

ANTICOAGULATION DES PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE

SCHEEN AJ (1), SPRYNGER M (2), LANCELLOTTI P (3)

RÉSUMÉ : Les patients avec diabète présentent un risque accru de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), d'embolies cérébrales et d'hémorragies intra-crâniennes sous anticoagulants par rapport aux patients non diabétiques. Les anticoagulants oraux directs (AODs) remplacent progressivement les agents anti-vitamine K (coumariniques) chez les patients avec FANV. Ils se révèlent aussi efficaces que la warfarine pour réduire le risque d'embolies cérébrales et systémiques, tout en diminuant, comparativement, le risque d'hémorragies sévères et cérébrales. Quatre études ont rapporté les résultats d'une sous-analyse préspecifiée comparant les résultats d'efficacité et de sécurité des AODs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, édoxaban) chez les patients diabétiques et non diabétiques, avec des résultats globalement comparables dans les deux sous-groupes. L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 est la seule à avoir rapporté une réduction significative des hémorragies sévères avec l'édoxaban par rapport à la warfarine chez les patients diabétiques.

MOTS-CLÉS : Anticoagulation - Diabète - Embolie - Fibrillation auriculaire - Hémorragie

ANTICOAGULATION OF DIABETIC PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

SUMMARY : Patients with diabetes have a higher risk of nonvalvular atrial fibrillation (NVAF), cerebral embolisms and anticoagulant-related intracranial bleeding when compared to nondiabetic patients. Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are progressively replacing antivitamin K agents among patients with NVAF. They are as efficacious as warfarin to reduce the risk of cerebral and systemic embolisms while reducing the risk of both severe and cerebral hemorrhages. Four studies reported results of prespecified subanalyses that compared results of efficacy and safety of NOACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) in patients with and without diabetes, overall with similar results in both subgroups. ENGAGE AF-TIMI 48 is the only trial that reported a significant reduction of severe hemorrhages with edoxaban compared with warfarin in diabetic patients with NVAF.

KEYWORDS : Anticoagulation - Atrial fibrillation - Diabetes mellitus - Embolism - Haemorrhage

INTRODUCTION

Le diabète représente un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), avec un risque augmenté de 25 à 40 % par rapport à une population sans diabète (1). Une des complications majeures de la FANV est représentée par les embolies systémiques à point de départ cardiaque, dont les redoutables embolies cérébrales. Le fait de présenter un diabète augmente le risque d'encourir un accident ischémique cérébral d'un facteur 1,7 en présence d'une FANV (2). Aussi, une FANV nécessite généralement la mise en route d'un traitement anticoagulant. Une mise à jour des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) au sujet de la fibrillation auriculaire a été publiée en novembre 2020 dans la Revue médicale de Liège (3). Pendant longtemps, les agents anti-vitamine K ont été les seuls utilisés pour assurer cette anticoagulation

au long cours. Cependant, depuis une dizaine d'années, ils ont été progressivement supplantés par les anticoagulants oraux directs (AODs), plus aisés à utiliser et dotés d'un moindre risque d'hémorragies, cérébrales notamment (4, 5). Ce point est important, car il a été rapporté que les patients diabétiques, surtout si le diabète a une longue durée et est mal équilibré, présentent un risque accru d'hémorragies intra-cérébrales par rapport aux non diabétiques (6).

Cet article résume les données disponibles concernant les AODs chez les patients diabétiques avec FANV. Il fournit aussi quelques conseils pratiques pour la prise en charge d'une telle complication rythmique dans cette population particulière qui présente des risques accrus en termes d'incidence de FANV (1), de complications emboliques (2) et d'hémorragies, notamment cérébrales (6).

PLACE DES AODS DANS LA FANV

Il était connu que l'adhérence aux règles d'anticoagulation avec les agents anti-vitamine K laissait à désirer, en raison des contraintes liées à ce type de traitement (notamment nécessité d'un contrôle régulier de l'International Normalized Ratio [INR]) et à la crainte de faire encourir des hémorragies, notamment cérébrales (7).

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(3) ULiège, Service de Cardiologie, GIGA Cardiovasculaire, CHU Liège, Belgique.

Des progrès étaient donc attendus avec l'arrivée de nouveaux AODs.

Quatre AODs sont commercialisés en Belgique, dont trois ont été présentés en détail au moment de leur mise sur le marché dans la rubrique «Le médicament du mois» : le rivaroxaban (8) le dabigatran (9), l'édoxaban (10) et l'apixaban (Tableau I).

Les caractéristiques des AODs et leur balance «bénéfices-risques» ont déjà été décrites dans deux articles de synthèse de la revue, l'un en 2012 (4), l'autre récemment en 2020 (5). Par rapport aux agents anti-vitamine K, les AODs comportent plusieurs avantages : des posologies standardisées ne nécessitant pas de monitoring sanguin, une action rapide et de courte durée, l'absence d'interaction alimentaire et un moindre risque d'hémorragie intracrânienne (5).

La FANV exclut les sténoses mitrales et les prothèses valvulaires mécaniques. Il s'agit de l'indication cardiologique d'anticoagulation la plus fréquente. Elle concerne souvent une population plus âgée que la maladie thromboembolique veineuse, autre indication commune d'une anticoagulation, et touche généralement une population plus à risque. Les études randomisées contrôlées ont démontré la non-infériorité des AODs par rapport à la warfarine.

Malheureusement, nous manquons de comparaison directe entre les différents AODs, même si certaines tendances se dégagent des méta-analyses, des registres et des études «dans la vraie vie» (11). La posologie des AODs dans la prévention des embolies en cas de FANV est décrite dans le **Tableau I** et doit être ajustée en fonction de la clairance de créatinine selon Cockcroft pour dabigatran, rivaroxaban, édoxaban et en fonction de l'âge, du poids et de la créatininémie pour apixaban.

Les risques respectifs de thrombose et de saignement peuvent être évalués en fonction de caractéristiques simples des patients, en utilisant des scores recommandés par l'Association Européenne de Cardiologie, respectivement les scores CHA2DS2-VASc (ou CHADS₂) et HAS-BLED (12), déjà décrits dans la revue (13).

ÉTUDES CLINIQUES CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Quatre sous-analyses pré-spécifiées consacrées à la population diabétique recrutée dans de grandes études analysant l'efficacité et la sécurité des AODs ont été publiées, dont trois en 2015, RE-LY avec le dabigatran (14),

Tableau I. Propriétés des quatre anticoagulants oraux directs (AODs) commercialisés en Belgique et posologies recommandées (adapté des références (4, 5)).

| Molécules | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
|------------------------------|--|---|--|---|
| Spécialité | Pradaxa® | Xarelto® | Eliquis® | Lixiana® |
| Facteur cible | IIa | Xa | Xa | Xa |
| Délai d'action | 0,5-2h | 2-4h | 3-4h | 0,5-2h |
| Demi-vie | 12-14h | 7-11h | 12h | 12h |
| Interactions | P-gp | P-gp CYP3A4 (18 %) | P-gp CYP3A4 (25 %) | P-gp CYP3A4 (< 4 %) |
| Élimination rénale | 80 % | 33 % intact 33 % métabolites inactifs | 27 % | 33 % |
| Posologie standard | 2 x 150 mg/j (2 x 110 mg/j si ≥ 80 ans ou co-administration de vérapamil) (*) | 20 mg/j | 2 x 5 mg/j | 60 mg/j (30 mg/j si ≤ 60 kg ou si inhibiteur P-gp puissant) |
| Si CICr 30-49 ml/min | Avec prudence : 2 x 150 mg/j ou 2 x 110 mg/j si haut risque hémorragique | 15 mg/j | 2 x 2,5 mg/j si deux éléments présents : > 80 ans < 60 kg créatinine ≥ 1,5 mg/dl | 30 mg/j |
| Si CICr 15-30 ml/min (**) | Contre-indiqué | 15 mg/j (avec prudence) | 2 x 2,5 mg/j (avec prudence) | 30 mg/j (avec prudence) |

CICr : clairance de créatinine selon Cockcroft. P-gp : P-glycoprotéine
 (*) Dose réduite à 2 x 100 mg/jour à envisager également en cas d'insuffisance rénale modérée, âge entre 75 et 80 ans, chez les patients avec un risque hémorragique élevé ou chez les patients souffrant de gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien.
 (**) Tous les AODs sont contre-indiqués si CICr < 15 ml/min.

ROCKET-AF avec le rivaroxaban (15) et ARISTOTLE avec l'apixaban (16). Les résultats ont été résumés dans une méta-analyse en 2017 (17) (Tableau II). L'étude ENGAGE-AF-TIMI avec l'édoxaban a fait l'objet d'une publication plus détaillée en 2020, centrée sur la population diabétique (18).

D'une façon générale, les études montrent une efficacité supérieure des AODs par comparaison à la warfarine pour prévenir les embolies cérébrales ou systémiques, avec un HR de 0,80 (intervalle de confiance à 95 % 0,68-0,93, p = 0,004) chez les patients diabétiques, comparable à la protection observée chez les patients non diabétiques (hasard ratio ou HR 0,83; 0,73-0,93, p = 0,001). Dans le même temps, le risque d'hémorragies majeures n'était pas significativement différent entre les deux modalités d'anticoagulation chez les personnes diabétiques (HR 0,94, 0,81-1,11) comme chez les non diabétiques (HR 0,83, 0,67-1,03). Par contre, le risque d'hémorragie intracrânienne a été significativement réduit avec les AODs par comparaison à la warfarine, à la fois chez les patients diabétiques (HR 0,57, 0,40-0,87, p = 0,002) et non diabétiques (HR 0,47, 0,32-0,68, p < 0,001) (17). Pour toutes ces comparaisons, aucune différence significative n'a été constatée entre les résultats obtenus chez les patients diabé-

tiques et les personnes non diabétiques, ce qui témoigne d'un même profil d'efficacité et de sécurité dans les deux sous-groupes.

ANALYSE RÉCENTE DE L'ÉTUDE ENGAGE-AF-TIMI AVEC L'ÉDOXABAN

L'édoxaban (Lixiana®) est indiqué dans la thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) suite à l'étude Hokusai-VTE, déjà commentée dans la revue (19), et dans la FANV suite à l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (20). La posologie est identique dans toutes ces indications, à savoir une administration de 60 mg/jour. Trois critères nécessitent une réduction de dose à une fois 30 mg/jour : clairance de créatinine 15-50 ml/min; poids ≤ 60 kg; utilisation concomitante de médicaments inhibant fortement la P-glycoprotéine (dronédarone, érythromycine, kétoconazole ou ciclosporine).

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (20) a été réalisée chez 21.105 patients avec FANV et un score CHADS₂ ≥ 2, avec une sous-analyse pré-définie chez 7.624 patients diabétiques (18). Il s'agit donc de la plus grande étude réalisée avec un AOD dans la FANV, avec également le plus long suivi (2,8 ans). De plus, dans la com-

Tableau II. Résultats des quatre études ayant comparé un anticoagulant oral direct (AOD) avec la warfarine, avec une analyse pré-spécifiée chez les patients diabétiques comparée aux sujets non diabétiques.

| | | RE-LY (14) | ROCKET-AF (15) | ARISTOTLE (16) | ENGAGE AF-TIMI 48 (18) |
|--|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|
| AOD | | Dabigatran | Rivaroxaban | Apixaban | Edoxaban |
| Dose | | 150/110 mg 2x/j | 20 mg 1x/j | 5 mg 2x/j | 60/30 mg 1x/j |
| Durée médiane (années) | | 2,0 | 1,9 | 1,8 | 2,8 |
| Nombre de patients (n) | | 18.113 | 14.264 | 18.201 | 21.105 |
| CHADS ₂ moyen | | 2,1 | 3,5 | 2,1 | 2,8 |
| INR dans la cible 2-3 (%) | | 64 | 58 | 62 | 68 |
| Patients diabétiques (%) | | 23 | 40 | 25 | 36 |
| n AOD/n warfarine | | 1.402/1.410 | 2.878/2.817 | 2.284/2.263 | 2.559/2.521 |
| Patients non diabétiques | | 4.674/4.612 | 4.253/4.316 | 6.836/6.818 | 4.453/4.492 |
| HR Embolies cérébrale ou systémique | Diabétiques | 0,63 (0,43-0,93) | 0,82 (0,62-1,07) | 0,75 (0,54-1,06) | 0,91 (0,69-1,19) |
| | Non diabétiques | 0,67 (0,52-0,87) | 0,92 (0,75-1,12) | 0,81 (0,66-1,00) | 0,85 (0,71-1,03) |
| HR Hémorragie cérébrale | Diabétiques | 0,59 (0,30-1,17) | 0,60 (0,35-1,01) | 0,50 (0,26-0,96) | 0,40 (0,23-0,69) |
| | Non diabétiques | 0,36 (0,23-0,87) | 0,70 (0,45-1,08) | 0,41 (0,28-0,59) | 0,50 (0,35-0,73) |
| HR Hémorragies majeures | Diabétiques | 1,14 (0,89-1,45) | 0,96 (0,78-1,18) | 0,97 (0,77-1,26) | 0,79 (0,65-0,96) |
| | Non diabétiques | 0,87 (0,74-1,02) | 1,08 (0,90-1,29) | 0,62 (0,52-0,73) | 0,81 (0,69-0,96) |
| AOD : anticoagulant oral direct. HR : hasard ratio AOC versus warfarine. CHADS ₂ : score basé sur 4 items: C : insuffisance cardiaque; H : hypertension artérielle; A : âge > 75 ans; D : diabète; S : antécédent de «stroke» (AVC ou AIT). INR : International Normalized ratio. | | | | | |

paraison avec la warfarine, il est intéressant de noter que le temps passé dans la cible d'un INR entre 2 et 3 a été le plus élevé sous agent anti-vitamine K dans cette étude, en comparaison avec les études précédentes réalisées avec les trois autres AODs (**Tableau II**), par ailleurs non différent chez les patients diabétiques (68,6 %) ou non diabétiques (68,4 %).

D'une façon générale, les patients diabétiques étaient plus jeunes (70 *versus* 73 ans), mais avaient un indice de masse corporelle (30,4 *versus* 27,8 kg/m²) et un score CHADS₂ moyen (4,6 *versus* 4,2) plus élevés que les sujets non diabétiques. Après ajustements multivariés, les patients diabétiques avec FANV ont une incidence, légèrement mais non significativement, plus élevée d'embolies cérébrales et systémiques en comparaison avec les sujets non diabétiques (HR ajusté 1,08; 0,94-1,24; p = 0,28). Par contre, le risque de saignements majeurs était significativement augmenté chez les personnes diabétiques (HR ajusté 1,28; 1,14-1,44; p < 0,001), une observation qui avait déjà été faite dans les études RE-LY (14) et ROCKET-AF (15). L'analyse spécifique chez les patients diabétiques traités par insuline (1.270 patients dans ENGAGE AF-TIMI 48) montre aussi un risque de saignements et de mortalité plus élevé chez les patients traités par insuline par rapport aux patients diabétiques non traités par insuline. L'insuline, ici, ne constitue pas un facteur de risque, mais un simple marqueur de risque, ciblant des patients avec un DT2 plus avancé. Il est intéressant de noter que les effets du traitement par édoxaban (*versus* warfarine) n'ont pas été modifiés par la présence du diabète (p > 0,05 pour toutes les interactions étudiées). Ceci est en accord avec les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui ne montraient aucun effet du diabète sur le profil et l'action de l'édoxaban dans cette étude. Il n'y avait pas non plus de différence en ce qui concerne les profils d'efficacité et de sécurité de l'édoxaban que les patients diabétiques soient traités ou non par insuline.

Cette étude ENGAGE AF-TIMI 48 a permis une adaptation dynamique de la posologie d'édoxaban, si nécessaire (voir critères rappelés ci-avant, **Tableau I**), en fonction de l'évolution des caractéristiques des patients dans le déroulement de l'étude, de façon à pouvoir comparer les observations de l'essai clinique à la situation réelle de la pratique clinique. Lors de la randomisation, 25,4 % des patients ont reçu une dose réduite de 30 mg au lieu de 60 mg suite à leur profil de départ. Ensuite, en cours d'étude, la dose d'édoxaban a été réduite chez 7,1 % des patients et augmentée chez 1,2 % des patients.

Dans la population diabétique, 19,6 % des patients ont reçu une dose réduite de 30 mg 1x/jour. En analysant les sous-groupes avec les deux posologies différentes, il apparaît que le profil d'efficacité non inférieure et de sécurité supérieure est démontré par rapport à la warfarine, que ce soit avec la dose de 30 mg ou de 60 mg une fois par jour, sans différence significative entre les patients diabétiques et les personnes non diabétiques. Le HR pour les embolies cérébrales et systémiques chez les patients ayant reçu la plus forte dose d'édoxaban (60 mg une fois par jour) en comparaison avec la warfarine a été de 0,93 et 0,84, respectivement, chez les patients diabétiques et non diabétiques (p d'interaction entre les deux sous-groupes = 0,53, non significatif). Par ailleurs, cette même dose d'édoxaban, en comparaison avec la warfarine, a réduit les saignements majeurs (- 19 % chez les diabétiques *versus* - 21 % chez les sujets non diabétiques) et les décès cardiovasculaires (- 7 % *versus* - 17 %, respectivement), indépendamment de la présence ou non d'un diabète (p d'interactions entre les deux sous-groupes = 0,81 and 0,33, respectivement). Il en est de même pour les saignements intracrâniens (- 60 % chez les diabétiques *versus* - 50 % chez les non-diabétiques) (21). Si l'on compare les résultats de l'essai ENGAGE AF-TIMI 48 (18) avec ceux des trois autres études RE-LY (14), ROCKET-HF (15) et ARISTOTLE (16) (**Tableau II**), l'édoxaban est le seul AOD à avoir démontré une réduction statistiquement significative du risque de saignements majeurs chez les patients avec FANV et diabète, en comparaison avec la warfarine. Enfin, dans l'étude ARISTOTLE, une réduction du risque de saignements majeurs avec l'apixaban par rapport à la warfarine a été observée chez les patients non diabétiques, mais pas chez les patients diabétiques (valeur P d'interaction entre les deux sous-groupes de patients = 0,003) (16). Semblable interaction statistiquement significative entre les patients avec et sans diabète n'a pas été démontrée avec dabigatran, rivaroxaban et édoxaban, Les raisons susceptibles d'expliquer cette différence entre l'apixaban et les autres AODs n'apparaissent pas clairement.

CONCLUSION

Les études analysant l'efficacité et la sécurité des AODs par rapport à celles de la warfarine chez les personnes présentant une FANV, avec une sous-analyse pré-spécifiée comparant les patients diabétiques *versus* les sujets non diabétiques, montrent que :

- le risque d'événements emboliques, mais aussi de saignements, est plus élevé chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques;

- les profils d'efficacité des AODs pour réduire les événements d'embolies cérébrales et systémiques sont maintenus chez les patients diabétiques, sans différence significative par rapport à la warfarine;

- les AODs réduisent les hémorragies cérébrales par comparaison avec la warfarine, pour une efficacité comparable;

- seul l'édoxaban a montré une diminution significative du risque de saignements majeurs par rapport à la warfarine chez les patients diabétiques dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48;

- le maintien des profils d'efficacité et de sécurité de l'édoxaban est confirmé chez les patients diabétiques, traités ou non par insuline;

- la facilité d'utilisation des AODs par rapport aux médicaments anti-vitamine K (interactions médicamenteuses, interactions alimentaires, contrôle difficile de l'INR), représente un avantage incontestable en pratique clinique.

BIBLIOGRAPHIE

- Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;**108**: 56-62.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation : a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546-54.
- Pegnyemb M, Lancellotti P. Mise à jour des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie : au sujet de la fibrillation auriculaire. *Rev Med Liege* 2020;**75**:706-10.
- Peters P, Defraigne JO, Gothot A. Anticoagulants oraux : nouveaux horizons. *Rev Med Liege* 2012;**67**: 37-44.
- Sprynger M, Lancellotti P. Anticoagulants oraux directs. Avancée thérapeutique de la décennie. *Rev Med Liege* 2020;**75**:310-5.
- Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, et al. Association of diabetes and glycated hemoglobin with the risk of intracerebral hemorrhage : a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2019;**42**:682-8.
- Melon P, Garweg C, Lancellotti P, et al. Adhésion aux règles du traitement anti-thrombotique dans la fibrillation auriculaire. *Rev Med Liege* 2010;**65**:299-303.
- Scheen AJ. Rivaroxaban (Xarelto®) : nouvel anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif du facteur Xa. *Rev Med Liege* 2009;**64**:538-43.
- Lancellotti P, Scheen AJ. Dabigatran étexilate (Pradaxa®) : anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif de la thrombine. *Rev Med Liege* 2010;**65**:588-92.
- Scheen AJ, Lancellotti P. Edoxaban (Lixiana®) : nouvel anticoagulant oral pour le traitement et la prévention secondaire des maladies thromboemboliques. *Rev Med Liege* 2016;**71**:517-24.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation : executive summary. *Eur Heart J* 2017;**38**:2137-49.
- Van Mieghem W, Lancellotti P. CHADS2 risk score and rate of stroke or systemic embolism and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Acta Cardiol* 2017;**72**:390-6.
- Melon P, Lancellotti P. Recommandations Européennes 2010 pour le traitement anti-thrombotique de la fibrillation auriculaire : nouveaux scores pour l'évaluation des risques d'accident vasculaire cérébral et de saignement. *Rev Med Liege* 2010;**65**:580-2.
- Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol* 2015;**196**:127-31.
- Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation : the Rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa Inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF Trial). *Am Heart J* 2015;**170**:675-82.
- Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban : results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;**1**:86-94.
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, et al. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation : a study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;**33**:e2876.
- Plitt A, Ruff CT, Goudev A, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with diabetes mellitus in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2020;**304**:185-91.
- Sprynger M. L'étude clinique du mois. Hokusai-VTE : edoxaban versus warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique. *Rev Med Liege* 2013;**68**:548-51.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093-104.
- Plitt A, Zelniker TA, Park JG, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with NOACs: Meta-analysis of 8 outcomes in 58,634 patients across 4 randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020 Oct 16;pvaa120. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa120.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen @chuliege.be