
veineuse"
Alessandra Bura-
Rivière

Dans la revue du praticien , l'auteur expose un taux d'hémorragie majeur qu'il différencie du "risque" d'hémorragie majeur et dont les chiffres ne sont pas retrouvés dans l'article princeps. Ceci peut créer une confusion pour le lecteur.

Il existe une différence dans l'interprétation de ces données entre l'article princeps qui fait un état des lieux positif du Rivaroxaban dans l'embolie pulmonaire et la Revue du Praticien qui reste plus prudente bien que concédant un intérêt certain pour cette nouvelle molécule :
" La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique. "

Modifications
éventuelles lors de la
diffusion.

Données identiques mais
interprétations différentes.

-Le taux de saignement majeurs ou cliniquement significatif était de 8.1% dans chaque groupe rivaroxaban ou warfarine.

-Le taux de saignements majeurs ou significatifs était de 10.3% dans le groupe rivaroxaban et de 11.4% dans celui de la warfarine (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.76 to 1.07; P = 0.23). Les saignements majeurs purs étaient observés chez 26 patients (1.1%) dans le groupe rivaroxaban et 52 patients (2.2%) dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.31 to 0.79; P = 0.003).

- Quatre patients dans le groupe rivaroxaban ont eu un saignement majeur non fatal (0.7%), contre aucun dans le groupe placebo (P = 0.11).

-EINSTEIN-DVT: Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism N Engl J Med 2010;363:2499-510

-EINSTEIN-PE : Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism N Engl J Med 2012;366:1287-97.

-EINSTEIN-EXT : N Engl J Med 2010;363:2499-510

dans la maladie thromboembolique veineuse			
		Hémorragies majeures ou cliniquement significatives (%). hazard ratio (IC à 95 %)	Hémorragies majeures (%). hazard ratio (IC à 95 %)
EINSTEIN-DVT ⁷	Rivaroxaban	8,1 % / 0,97 (0,76-1,22)	0,8 % / 0,65 (0,33-1,3)
	AVK	8,1 %	1,2 %
EINSTEIN-PE ⁸	Rivaroxaban	10,3 % / 0,9 (0,76-1,07)	1,1 % / 0,49 (0,31-0,79)
	AVK	11,4 %	2,2 %
EINSTEIN-EXT ⁷	Rivaroxaban	6 % / 5,19 (2,3-11,7)*	0,7 % / NA
	Placebo	1,2 %	0 %

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean-Claude Daubert

Quand faut-il remplacer les AVK par les NACO ?

Les chiffres sont fidèlement retranscrits.

L'interprétation des données est positive aussi bien dans l'article princeps que dans celui de diffusion. La Revue du Praticien cite: "Concernant les données de sécurité et de tolérance, ils sont non inférieurs au schéma d'anticoagulation standard. Par ailleurs, le rivaroxaban apporte un bénéfice en diminuant le taux d'hémorragies majeures dans l'étude EINSTEIN-PE".

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

Données identiques et interprétations similaires.

Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives "principal safety outcome" s'est produit pour **8.1%** des patients dans chaque groupe.

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for
Symptomatic Venous
Thromboembolism"

Dans l'étude EINSTEIN TVP, 10 qui a inclus 3449 patients,
-le taux d'hémorragies majeures et cliniquement
significatives était de **8,1 %** dans les deux groupes.

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux
anticoagulants dans le
traitement de la
maladie
thromboembolique
veineuse"
Alessandra Bura-
Rivière

Donnée retranscrite à l'identique , sans déformation.

Il existe une différence dans l'interprétation de ces données entre
l'article princeps qui fait un état des lieux positif du Rivaroxaban dans
la TVP et hémorragies et la Revue du Praticien qui reste plus prudente
bien que concédant un intérêt certain pour cette nouvelle molécule :
" La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines
molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des
patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements
concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche
clinique. "

Modifications lors de la
diffusion de
l'information

Données identiques mais
interprétations différentes.

Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives "principal safety outcome" s'est produit pour 8.1% des patients dans chaque groupe.

Le taux d'hémorragies majeures est de 0.8 avec le rivaroxaban contre 1.2% avec la warfarine

First major or clinically relevant nonmajor bleeding occurring during treatment	139 (8.1)	138 (8.1)
Major bleeding	14 (0.8)	20 (1.2)

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for
Symptomatic Venous
Thromboembolism"

"Le critère de jugement principal de tolérance (hémorragies graves et cliniquement pertinentes) est survenu chez 8.1% des patients traités par rivaroxaban: l'incidence était strictement identique sous AVK
-Le taux d'accidents hémorragiques majeurs était le même dans les deux groupes (0.8 et 1.2%)".

Lettre du médecin
vasculaire
N°15 juin 2011
SFMV
Gilles PERNOD
page 34/35
Traitement de la
MTEV par
Rivaroxaban.

-La transmission des données s'est faite correctement sans déformation .

-Les deux articles ont un avis favorable sur la question de l'utilisation du rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde . Le NEJM exprime cela par " similar safety : sécurité d'utilisation similaire à celle des AVK" ainsi que " an acceptable risk of bleeding : avec un risque de saignement acceptable " , et la Lettre du médecin vasculaire conclut plutôt elle par : " tout évènement hémorragique confondu , la tolérance du rivaroxaban est identique."

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.
mais interprétations
similaires.

"-Après une prise de Dabigatran à la dose de 220 mg,"
"-Les signes cliniques retrouvés étaient les douleurs épigastriques et les vomissements."
"-L'endoscopie digestive montrait des ulcérations extensives avec de multiples zones de nécrose au niveau de l'oesophage distal et de l'estomac."

BMJ case report
2013
"severe necrotic
oesophageal and
gastric ulceration
associated with
dabigatran."

"-L'acide tartrique contenu dans les enveloppes a été mis en cause dans ces ulcérations oesophagiennes."
"-Les signes cliniques présentés sont: douleur rétrosternale, gêne, blocage à la déglutition, vomissements."
"-A l'endoscopie : ulcérations, lésions nécrotiques."
"-Résolutif en une semaine après l'arrêt du Dabigatran du point de vue symptomatique."

Prescrire
"Dabigatran
Ulcérations
digestives"
Mars 2014
tome34 N°365

Pas de différence notable dans les informations transmises

L'utilisation de ces données par les deux auteurs leur permet de conclure négativement quant aux risques de saignements digestifs sous Dabigatran. L'interprétation des données est la même et "négative" dans l'article princeps comme dans celui de diffusion.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

"-Les signes cliniques présentés étaient: douleurs oesophagiennes, douleurs rétrosternales, et dysphagie.

-A l'endoscopie: Desquamations , dépôts muqueux et ulcérations oesophagiennes.

-Après une semaine, disparition complète des signes cliniques et au bout d'un mois disparition complète des signes endoscopiques.

-les ulcérations semblent provenir de l'acide tartrique contenu dans les capsules.

Endoscopy
2012

"exfoliative esophagitis and esophageal ulcer induced by dabigatran"

-"L'acide tartrique contenu dans les enveloppes a été mis en cause dans ces ulcérations oesophagiennes."

-"les signes cliniques présentés sont: douleur rétrosternale, gêne , blocage à la déglutition, vomissements.

-"A l'endoscopie : ulcérations , lésions nécrotiques."

-"Résolutif en une semaine après l'arrêt du Dabigatran du point de vue symptomatique."

Prescrire

"Dabigatran

Ulcérations

digestives"

Mars 2014

tome34 N°365

Pas de différence notable dans les informations transmises

L'utilisation de ces données par les deux auteurs leur permet de conclure négativement quand aux risques de saignements digestifs sous Dabigatran . L'interprétation des données est la même et "négative" dans l'article princeps comme dans celui de diffusion.

Modifications

éventuelles de

l'information au cours

de sa diffusion dans la

littérature médicale à

partir de l'article

princeps

Données identiques et

interprétations similaires.

- "Deux cas d'oesophagites iatrogènes associées au Dabigatran sont rapportés dans cet article . Les deux patients recevaient du Dabigatran 110 mg par jour pour de la fibrillation atriale comme alternative à la warfarine."

- "L'acide Tartric contenu dans les enrobages des gelules expliquerait possiblement ces ulcères."

- Les symptômes retrouvés étaient: douleur rétrosternale et dysphagie.

- Les signes fibroscopiques étaient des ulcérations (" Kissing erosions")

- La résorption des ulcérations se faisait en 5 jours après arrêt du Dabigatran et traitement symptomatique.

Clinical
Gastroenterology and
Hepatology
2014;12:e55–e56
"Dabigatran-Induced
Esophagitis"
Akifumi Ootani

- "L'acide tartric contenu dans les enveloppes a été mis en cause dans ces ulcérations oesophagiennes."

- "Les signes cliniques présentés sont: douleur rétrosternale, gêne , blocage à la déglutition, vomissements.

- "A l'endoscopie : ulcérations , lésions nécrotiques."

- "Résolutif en une semaine après l'arrêt du Dabigatran du point de vue symptomatique."

Prescrire
"Dabigatran
Ulcérations
digestives"
Mars 2014
tome34 N°365

Pas de différence notable dans les informations transmises

L'utilisation de ces données par les deux auteurs leur permet de conclure négativement quand aux risques de saignements digestifs sous Dabigatran .

L'interprétation des données est la même et "négative" dans l'article princeps comme dans celui de diffusion.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

N Engl J Med
2009;361:2342-52.
"Dabigatran versus
Warfarin in the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism
Sam Schulman"
Etude RE-COVER

Table 3. Adverse Events during the Double-Dummy Phase and during the Total Period of Treatment.*

Event	Dabigatran		Warfarin		P Value†
	Double-Dummy Phase (N = 1226)	Total Period of Treatment (N = 1273)	Double-Dummy Phase (N = 1214)	Total Period of Treatment (N = 1266)	
Acute coronary syndrome — no. of subjects (%)‡					
Any	4 (0.3)	5 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0.73
Myocardial infarction	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0.69

"-Il y a eu un surcroît d'infarctus du myocarde et d'angor instable avec le dabigatran 0.4% vs 0.2% dans les essais RECOVER I et II

Prescrire
mars 2015
tome 35 N°377
"Thrombose Veineuse
Profonde et Embolie
Pulmonaire , la
warfarine reste la
référence."

-Les chiffres sont les mêmes mais présentés sous forme de tableau dans le NEJM qui précise soit en traitement aigu de l'épisode soit en traitement au plus long court pour éviter la récurrence.
-Par ailleurs Prescrire détaille quand à lui plus précisément les autres causes cardiaques, autres que l'infarctus du myocarde : l'angor instable " (alors que le NEJM cite "les autres causes" de manière plus générale).
-Il est intéressant de voir que l'interprétation de ces données n'est pas la même alors que les chiffres restent les mêmes. Le NEJM ne discute pas dans sa discussion ni dans ses résultats hors tableaux du risque cardiaque et reste dans sa conclusion générale très positif quand à l'utilisation du Dabigatran .
La Revue Prescrire quand à elle signale une "absence de progrès tangible", avec "plus de troubles coronariens aigus".

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

Données identiques mais
interprétations différentes

Table III. Approved dosing according to indication and renal function

Drug and indication ^a	Renal function				
	CL _{CR} ≥90 mL/min	CL _{CR} 89–60 mL/min	CL _{CR} 30–59 mL/min	CL _{CR} 15–29 mL/min	CL _{CR} <15 mL/min
Dabigatran					
Atrial fibrillation/EMA	150 mg bid	150 mg bid	110 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Atrial fibrillation/FDA	150 mg bid	150 mg bid	75 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	220 mg od	220 mg od	150 mg od	Contraindicated	Contraindicated
VTE treatment (not yet approved)	150 mg bid	150 mg bid	150 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Rivaroxaban					
Atrial fibrillation	20 mg od	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	10 mg od	10 mg od	10 mg od	Use with caution	Contraindicated
VTE treatment	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid	15 mg bid/15 mg od	Contraindicated
Apixaban					
Atrial fibrillation (not yet approved)	5 mg bid	5 mg bid	5 mg bid	Use with caution	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	2.5 mg bid	2.5 mg bid	2.5 mg bid	Use with caution	Contraindicated

Drugs2012;
72(13):1739-1753
0012-6667/12/0013-
173WS55.55/0
"New orals
anticoagulants, a
review of literature
with particular
emphasis on patients
with impaired renale
function."
Brigitte Klindt poulsen

"Insuffisance rénale:

- le dabigatran est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min; ■
- le rivaroxaban est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min, et est à utiliser avec prudence entre 15 et 49 mL/min." ■

La revue du praticien
sept 2013 volume 63
"Quand faut-il
remplacer les AVK par
les nouveaux
anticoagulants?"
Maxime fournet

Les diminutions de doses et les contre indications sont les mêmes mais exprimées sous forme de tableau dans le journal "DRUGS" et reprises sous forme rédactionnelle dans "la Revue du Praticien".

Après interprétation de ces données , ces deux types de revues incitent à la prudence et aux respect des AMM . Pour La Revue du Praticien :"
Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale" et bien qu'il s'agisse d'un "incontestable progrès" , "le respect des AMM" est indispensable.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

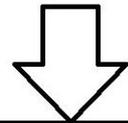
Table 1. Details of Episodes of Bleeding in 44 Patients Taking Dabigatran.^a

Patient No.	Age yr	Sex	Weight kg	Daily Dose† mg	Site of Bleeding	Degree of Renal Impairment‡	Required Blood Products§
1	65	M	129	300	Mucosal	Severe	No
2¶	71	M	NA	300	Hematuria	Moderate	No
3	77	M	60	300	Rectal	Moderate	Yes
4	78	F	NA	220	Rectal	Moderate	No
5	40	M	94	220	Rectal	Mild	Yes
6	65	F	79	300	Postoperative	Mild	Yes
7	71	M	75	300	Hematuria	Mild	No
8	74	M	100	220	Hematuria	Mild	No
9	75	F	NA	220	Rectal	Mild	Yes
20¶	92	M	49	300	Rectal	Severe	Yes
21	80	F	NA	NA	Subdural hematoma	Moderate	Yes
22	83	M	70	220	Rectal	Moderate	No
23	84	F	54	300	Rectal	Moderate	Yes
24	84	M	NA	300	Hip fracture	Moderate	Yes
25	85	F	66	150	Rectal	Moderate	Yes
26	86	M	67	220	Rectal	Moderate	Yes
27	86	F	59	220	Mucosal	Moderate	No
28	88	F	70	220	Rectal	Moderate	Yes
29	90	M	44	220	Rectal	Moderate	Yes

N Engl J Med
366:9 nejm.org
march 1, 2012
"Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly"

Table 1. (Continued.)

Patient No.	Age yr	Sex	Weight kg	Daily Dose† mg	Site of Bleeding	Degree of Renal Impairment‡	Required Blood Products§
10	67	M	69	220	Subdural hematoma	None	Yes
11¶	70	M	82	300	Rectal	None	No
12	70	F	70	NA	Hemarthrosis	None	No
13	71	M	74	300	Hematuria	None	No
14	73	F	67	300	Rectal	None	No
15	77	F	89	NA	Rectal	None	Yes
16 **	82	M	50	220	Rectal	Severe	Yes
17	83	F	52	220	Hemoptysis	Severe	No
18	86	F	54	NA	Mucosal	Severe	No
19 ††	88	F	NA	300	Intracranial	Severe	No
30	91	F	67	220	Rectal	Moderate	Yes
31	92	F	57	220	Vaginal	Moderate	No
32	92	M	NA	300	Hemoptysis	Moderate	No
33	80	F	NA	300	Mucosal	Mild	No
34	80	M	93	220	Rectal	Mild	No
35	82	M	78	300	Rectal	Mild	No
36	84	M	120	220	Rectal	Mild	No
37	88	M	NA	220	Rectal	Mild	Yes
38	89	F	57	NA	Hip fracture	Mild	Yes
39¶	80	F	NA	NA	Hematuria	None	No
40	80	M	NA	220	Rectal	None	No
41	85	F	NA	220	Rectal	None	No
42	87	M	NA	220	Hematemesis	None	No
43	87	M	NA	220	Hematuria	None	No
44	89	F	NA	NA	Rectal	None	No



-44 observations ont fait l'objet d'une analyse détaillée.
-12 hémorragies étaient graves.
-1 est mort.
-32 avaient une insuffisance rénale.
-11 avaient une insuffisance rénale légère.

Les informations sont restées identiques lors de leur transmission dans la littérature de diffusion mais la présentation est différente.

Pour l'article princeps, comme pour la revue Prescrire l'interprétation de ces données incite l'auteur à conclure à la nécessité d'une grande prudence dans l'utilisation des nouveaux anticoagulants chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le NEJM précise que "pour tous les patients et notamment ceux de plus de 80 ans, présentant une insuffisance rénale, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfice risque avant l'introduction de ces thérapeutiques." Pour Prescrire, l'insuffisance rénale est un facteur de "risque accru d'hémorragies" et nécessite donc une "surveillance" étroite.

Prescrire
Novembre 2012
"Dabigatran
hémorragie grave
parfois mortelles"

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps
Données identiques et
interprétations similaires.

-Chez les patients en insuffisance rénale légère , comparativement à ceux prenant des anticoagulants classiques (warfarine), les patient sous AOD ont montré moins d'hémorragies majeures ou non majeures mais significatives (risque relatif, 0,81; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,72-0,90) , moins d'AVC et moins d'embolies systémiques (RIA, 0,70; IC à 95 %, 0,54-0,92).

-Chez ceux avec une insuffisance modérée, il existait les même diminutions avec respectivement (RIA, 0,72; IC à 95%, 0,57-0,92), et (RIA, 0,82; IC à 95 %, 0,59-1,14).

Canadian journal of cardiology
"Systematic Review/Meta-analysis
Novel Oral Anticoagulants in Patients
With Renal
Insufficiency: A Meta-analysis of
Randomized Trials
Partha Sardar"
2014

-"Dans les facteurs de risque d'embolie systémique et AVC il existe; l'âge, une FA permanente , et une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50ml/min."

La Lettre du
cardiologue
janvier 2015 :
supplément 1 au n°481

La lettre du cardiologue met en avant le fait que l'insuffisance rénale soit un facteur favorisant les embolies systémiques et les AVC mais ne compare pas les traitements traditionnels aux NACO et ne décrit pas leur effet.

Quoi qu'il en soit l'analyse de ces données incite l'ANSM à promouvoir une plus grande surveillance de la fonction rénale. Tous ces articles concluent assez négativement sur le risque lié à l'insuffisance rénale et incitent à la prudence.

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données différentes
mais interprétations
similaires.**

" Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :

- insuffisance rénale"

" Des accidents hémorragiques graves ayant été rapportés, il convient : d'évaluer la fonction rénale au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (sujet âgé, interaction médicamenteuse...)." "

ANSM/ AFSSAPS
avril 2012
"Les NACO dans la FA:
ce qu'il faut savoir."

-Le taux de mortalité toutes causes était plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine **3.52%** par an vs. **3.94%** par an; hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P = 0.047).

-Le taux de mortalité cardiovasculaire incluant les mort par AVC hémorragiques) était de 1.80% par an dans le groupe apixaban contre 2.02% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04),

-Et le taux de mortalité non cardiovasculaire était de 1.14% par an dans le groupe apixaban contre 1.22% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.77 to 1.13).

ARISTOTLE
N Engl J Med
2011;365:981-92.
Apixaban versus
Warfarin in
Patients with
Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

Le taux de mortalité était de **3.5%** par an pour le groupe recevant de l'Apixaban , contre **3.9%** par an dans le groupe recevant les AVK.

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

Les données sont retranscrites fidèlement de l'article princeps à celui de diffusion.

Le NEJM interprète ces données en concluant qu'il résulte une diminution de la mortalité grâce à l'utilisation de l'Apixaban.

La Revue du Praticien de Médecine Générale ne conclut pas sur ces données mais le fait de façon plus générale expliquant que le "rapport bénéfice-risque est plus en faveur des nouveaux anticoagulants " que de la Warfarine.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le taux de mortalité toutes causes était plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine (3,52% par an vs. 3,94% par an; hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P = 0.047).

-Le taux de mortalité cardiovasculaire incluant les mort par AVC hémorragiques) était de 1.80% par an dans le groupe apixaban contre 2.02% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04).

-Et le taux de mortalité non cardiovasculaire était de 1.14% par an dans le groupe apixaban contre 1.22% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.77 to 1.13).

ARISTOTLE
N Engl J Med
2011;365:981-92.
Apixaban versus
Warfarin in
Patients with
Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

dans la fibrillation atriale non valvulaire

		Mortalité totale (% par an) / réduction du risque relatif
ARISTOTLE*	Apixaban	3,52% - 11%
	AVK	3,94%

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux
anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean
Claude Daubert

Quand faut il
remplacer les AVK par
les NACO ?

-Les nouveaux anti-coagulants oraux réduisent de manière significative la morbi-mortalité. (0.90, 0.85-0.95; p=0.0003)

Lancet. 2014 Mar
15;383(9921):955-62. doi:
10.1016/S0140-6736(13)62
Epub 2013 Dec 4.
Comparison of the efficacy
safety of new oral anticoag
with warfarin in patients w
atrial fibrillation: a meta-a
of randomised trials.
Ruff CT

Les taux de mortalité toutes causes sont identiques et fidèlement retranscrits mais la revue du Praticien ne différencie pas la mortalité cardiovasculaire de la non cardiovasculaire.

L'interprétation de ces données chiffrées est positive et va dans le même sens que cela soit dans l'article princeps ou dans celui de diffusion. Le NEJM signale "moins de saignements et donc une mortalité plus basse et la Revue du Praticien explique que : " L'apixaban est le seul nouvel anticoagulant ayant montré une réduction de la mortalité toute cause. "

A l'inverse, dans la méta-analyse du Lancet que nous avons choisi de comparer aux deux premiers , "les estimations ponctuelles pour les rapports de risque pour tous les médicaments et les doses sont très similaires. Les résultats de la méta-analyse appuient la prémisse que, comparativement à la warfarine, les nouveaux anticoagulants oraux, en tant que classe, réduisent la mortalité toutes causes confondues d'environ 10% dans les populations inscrites dans les essais cliniques."

L'Apixaban ne serait pas le seul à réduire la mortalité.

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

Données identiques
entre les trois revues
et interprétations
similaires entre le
NEJM et La Revue du
Praticien mais
différentes du Lancet.

-Le taux de mortalité toutes causes confondues était de 3.52% et 3.94% dans le groupe apixaban vs warfarine respectivement. (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P = 0.047).

N Engl J Med
2011;365:981-92.
15 septembre 2011
"Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial
Fibrillation"
Christopher B. Granger

La mortalité toutes causes était de 3.5% dans le groupe apixaban vs 3.9% dans le groupe warfarine.

La revue Prescrire mai
2012:
"Apixaban , un intérêt
différent selon les
situations " (article
suivi l'année 2013 par
"apixaban pas de
preuve d'un réel
progrès .")

Les chiffres sont identiques .

Les deux interprétations (par l'article princeps et par celui de diffusion) ne sont pas les mêmes, de ces mêmes chiffres. Le NEJM explique une "baisse des hémorragies et donc de la mortalité", et fait la promotion de l'Apixaban. La Revue du Praticien est plus réservée et signale qu'il faut "attendre les analyses des agences du médicament."

Modifications
éventuelles lors de
diffusion de
l'information dans
littérature médicale

Données identiques et
interprétations différenciées

-Le taux de mortalité était de 4.13% par an dans le groupe warfarine, contre 3.75% par an avec 110 mg de dabigatran (P = 0.13) et 3.64% par an avec 150 mg de dabigatran (P = 0.051).

RE-LY
 N Engl J Med
 2009;361:1139-51.
 "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
 Stuart J. Connolly"

dans la fibrillation atriale non valvulaire

		Mortalité totale (% par an) / réduction du risque relatif
RE-LY [®]	Dabigatran 150 mg x 2/j	3,64 % / - 12 %
	Dabigatran 110 mg x 2/j	3,75 % / - 9 %
	AVK	4,13 %

LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 63
 Septembre 2013
 "Dossier : les nouveaux anticoagulants oraux
 Maxime Fournet, Jean Claude Daubert
 Quand faut il remplacer les AVK par les NACO ?

Les taux de mortalité sont identiques.
 L'interprétation qu'en font l'article princeps et de diffusion est la même et est positif et en faveur de l'utilisation du Dabigatran mais la Revue du Praticien émet en réserve "qu'il est essentiel de respecter les AMM, et les règles de bon usage."

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.
 Données identiques interprétations similaires

-Le taux de mortalité était de 4.13% par an dans le groupe warfarine, contre 3.75% par an avec 110 mg de dabigatran (P = 0.13) et 3.64% par an avec 150 mg de dabigatran (P = 0.051).

RE-LY
N Engl J Med
2009;361:1139-51.
"Dabigatran versus
Warfarin in Patients with
Atrial Fibrillation
Stuart J. Connolly"

-Le taux de mortalité était de 3.6% par an dans le groupe traité par Dabigatran contre 4.1% par an dans le groupe AVK .

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

La Revue du praticien de médecine générale ne différencie pas le groupe 110mg de Dabigatran de celui à 150mg et propose des résultats approximatifs.

Le NEJM n'interprète pas ses données concernant la mortalité pour le Dabigatran, probablement car le seul nouvel anticoagulant à avoir montré sa supériorité en terme de mortalité est l'Apixaban.

La Revue du Praticien de Médecine Générale n'interprète pas plus les données mais conclut de manière plus générale en précisant que la "balance bénéfice-risque" est en faveur des nouveaux anticoagulants.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données mal
retranscrites mais
interprétations
similaires

Il y avait 582 décès dans le groupe rivaroxaban et 632 décès dans celui warfarine (4.5% and 4.9% per year, respectively; hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.82 to 1.03; P = 0.15).

ROCKET-AF
N Engl J Med
2011;365:883
Rivaroxaban
versus Warfarin
Nonvalvular A
Fibrillation
Manesh R. Pat

dans la fibrillation atriale non valvulaire

		Mortalité totale (% par an) / réduction du risque relatif
ROCKET AF ¹³	Rivaroxaban	4,5 % / - 8 % (NS)
	AVK	4,5 %

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 6
Septembre 2013
"Dossier : les nou
anticoagulants o
Maxime Fournet,
Claude Daubert

Quand faut il
remplacer les AVK
les NACO ?

Les taux sont arrondis dans la Revue du praticien de 4.9% à 4.5% pour le groupe warfarine

Dans l'article princeps comme dans celui de diffusion , les données sont peu explicités et peu analysées car non significatives. Le NEJM n'en fait pas part dans sa discussion mais seulement dans ses tableaux et la Revue du Praticien explique pourquoi: " L'apixaban est le seul nouvel anticoagulant ayant montré une réduction de la mortalité toute cause. " A Priori, pas pour le Rivaroxaban.

Modifications
éventuelles des
données lors de
diffusion dans la
littérature.

"-Dans les situations d'urgence , le TCA et le temps de thrombine sont des méthodes qualitatives les plus largement disponibles pour déterminer la présence ou l'absence de l'effet anticoagulant chez les patients."
"-Un temps de thrombine dilué (Hémoclot) est un autre test plus sensible et précis ."
"-Le temps d'écarine semble être un dosage fiable mais n'a pas encore été validé par des études fiables pour le Dabigatran"

Thrombosis and Haemostasis
103.6/2010
"Dabigatran etexilate - a novel, reversible , oral direct thrombin inhibitor :
interprétation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity."

"Modifications des examens biologiques d'hémostase sous Dabigatran:

-Allongement du TCA sous Dabigatran.
-Trois méthodes de mesure sont disponibles: Temps de thrombine dilué (HémoclotTT) , temps d'écarine par coagulation ou chromogénique ou un dosage de l'activité anti II a chromogénique.
-Temps de thrombine est sensible au Dabigatran donc permet de confirmer la présence ou non du médicament."

Archives des maladies du coeur et des vaisseaux
juin 2013
Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation
M.M.Samama.

Les deux dosages du TCA et du temps de thrombine ainsi que l'Hémoclot , le temps d'écarine et leurs indications et sensibilités sont décrites de la même façon que ce soit dans l'article princeps ou dans la littérature de diffusion.
L'auteur des archives du coeur et des vaisseaux interprète ces données avec plus de recul et précise à la fin que tous ces tests sont en "cours de validation". Haemostasis et Thrombosis exposent sans réelle interprétation ces données et restent très techniques dans leur description.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps
Données identiques mais l'article de diffusion interprète avec plus de prudence.

"-Le dosage de l'hémoclot (inhibiteur de la thrombine)est approprié pour déterminer l'activité anticoagulante et de calculer les concentrations plasmatiques de dabigatran en utilisant des dispositifs de coagulation chromométrique simples et largement disponibles.

-L'utilisation de ce test est rapide , standardisée , calibrée , pour fournir des résultats précis et cohérents pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran."

Blood coagulation Fibrinolysis

mars 2012

"Using Hemoclot direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of Dabigatran."

"Le choix du test va dépendre en grande partie de sa disponibilité. En dehors du TP et du TCA , disponibles dans tous les laboratoires , il existe des tests spécifiques validés : dont le temps de thrombine modifié ou "hémoclot" pour le Dabigatran."

Journal des maladies Vasculaires 2013

"Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation."

M.M.Samama.

Les informations transmises restent les mêmes .

Les interprétations sont similaires. Ces tests sont "Précis et cohérents" pour l'article princeps et "spécifiques , validés" pour le Journal des Maladies Vasculaires.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires.

" Pour le Rivaroxaban , il existe des preuves émergentes d'un test anti Xa qui permettrait une mesure optimale des concentrations de Rivaroxaban dans le sang."

"-Le dosage de l'hémoclot (inhibiteur de la thrombine)est approprié pour déterminer l'activité anticoagulante et de calculer les concentrations plasmatiques de dabigatran en utilisant des dispositifs de coagulation chronométrique simples et largement disponibles.

-L'utilisation de ce test est rapide , standardisée , calibrée , pour fournir des résultats précis et cohérents pour évaluer l'activité anticoagulante du dabigatran."

"Le choix du test va dépendre en grande partie de sa disponibilité. En dehors du TP et du TCA , disponibles dans tous les laboratoires , il existe des tests spécifiques validés : dont le temps de thrombine modifié ou "hémoclot" pour le Dabigatran."

"Choix du test le plus approprié :il existe des test spécifiques validés : le dosage de l'activité anti-Xa pour les inhibiteurs directs du facteur Xa ."

"La demi vie courte des nouveaux anticoagulants oraux justifie l'absence de suivi biologique régulier".

"Des tests dédiés aux nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles en cas de sur ou de sous-dosage au cas par cas. Ils ne sont pas généralisés mais à moyen terme ils le seront probablement."

Les données concernant les dosages disponibles sont très précises dans les deux articles princeps : " therapeutic " et "Blood". L'hémoclot et le dosage de l'antiXa sont décrits et retrouvés dans le Journal des Maladies Vasculaires de l'article de Samama . Mais lors de la transmission des données de l'article de Samama à celui du JMV (donc du même journal) écrit par le Pr Laroche , les thérapeutiques ne sont plus décrites. L'auteur évoque une " probable généralisation de ces tests " sans les détailler.

Pourtant l'article du Pr LAROCHE fait référence à celui de Samama du JMV qui lui même fait référence à nos deux articles princeps exposés ci-dessus.

Les trois interprétations restent malgré tout similaires et les auteurs concluent positivement , en faveur d'une "généralisation" de ces tests.

Les articles princeps expliquent que les tests sont" simples et largement disponibles ". Le terme "optimal" les caractérise. L'article de Samama conclut à des tests "spécifiques" "validés" . Le Pr LAROCHE explique lui que ces tests seront prochainement "généralisés" et dénonce un "Lobby anti- NOAC".

Therapeutic drug monitoring.
dec 2010

"assay for measuring rivaroxaban : their suitability and limitation."
Lindhoff-last E

Blood coagulation Fibrinolysis
mars 2012

"Using Hemoclot direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of Dabigatran."

Journal des maladies
Vasculaires 2013

"Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation."
M.M.Samama.

Journal des maladies
vasculaires.

J.P.LAROCHE
"Nouveaux anticoagulants : stop ou encore?"
5 décembre 2013.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques lors du passage des articles princeps au JMV de Samama puis déformation lors du passage au JMV du Pr LAROCHE. Interprétations similaires.

"Les résultats de cette étude confirment que la mesure de l'anti facteur Xa par méthode chromogénique est adaptée pour mesurer une large gamme de concentrations plasmatiques du Rivaroxaban (20-660ng/ml) , qui couvre les niveaux plasmatiques du Rivaroxaban attendus après les doses thérapeutiques."

Thrombosis et Heamostasis
février 2012

"Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls.

"La méthode recommandée est la mesure de l'activité antiXa, en utilisant le temps de thrombine dilué Coatest... Ces test sont sensibles aux héparines , au fondaparinux et aux nouvelles molécules à action directe antiXa .Nous avons mis au point une technique sensible et spécifique seulement aux anti-Xa directs ." (MM Samama).

Archives des maladies du coeur
et des vaisseaux

juin 2013

Influence des nouveaux anticoagulants sur les examens de la coagulation

M.M.Samama.

La transmission de l'information se fait sans déformation bien que "Thrombosis et Haemostasis" précise que la technique est une méthode chromogénique.

L'auteur des archives du coeur et des vaisseaux interprète ces données avec plus de recul et précise à la fin que tous ces tests sont en "cours de validation". Haemostasis et Thrombosis exposent sans réelle interprétation ces données et restent très techniques dans leur description.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques mais l'article de diffusion interprète avec plus de prudence.

"Si l'enveloppe de la capsule est violée avant l'ingestion, la biodisponibilité orale peut presque doubler conduisant les fabricants à produire des avertissements stipulant que les capsules ne doivent pas être coupées machées, ou ouvertes avant l'ingestion."

Journal of Medical Toxicology
December 2011, Volume 7, Issue 4, pp
281-287
Date: 02 Sep 2011
"Dabigatran: Review of Pharmacology
and Management of Bleeding
Complications of This Novel Oral
Anticoagulant"

"Demander aux patients d'avaler les capsules entières. Briser, mâcher, ou de vider le contenu des capsules peut entraîner un effet plus important de la substance active."

PRADAXA® (dabigatran etexilate)
capsules for oral use
Initial U.S. Approval: 2010
"http://www.accessdata.fda.gov/
drugsatfda_docs/label/2011/022512s
004lbl.pdf"
Boehringer Ingelheim
Pharmaceuticals,
Inc, Ridgefield, CT;
March 2011

"L'ouverture des gélules de Dabigatran augmente sa biodisponibilité de près de 75%, d'où un risque accru d'hémorragies. Il importe d'en avertir les patients, et de leur déconseiller formellement d'ouvrir ou de macher la gélule."

Prescrire
Novembre 2012
"Dabigatran
hémorragie grave
parfois mortelles"

"L'ouverture des gélules augmente la biodisponibilité de 75%."

Prescrire
décembre 2014
supplément interactions
médicamenteuses. tome34 N°374

Les informations sont identiques .

L'interprétation de ces données par la Revue Prescrire est négative . Les auteurs accompagnent ces dires d'avertissements adressés aux patients : "ne pas ouvrir les gélules " et "déconseillent " , "avertissent".
Le Journal of Médical Toxicology , la fiche Boehringer et le supplément de Prescrire restent eux très descriptifs et techniques avec moins de notion de jugement.

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données identiques et
interprétations similaires**

□ "50% des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère pesaient moins de 60kg.

Table 1. Details of Episodes of Bleeding in 44 Patients Taking Dabigatran.^a

Patient No.	Age yr	Sex	Weight kg	Daily Dose ^b mg	Site of Bleeding	Degree of Renal Impairment ^c	Required Blood Products ^d
1	65	M	129	300	Mucosal	Severe	No
2	71	M	NA	300	Hematuria	Moderate	No
3	77	M	60	300	Rectal	Moderate	Yes
4	78	F	NA	220	Rectal	Moderate	No
5	40	M	94	220	Rectal	Mild	Yes
6	65	F	79	300	Postoperative	Mild	Yes
7	71	M	75	300	Hematuria	Mild	No
8	74	M	100	220	Hematuria	Mild	No
9	75	F	NA	220	Rectal	Mild	Yes

N engl j med
366:9
nejm.org
march 1, 2012
"Bleeding Risk with
Dabigatran in the Frail
Elderly"

Table 1. (Continued.)

Patient No.	Age yr	Sex	Weight kg	Daily Dose ^b mg	Site of Bleeding	Degree of Renal Impairment ^c	Required Blood Products ^d
10	67	M	69	220	Subdural hematoma	None	Yes
11	70	M	82	300	Rectal	None	No
12	70	F	70	NA	Hemarthrosis	None	No
13	71	M	74	300	Hematuria	None	No
14	73	F	67	300	Rectal	None	No
15	77	F	89	NA	Rectal	None	Yes
16	82	M	50	220	Rectal	Severe	Yes
17	83	F	52	220	Hemoptysis	Severe	No
18	86	F	54	NA	Mucosal	Severe	No
19	88	F	NA	300	Intracranial	Severe	No
20	92	M	49	300	Rectal	Severe	Yes
21	80	F	NA	NA	Subdural hematoma	Moderate	Yes
22	83	M	70	220	Rectal	Moderate	No
23	84	F	54	300	Rectal	Moderate	Yes
24	84	M	NA	300	Hip fracture	Moderate	Yes
25	85	F	66	150	Rectal	Moderate	Yes
26	86	M	67	220	Rectal	Moderate	Yes
27	86	F	59	220	Mucosal	Moderate	No
28	88	F	70	220	Rectal	Moderate	Yes
29	90	M	44	220	Rectal	Moderate	Yes
30	91	F	67	220	Rectal	Moderate	Yes
31	92	F	57	220	Vaginal	Moderate	No
32	92	M	NA	300	Hemoptysis	Moderate	No
33	80	F	NA	300	Mucosal	Mild	No
34	80	M	93	220	Rectal	Mild	No
35	82	M	78	300	Rectal	Mild	No
36	84	M	120	220	Rectal	Mild	No
37	88	M	NA	220	Rectal	Mild	Yes
38	89	F	57	NA	Hip fracture	Mild	Yes
39	80	F	NA	NA	Hematuria	None	No
40	80	M	NA	220	Rectal	None	No
41	85	F	NA	220	Rectal	None	No
42	87	M	NA	220	Hematemesis	None	No
43	87	M	NA	220	Hematuria	None	No
44	89	F	NA	NA	Rectal	None	No

total:
7

Total: 14

"Dans l'analyse Neo-zélandaise, la moitié des hémorragies sous Dabigatran sont survenues chez des patients pesant moins de 60kg."

Prescrire
Novembre 2012
"Dabigatran
hémorragie grave
parfois mortelles"

La revue Prescrire ne précise pas qu'il s'agit seulement des cas d'insuffisances rénales sévères ou modérées.
Pour le reste les données sont identiques.
La Revue Prescrire interprète ces données négativement, et signale que " la pharmacovigilance fait apparaître progressivement, certaines situations à risque d'hémorragies graves dont le poids inférieur à 60kg".
Le NEJM interprète lui aussi ces données dans ce sens en accompagnant celles-ci de la même réflexion: " le risque hémorragique serait augmenté par les faibles poids corporels," représentant alors un " facteur non apparent".

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
principes

Données identiques et
interprétations similaires

" Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :
- faible poids corporel"
L'interprétation de ANSM est elle aussi très négative mais cherche à renforcer la prévention des risques hémorragiques à travers ces données, et donc à obtenir un effet positif sur le lecteur.

ANSM/ AFSSAPS
avril 2012
"Les NACO dans la FA:
ce qu'il faut savoir."

Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*						
	Rivaroxaban			Warfarin		
		no./100 patient-yr			no./100 patient-yr	
Per-protocol, as-treated population†	5958	188	1.7	7004	241	2.2
Intention-to-treat population‡	7081	269	2.1	7090	306	2.4

(Critère d'évaluation principal (composite) = survenu d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'une embolie systémique .

N Engl J Med
2011;365:883-91.
8 septembre 2011
"Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation"
Manesh R. Patel

Le critère d'évaluation principal survient dans 1.6% des cas par an dans le groupe Rivaroxaban contre 2.1% des cas par an dans le groupe AVK.

Revue Du Praticien de Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque thromboembolique"
PEC et place des nouveaux anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

Les données se sont déformées lors du passage de l'article princeps à celui de diffusion en perdant pour chaque groupe 0.1% .
Le NEJM interprète positivement ces données en concluant à une "non infériorité " entre le Rivaroxaban et la warfarine.
La Revue du Praticien est plus prudente: "l'absence de test biologique et d'antidote" favorise le risque hémorragique d'après les auteurs.
Pourtant globalement l'interprétation de ces données reste positive car le "rapport bénéfice risque est favorable aux NACO". Les auteurs résumant pour étayer leur point de vu les recommandations de la société européenne de cardiologie.

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires

Le rivaroxaban était non inférieur pour son efficacité selon le critère d'évaluation principal :

- 36 événements **2,1%**, contre 51 événements pour l'énoxaparine-antivitamine K **3,0%**;
- hazard ratio, 0,68;
- 95% pour l'intervalle de confiance [IC], de 0,44-1,04; P <0,001)

(Critère principal d'évaluation= Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) récidivante (Thrombose veineuse profonde ou Embolie pulmonaire.))

Dans l'étude EINSTEIN TVP, 10 qui a inclus 3449 patients,

- le taux de récurrence était de **2,1 %** dans le groupe rivaroxaban et
- de **3,0 %** dans le groupe traitement conventionnel
- hazard ratio [HR]: 0,68;
- intervalle de confiance [IC] à 95 %: 0,44-1,04; p < 0,001 pour la non-infériorité.

- Les chiffres pour les événements thrombo-emboliques majeurs sont les mêmes.
- Le NEJM interprète et conclut à partir de ces données à une "amélioration du rapport bénéfice risque" en faveur du rivaroxaban.
- La Revue Du Praticien interprète ces données positivement et utilise des termes " progrès " et "confort".
- Les auteurs interprètent donc globalement de la même façon ces données.

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism"

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse"
Alessandra Bura-Rivière

Modifications lors de la diffusion de l'information

Données identiques et interprétations similaires.

-Cet agent (facteur VII activé recombinant) peut inverser les effets d'une variété d'anticoagulants, y compris les nouveaux inhibiteurs de la thrombine par voie orale. (novoseven)
-Il a été utilisé avec succès chez les patients présentant une hémorragie réfractaire .
-Des études sur les volontaires sains et ex vivo suggèrent que le rFVIIa antagonise l'effet anticoagulant de divers agents , y compris le dabigatran.
-Les concentrés de complexe prothrombiniques (CCP) et les CCP activés (Feiba) ont une activité prothrombogène et peuvent donc être utiles dans ces cas difficiles de saignements.

Thrombosis and Haemostasis
2010

"Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity "

Joanne van Ryn

Selon l'auteur ,l'antidote des NACO comprend : "le respect des AMM, des indications, un temps de réflexion, les recommandations , l'évidence base medecine, le bon sens clinique,une bonne connaissance du patient, de ses facteurs de comorbidité et enfin de ses souhaits."

"La demi-vie courte des NACO explique l'absence d'antidote, même si elle ne règle pas tout."

Journal des maladies
Vasculaires

5 décembre 2013

Pr J.P.LAROCHE

"Les nouveaux
anticoagulants: stop
ou encore?"

Les données sur lesquelles se basent les auteurs de ces différents articles ne sont pas les mêmes.
Les auteurs de thrombosis and haemostasis exposent les molécules et leurs effets de façon plus approfondie , alors que l'auteur du JMV donne une toute autre définition et vision de ce que doit être un antidote pour ces nouvelles molécules. L'auteur signale qu'il faut "arrêter de fantasmer sur un antidote parfait et qu'il faut prescrire intelligemment."
Les deux interprétations et conclusions sont donc très différentes.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données différentes et
interprétations différentes

Inhibiteurs directs de la thrombine:

- Le charbon activé fonctionne si il est utilisé dans les deux heures comme antidote pour le dabigatran (anti IIa).
- L'hémodialyse ne fonctionne pas ou partiellement (à 2 heures seulement 1/3 du dabigatran est éliminé et 60% à 4 heures).
- le concentré de complexe prothrombinique ne fonctionne pas , alors que le CPP activé oui mais est encore en cours d'évaluation.
- le facteur recombinant activé anti-VIIa ne fonctionne pas .
- l'anti-corps monoclonal spécifique au dabigatran fonctionnerait et est en cours d'évaluation in vivo chez la souris.

Thrombosis
"Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants Deepa Suryanarayan"
2014

- "Commercialisation d'un anti-IIa. IDARUCIZUMAB, un anti-corps anti anti-fact IIa (dabigatran)."
- Deux études confirment des "résultats encourageants."
- Il inverse l'effet anticoagulant , quel que soit l'âge, le sexe et la fonction rénale.
- Pour les concentrés de complexes prothrombiniques, (Feiba, Baxter), l'effet était plus mitigé pour le dabigatran, l'apixaban et le rivaroxaban.

-"Aucun antidote disponible en cas d'urgence."

Cardio-on line
9 dec 2014
(page de site internet)
"antidotes des AOD : des résultats pour plusieurs produits sur des volontaires.

Le Quotidien du Médecin : les jeunes biologistes crient à la désinformation.
20/09/13

- Cardio on line ne fait état que des anti-corps anti anti-IIa , qui présenteraient une certaine efficacité . Il note tout de même l'effet incertain des concentrés de complexes prothrombiniques . Il ne cite pas les autres thérapeutiques. La conclusion est positive avec des résultats " encourageants".
- Le Quotidien du Médecin ne donne aucun détail et ne développe aucune donnée précise pour étayer ses allégations. Il ne dénonce que de manière générale le manque d'antidote.
- Thrombosis présente quand à lui une interprétation positive des données mais de façon très objective en ne citant lui aussi que les diverses solutions sans réels commentaires.
- Les interprétations d'un article à l'autre sont donc divergentes .

Modifications éventuelles des données lors de leur diffusion dans la littérature.

Données identiques mais interprétations différentes.

-Cet agent (facteur VII activé recombinant) peut inverser les effets d'une variété d'anticoagulants, y compris les nouveaux inhibiteurs de la thrombine par voie orale. (novoseven)
 -Il a été utilisé avec succès chez les patients présentant une hémorragie réfractaire .
 -Des études sur les volontaires sains et ex vivo suggèrent que le rFVIIa antagonise l'effet anticoagulant de divers agents , y compris le dabigatran.
 -Les concentrés de complexe prothrombiniques (CCP) et les CCP activés (Feiba) ont une activité prothrombogène et peuvent donc être utiles dans ces cas difficiles de saignements.

Thrombosis and Haemostasis
 2010
 "Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity "
 Joanne van Ryn

Tableau 8. Antidotes aux nouveaux anticoagulants oraux.

	Dabigatran (Pradaxa®)
Hémodialyse	++
Complexe prothrombinique	-
FEIBA®	+
Novoseven®	?

Archives des maladies du coeur et des vaisseaux
 juin 2013
 N°219
 MM Samama
 "Influences des nouveaux anticoagulants sur les examens de coagulation."

Les données ne sont plus les mêmes . En 2010 Thrombosis et Haemostasis signale un intérêt pour le facteur VII activé recombinant , pour le CCP et le CCP activé. Cet intérêt est modulé et relativisé par l'article de 2013 des Archives des maladies du coeur et des vaisseaux qui remet en cause une efficacité complète des ces thérapeutiques. (alors que l'article est cité en référence 26)

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données différentes

-Le taux de saignements majeurs était de 2.13% par an dans le groupe apixaban contre 3.09% par an dans le groupewarfarine (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001),

-Le taux d'AVC hémorragique était de 0.24% par an dans le groupe apixaban contre 0.47% par an dans le groupe warfarine(hazard ratio, 0.51; 95% CI, 0.35 to 0.75; P<0.001)

-Le taux d'hémorragies intracrâniennes était de 0.33% par an dans le groupe apixaban contre 0.80% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.42; 95% CI, 0.30 to 0.58; P<0.001),

N Engl J Med
2011;365:981-92
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

	Aristotle
Accidents hémorragiques majeurs	2,13 %
	Warfarine
	3,09 %
Hémorragie intracrânienne	0,24 %
	Warfarine
	0,47 %

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S.Meddahi

En passant du NEJM au JMV le "taux d'AVC hémorragique " se transforme en "hémorragies intracrâniennes . Pour le reste les données sont identiques.

Le NEJM présente des résultats en faveur de l'apixaban avec un taux d'hémorragies pas plus élevé qu'avec la warfarine et présente donc une interprétation positive des résultats.

Il en va de même pour l'interprétation du JMV qui conclut à une avancée thérapeutique sous condition de respect des AMM.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 2.13% par an dans le groupe apixaban par rapport au 3.09% du groupe warfarine . (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 to 0.80; P<0.001)

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation
Christopher B
N Engl J Med
2011;365:981-92.

-Le taux de saignements majeurs par an était de 2.1 pour le groupe apixaban versus 3.1 pour le groupe warfarine.

La revue Prescrire mai 2012:
"Apixaban , un intérêt différent selon les situations " (article suivi l'année 2013 par "apixaban pas de preuve d'un réel progrès .")

Les chiffres sont identiques.

L'analyse de ces résultats n'a pas été la même. Pour le NEJM il est bien entendu intéressant d'utiliser l'Apixaban d'autant qu'il ne donne pas plus de saignements. Pour la revue Prescrire il en est autrement de l'analyse .

Les auteurs considèrent que les résultats incitent à « ne pas utiliser l'Apixaban dans les situations médicales d'hospitalisation et à ne pas l'associer avec des antiagrégants » concernant le risque hémorragique.

Mais pourtant les auteurs soulèvent un espoir en écrivant « pour la Fibrillation atriale , analyse approfondie des résultats de l'agence du médicament sera intéressante à examiner. »

Modifications éventuelles lors de la diffusion de l'information dans la littérature médicale.

Données identiques mais interprétations différentes.

	Apixaban, 2.5 mg (N=840)	Apixaban, 5 mg (N=813)	Placebo (N=829)
Major bleeding	2 (0.2%)	1 (0.1%)	4 (0.5%)
Relative Risk (95% CI)			
Apixaban, 2.5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 2.5 mg vs. 5 mg	
0.49 (0.09–2.64)	0.25 (0.03–2.24)	1.93 (0.18–21.25)	

N Engl J Med
2013;368:699-708.
DOI:
10.1056/NEJMoa12075
41

"Apixaban for Extended Treatment
of Venous
Thromboembolism
Giancarlo Agnelli"
Amplify EXT

"Le critère de jugement de tolérance (hémorragies graves) est survenu chez 0.5% des patients du groupe placebo, 0.2% des patients recevant Apixaban 2.5mg*2/jour (RR 0.49 (0.09-2.64), et 0.1% des patients recevant Apixaban 5mg *2/jour et (RR0.25(0.03-2.24), non significatif."

La Lettre du Médecin
Vasculaire
n°23 juin 2013
Gilles PERNOD
Traitement prolongé
de la maladie
thromboembolique
veineuse par
l'Apixaban.

-Les données chiffrées sont transmises sans déformation de l'article princeps à celui de diffusion.
-Les deux articles concluent à l'absence d'augmentation des saignements majeurs et mineurs sous Apixaban pour une extension de 1 an de traitement. Par contre l'auteur de la Lettre du Médecin vasculaire signale en plus de cela l'intérêt de ne pas avoir de différence quand à l'utilisation de la pleine dose ou de la demi dose sur les saignements, pour la prévention secondaire.

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données identiques et
interprétations similaires.**

	Dabigatran, 110 mg	Dabigatran, 150 mg	Warfarin
Major bleeding	322	375	397
	2.71	3.11	3.36
Intracranial bleeding	27	36	87
	0.23	0.30	0.74

N Engl J Med
 2009;361:1139-51.
 17 septembre 2009
 "Dabigatran versus
 Warfarin in Patients
 with Atrial Fibrillation"
 Stuart J. Connolly

	Dabigatran RE-LY	Warfarine
Accidents hémorragiques majeurs	2,7%	3,1%
Hémorragie intracrânienne	0,23%	0,30% et 0,74%

Journal des maladies vasculaires
 2014
 "Caractéristiques
 pharmacologiques et cliniques des
 inhibiteurs directs du facteur Xa:
 rivaroxaban, apixaban, edoxaban
 et betrixaban"
 S.Meddahi

Les données sont transmises sans déformation.
 Le Journal des Maladies Vasculaire fait une analyse de ces données,
 positive, qui va dans le même sens que le NEJM et considère "cette
 avancée thérapeutique comme bénéfique à condition de respecter
 les AMM".

Modifications
 éventuelles de
 l'information au cours
 de sa diffusion dans la
 littérature médicale à
 partir de l'article
 princeps

Données identiques et
 interprétations similaires.

-Le taux de saignements majeurs était de 3,36% par an dans le groupe warfarine, par rapport à 2,71% par an dans le groupe recevant 110 mg de dabigatran (P = 0,003) et 3,11% par an dans le groupe recevant 150 mg de dabigatran (P = 0,31).

N Engl J Med
2009;361:1139-51.
17 septembre 2009
"Dabigatran versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation"
Stuart J. Connolly

Dans un tableau (N°4): Taux de saignements majeurs:
-3.11% pour le dabigatran à 150mg
-2.71% pour le dabigatran à 110mg
-3.36% pour les AVK

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Dossier : les nouveaux
anticoagulants oraux."
Maxime Fournet, Jean-
Claude Daubert

Quand faut il
remplacer les AVK par
les NACO?

La transmission des données s'est faite sans déformation par rapport à celles de l'article princeps.
L'analyse de ces données par La Revue Du Praticien est positive comme pour le NEJM . Il explique que " le dabigatran diminue le risque d'AVC hémorragique" et que " les données de sécurité de l'étude RE-LY semblent se confirmer dans une étude post-enregistrement sur l'utilisation du dabigatran".

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

Données identiques et
interprétations similaires.

-Hémorragies majeures sont survenues chez 20 patients avec la dabigatran, (1.6%) et chez 24 patients pour la warfarine (1.9%).
Rapport de risque avec le dabigatran est de 0.82 avec un intervalle de confiance à 95% entre 0.45 et 1.48.
-Des épisodes de saignements ont été observés chez 205 patients avec le dabigatran soit 16.1% et chez 277 patients pour la warfarine soit 21.9%.
Le Hazard Ratio avec le dabigatran était donc de 0.71
L'intervalle de confiance lui était entre 0.59 et 0.85.
-Les événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament lors de l'étude ont eu lieu chez 9,0% des patients assignés au dabigatran et 6,8% des patients assignés à la warfarine (P = 0,05).
-Dans le groupe dabigatran, les hémorragies gastro-intestinales sont plus fréquentes

N Engl J Med
2009;361:2342-52
10 décembre 2009
"Dabigatran versus
Warfarin in the
Treatment of Acute
Venous
Thromboembolism"
Sam Schulman

-Taux d'hémorragies majeures sous dabigatran de 1,6 % et de 1,9 % sous warfarine
-HR: 0,82 ;
-IC à 95 % : 0,45-1,48.
-Taux d'hémorragie majeure et cliniquement significative était de 5,6 % sous dabigatran et de 8,8 % sous warfarine
-HR : 0,63;
-IC à 95 %: 0,47-0,84,
-Réduction des hémorragies intracrâniennes et rétropéritonéales, mais une majoration des hémorragies gastrointestinales.

LA REVUE DU
PRATICIEN VOL. 63
Septembre 2013
"Les nouveaux
anticoagulants dans le
traitement de la
maladie
thromboembolique
veineuse"
Alessandra Bura-
Rivière

-1ère différence: Le NEJM fait état des saignements non majeurs , qui ne sont pas repris dans la revue du praticien.
-2ème différence: Les événements indésirables comptabilisés dans le NEJM ne sont pas repris dans la RDP
-3ème différence: la revue du praticien parle aussi en terme d'hémorragie majeure ET cliniquement significative , ce qui n'est pas dans énoncé dans le NEJM
-L'analyse de ces données ne va pas complètement dans le même sens pour le NEJM qui présente positivement l'essai et la Revue du Praticien qui garde une certaine réserve sur les risques hémorragiques dans la pratique courante : La réduction du risque hémorragique, démontrée avec certaines molécules, doit être confirmée dans l'utilisation au quotidien, sur des patients plus âgés, avec plus de comorbidités et de traitements concomitants que les patients inclus dans les protocoles de recherche clinique."

Modifications
éventuelles du
message au cours de la
diffusion de
l'information.

Données identiques mais
interprétations différentes.

Le taux d'hémorragies majeures et cliniquement significatives "principal safety outcome" s'est produit pour 8.1% des patients dans chaque groupe.

Le taux d'hémorragies majeures est de 0.8 avec le rivaroxaban contre 1.2% avec la warfarine

First major or clinically relevant nonmajor bleeding occurring during treatment	139 (8.1)	138 (8.1)
Major bleeding	14 (0.8)	20 (1.2)

N Engl J Med
2010;363:2499-510
23 décembre 2010
EINSTEIN DVT:
"Oral Rivaroxaban for
Symptomatic Venous
Thromboembolism"

	Einstein-DVT rivaroxaban
Hémorragie majeure	0,8% vs 1,2%
Tolérance	8,1% vs 8,1%

Journal des maladies vasculaires
2014
"Caractéristiques
pharmacologiques et cliniques des
inhibiteurs directs du facteur Xa:
rivaroxaban, apixaban, edoxaban
et betrixaban"
S.Meddahi

Les chiffres sont les mêmes mais le JMV parle de Tolérance là où le NEJM détail "hémorragies majeures et cliniquement significatives" ce qui peut induire en erreur

L'interprétation de ces données permet au JMV de conclure positivement en déclarant que "l'avancée thérapeutique qu'est le Rivaroxaban peut être bénéfique si l'on respecte les AMM", et va donc dans le même sens que le NEJM qui présente positivement l'essai.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

Données identiques et
interprétations similaires.

Table III. Approved dosing according to indication and renal function

Drug and indication ^a	Renal function				
	CL _{CR} ≥90 mL/min	CL _{CR} 89–60 mL/min	CL _{CR} 30–59 mL/min	CL _{CR} 15–29 mL/min	CL _{CR} <15 mL/min
Dabigatran					
Atrial fibrillation/EMA	150 mg bid	150 mg bid	110 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Atrial fibrillation/FDA	150 mg bid	150 mg bid	75 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	220 mg od	220 mg od	150 mg od	Contraindicated	Contraindicated
VTE treatment (not yet approved)	150 mg bid	150 mg bid	150 mg bid	Contraindicated	Contraindicated
Rivaroxaban					
Atrial fibrillation	20 mg od	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	10 mg od	10 mg od	10 mg od	Use with caution	Contraindicated
VTE treatment	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid/20 mg od	15 mg bid/15 mg od	15 mg bid/15 mg od	Contraindicated
Apixaban					
Atrial fibrillation (not yet approved)	5 mg bid	5 mg bid	5 mg bid	Use with caution	Contraindicated
VTE prophylaxis joint replacement	2.5 mg bid	2.5 mg bid	2.5 mg bid	Use with caution	Contraindicated

Drugs2012;
72(13):1739-1753
0012-6667/12/0013-
173WS55.55/0
"New orals
anticoagulants, a
review of literature
with particular
emphasis on patients
with impaired renale
function."
Brigitte Klindt poulsen

"Sur le dernier trimestre 2012, près de 10 % des patients débutant un traitement par NACO étaient des patients de 80 ans et plus, sans surveillance de leur fonction rénale "

"L'insuffisance rénale est un facteur de surdosage en apixaban, de même que l'association avec des médicaments qui diminuent son élimination rénale"

"Ils nécessitent une surveillance régulière de la fonction rénale.

"Les doses de ces NACO doivent être réduites dans l'insuffisance rénale modérée (FDG 30-50ml/min) et contre indiqués dans l'insuffisance rénale sévère (FDG inférieur à 30ml/min)."

Le Quotidien du médecin
27/11/13
Nouveaux anticoagulants : les
autorités de santé insistent sur le
respect du bon usage

Prescrire : Apixaban Eliquis
"Fibrillation auriculaire pas de
preuve d'un solide progrès.01/12/13

Le Quotidien du médecin : " L'ANSM
propose des aides à la prescription
des NACO." 21/01/14

La Presse Médicale
février 2013
volume 42 n°2 page 187/196
"anticoagulation du sujet âgé :
nouveau thérapies".

-Le thème de l'insuffisance rénale dans l'article princeps et dans les différentes littérature n'est pas présenté de la même manière:

-L'article princeps met en avant les différentes posologies à utiliser en fonction de la cl'earance et le seuil de contre-indication.

-Le quotidien du médecin insiste sur l'importance de la "surveillance".

-La revue Prescrire quand à elle la présente comme un risque de surdosage

Mais tous ces articles interprètent ces données de la même façon et incitent à une grande prudence.

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données différentes
mais interprétations
similaires.**

	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Key secondary efficacy outcome: death from any cause	0.89 (0.80-0.998)	0.047

N Engl J Med
2011;365:981-92. Etude
ARISTOTLE
Apixaban versus
Warfarin in Patients
with Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

"Etude ARISTOTLE:

-L'Apixaban a permis une réduction significative de 11% des décès quelle qu'en soit la cause (HR 0.89 IC 95% 0.80-0.998 p inférieur à 0.047) "

Journal des maladies
vasculaires
décembre 2014
volume 39 N°6
"Bon usage de l'Apixaban :
que retenir pour la
pratique."
P.Albaladejo

Les données sont les mêmes mais la transmission de l'information a fait que celles-ci ne sont plus exposées sous forme de hazard ratio comme dans le NEJM mais sous forme de réduction de risque dans le journal des maladies vasculaires
L'interprétation de ces données par les auteurs de l'article princeps et celui de diffusion leur permet de conclure favorablement quand à l'utilisation de l'Apixaban . Le JMV précise qu'il "diminue la mortalité " et cela probablement du fait de la diminution des hémorragies intracrâniennes.
Le NEJM conclut lui à "moins de saignements et à une réduction de la mortalité".

**Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps**

**Données identiques et
interprétations similaires.**

-Le taux de mortalité toutes causes était plus faible dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine (3.52% par an vs. 3.94% par an; hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99; P = 0.047).

-Le taux de mortalité cardiovasculaire incluant les mort par AVC hémorragiques) était de 1.80% par an dans le groupe apixaban contre 2.02% par an dan sle groupe warfarine(hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.76 to 1.04),

-Et le taux de mortalité non cardiovasculaire était de 1.14% par an dans le groupe apixaban contre 1.22% par an dans le groupe warfarine (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.77 to 1.13).

ARISTOTLE
N Engl J Med
2011;365:981-92.
Apixaban versus
Warfarin in
Patients with
Atrial Fibrillation
Christopher B.
Granger

" après un suivi médian de 1,8 an, la mortalité globale a été de 3,5 % par an avec l'apixaban, versus 3,9 % par an avec la warfarine (p = 0,047). "

Prescrire
mai 2012
"Apixaban un
intérêt différent
selon les
situations"

Les taux de mortalité toutes causes sont identiques et fidèlement retranscrits mais la revue Prescrire ne différencie pas la mortalité cardiovasculaire de la non cardiovasculaire.

L'analyse qui est faite par les deux articles à partir de ces données n'est pas la même, et les commentaires accompagnant ces chiffres vont modifier le sens des données selon la volonté de l'auteur. Pour le NEJM, ces chiffres reflètent : "moins de saignements et donc une mortalité plus basse". Par contre le revue Prescrire est beaucoup plus réservée et demande à voir "les conclusions des agences du médicament" à venir.

Modifications
éventuelles des
données lors de leur
diffusion dans la
littérature.

Données identiques mais
interprétations différentes.

Il y avait 582 décès dans le groupe rivaroxaban et 632 décès dans celui warfarine (4.5% and 4.9% per year, respectively; hazard ratio, 0.92; 95% CI, 0.82 to 1.03; P = 0.15).

ROCKET-AF
N Engl J Med
2011;365:883-91.
Rivaroxaban
versus Warfarin in
Nonvalvular Atrial
Fibrillation
Manesh R. Patel,

Le taux de mortalité était de 4.5% par an dans le groupe recevant du Rivaroxaban contre 4.9% par an dans le groupe AVK .

Revue Du Praticien de
Médecine Générale
Jean Claude DAUBERT
"FA et risque
thromboembolique"
PEC et place des
nouveaux
anticoagulants.
Tome 26 octobre 2012

Les données sont transmises sans déformation de l'article princeps à celui de diffusion.
Le NEJM n'interprète pas ses données concernant la mortalité pour le Rivaroxaban , probablement car le seul nouvel anticoagulant à avoir montré sa supériorité en terme de mortalité est l'Apixaban.
La Revue du Praticien de Médecine Générale n'interprète pas plus les données mais conclue de manière plus générale en précisant que la "balance bénéfice-risque " est en faveur des nouveaux anticoagulants.

Modifications
éventuelles de
l'information au cours
de sa diffusion dans la
littérature médicale à
partir de l'article
princeps

**Données identiques et
interprétations
similaires.**

" Pour le Rivaroxaban , il existe des preuves émergentes d'un test anti Xa qui permettrait une mesure optimale des concentrations de Rivaroxaban dans le sang."

Therapeutic drug monitoring.
decembre 2010
"assay for measuring rivaroxaban : their suitability and limitations"
Lindhoff-last E.

"Choix du test le plus approprié :il existe des test spécifiques validés : le dosage de l'activité anti-Xa pour les inhibiteurs directs du facteur Xa ."

Journal des maladies Vasculaires 2013
"Accidents hémorragiques des nouveaux anticoagulants oraux et examens de la coagulation."
M.M.Samama.

Le test est le même d'une publication à l'autre bien que dans "therapeutic drug" les auteurs citent directement le rivaroxaban alors que le "Journal des Maladies Vasculaires" élargit ses conclusions à tous les traitements anti Xa.

L'article princeps et celui de diffusion font tous les deux une interprétation positive de l'utilité de ces nouveaux tests. Le premier utilise le terme " mesure optimale" alors que le second explique qu'il s'agit des tests les "plus appropriés"

Modifications éventuelles de l'information au cours de sa diffusion dans la littérature médicale à partir de l'article princeps

Données identiques et interprétations similaires"

VU

NANCY, le 20 juillet 2015
Le Président de Thèse

NANCY, le 21 juillet 2015
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation, Vice Doyen

Professeur D. WAHL

Professeure K. ANGIOI

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 24 juillet 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'objectif de ce travail était d'observer, à partir de l'information transmise sur les nouveaux anti coagulants oraux directs, si il existait une distorsion entre les données issues des travaux primaires et leur transmission dans les revues de diffusion à destination des prescripteurs généralistes, des angiologues et des cardiologues pour trois anticoagulants oraux directs : Apixaban, Rivaroxaban, et Dabigatran, dans deux indications : la fibrillation atriale non valvulaire et la maladie thromboembolique. Concernant la qualité de transmission de l'information, les données médicales étaient pour une grande majorité bien retranscrites sans déformation majeure entre la littérature princeps et celle de diffusion à destination des médecins généralistes, angiologues et cardiologues, sauf exception. Lorsque des données identiques amenaient tout de même à des interprétations divergentes comme dans la Revue Exercer ou Prescrire, les causes les plus fréquemment retrouvées étaient : la remise en cause du concept même de non infériorité, et l'absence d'amélioration du service médical rendu. Pour les données de sécurité (effets secondaires, antidotes, tests, ...), les interprétations pouvaient être différentes du fait du manque d'expérience et de recul dans la population plus générale, la prise en compte du risque iatrogénique étant plus importante dans les revues destinées aux médecins généralistes que dans celles destinées aux cardiologues et angiologues.

TITRE EN ANGLAIS :

« Transmission of medical information, original articles to the articles of newspapers for practitioners: Example direct oral anticoagulants. »

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE– ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : Nouveaux anticoagulants oraux, anticoagulants oraux directs, transmission, information médicale, articles princeps, littérature de diffusion.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy 9,
avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex