



HAL
open science

Étude observationnelle, du rapport bénéfice-risque des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (AOD), en comparaison aux anti-vitamines K (AVK), au sein d'une population arcachonnaise

Jean-Philippe Gironce

► **To cite this version:**

Jean-Philippe Gironce. Étude observationnelle, du rapport bénéfice-risque des anticoagulants oraux directs dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (AOD), en comparaison aux anti-vitamines K (AVK), au sein d'une population arcachonnaise. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01238406

HAL Id: dumas-01238406

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01238406>

Submitted on 4 Dec 2015

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.

Université Bordeaux 2
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°149

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITÉ MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement par

Jean – Philippe GIRONCE

Né le 08 mai 1983

Le 28 octobre 2015

**ETUDE OBSERVATIONNELLE, DU RAPPORT BÉNÉFICE-
RISQUE DES ANTI – COAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD)
UTILISES DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE NON
VALVULAIRE EN COMPARAISON AVEC LES ANTI-
VITAMINES K (AVK), AU SEIN D'UNE POPULATION
ARCACHONNAISE**

Directeur de thèse
Dr Jocelyn ROURE

Rapporteur de thèse
Pr Igor SIBON

Jury

M. le Professeur Pierre BORDACHAR.....Président

M. le Professeur Jean – Louis DEMEAUX.....Juge

M. le Professeur Jean – Philippe JOSEPH.....Juge

M. le Docteur Paul-Louis VERVUEREN.....Juge

M. le Docteur Jocelyn ROUREMembre invité

A mon père,

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Bordachar,

Professeur des universités,
Praticien hospitalier,
Cardiologie et maladies vasculaires,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous prie de recevoir toute ma considération.

A Monsieur le Professeur Jean – Louis Demeaux,

Professeur des universités,
Docteur en Médecine,
Médecine Générale,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail.
Je souhaite vous adresser mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean – Philippe Joseph,

Professeur des universités,
Docteur en médecine,
Médecine Générale

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.
Recevez toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Paul – Louis Vervueren,

Docteur en Médecine,
Chef de clinique,
Cardiologie et maladies vasculaires,

Je te remercie d’être présent dans ce jury pour cette étape dans ma vie professionnelle. Je te remercie pour la bienveillance que tu m’as accordée lors de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jocelyn Roure,

Docteur en Médecine,
Praticien Hospitalier,
Cardiologie et maladies vasculaires,

Je te remercie de m’avoir proposé ce sujet de thèse et de m’avoir accompagné tout au long de mon travail.

Je suis heureux de t’avoir rencontré au cours de ma formation et de tout ce que tu as pu m’apprendre.

A ma mère, qui depuis tout petit, m'a soutenu, m'a encouragé dans mes études en me faisant, dans un premier temps, réciter mes leçons puis par la suite en me préparant de bons petits repas (ce qui m'a valu des railleries de la part de mes amis !!!). Tu me permets, aujourd'hui, de réaliser mon rêve d'enfant de devenir médecin généraliste. MERCI MAMAN.

A Marina, notre histoire a débuté grâce à un timing parfait. Tu es celle qui me soutient, m'encourage, apaise mes doutes. Tu as envahi ma vie (en particulier mon dressing) pour mon plus grand bonheur. Il nous reste, je l'espère et le veux, de nombreuses aventures à vivre...

A ma sœur, Laetitia, qui quand j'étais petit avait toujours son petit frère dans les « pattes » mais qui a toujours su être présente pour moi. « Ca y est je suis grand, je vais devenir Docteur. »
A David, son mari et Margaux, leur fille, pour tout le bonheur que vous apportez dans la famille.

A ma marraine, Jeanine, pour m'avoir accueilli pendant 1 an lors de mon internat et de m'avoir chouchouté avec mon petit déjeuner le matin et mon jus d'orange pressée quand je rentrais de stage.

A Marc et Odette, pour m'avoir permis de m'aérer la tête avec de longues sorties en vélo dans le Béarn.

A mes cousins, Franck et David, merci de m'avoir fait découvrir Bordeaux, ce qui motivera mon choix d'y poursuivre mes études.

A Claude et Henri, dont le déjeuner du dimanche, avec un bon cassoulet de Castelnaudary, est devenu un incontournable dans la famille.

A François, parce que notre amitié a débuté sur les bancs du collège, n'a cessé de grandir par la suite mais a été définitivement scellée lors de notre arrivée à la faculté avec pour socle une chanson « Walk on the wild side » de Lou Reed. Je suis heureux de te compter parmi mes proches.

A Théo, il faudrait que j'écrive une nouvelle thèse (« et je n'en ai pas envie, tu m'excuses ») pour expliquer l'importance de ton amitié. On se retrouve sur de nombreux traits de caractère ce qui fait de notre amitié quelque chose de particulier pour moi. Merci d'avoir toujours été présent pour moi.

A Benoit, notre rencontre s'est faite au lycée mais notre amitié s'est construite lors de nos études de médecine. Ta rigueur, ton acharnement au travail mais également ta tendresse que peu connaissent (« ne pleure pas ») sont des exemples pour moi. Tu as toujours su être présent pour moi et j'espère que notre amitié continuera pour longtemps.

A Paul- Louis, parce qu'on s'est rencontré lors des résultats de 1^{ère} année et que par la suite on a vécu nos années de médecine, ensemble, dans notre résidence « rue Mage ». Tu n'as pas besoin de beaucoup parler pour exprimer les choses mais sache que notre amitié compte beaucoup pour moi.

A Julia et Mathieu, parce que votre couple est juste parfait et que je suis fier de vous compter parmi mes plus proches amis.

A mes colocos d'Agen, Hélène, Anne – Sophie, Vanessa et Guillaume, avec qui on a fait nos premiers pas dans la vie d'interne et ce n'était pas facile tous les jours mais on a toujours su rester soudés.

A Heidi, dit « shak », car même si tu es toujours par monts et par vaux, ton amitié est importante pour moi.

A la troupe des Génies, pour m'avoir accueilli à Bordeaux et m'avoir fait découvrir toutes les beautés de cette ville. On ne gagnera probablement jamais l'hippofoot ou les medigames mais j'ai gagné de vrais amis.

A tous les gens que j'ai oublié, Toulousains et Bordelais, qui m'ont aidé dans mon parcours professionnel et personnel.

TABLE DES MATIERES

I-	INTRODUCTION	11
II-	EPIDEMIOLOGIE ET CLASSIFICATION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....	12
	A. EPIDEMIOLOGIE	12
	B. CLASSIFICATION	12
	C. COMPLICATIONS	13
	1. Décès	13
	2. Les accidents thrombo – emboliques	13
	3. L’insuffisance cardiaque aiguë	14
	D. PREVENTION THROMBO – EMBOLIQUE	15
	1. Les options de traitement	15
	2. Les facteurs de risque thrombo – emboliques	18
	3. Les recommandations thérapeutiques	19
	4. Le score de CHADS2 et le score de CHA2DS2 – Vasc	20
	5. Le score d’HEMORR2HAGES et le score d’HASBLED ...	23

III- LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS	24
A. RAPPEL SUR L'HEMOSTASE	24
B. LES ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE	25
1. Introduction	25
2. Les anti – vitamines K	25
3. La surveillance	28
4. Les complications des anticoagulants conventionnels	28
5. Les « + » des anticoagulants conventionnels	29
6. Les « - » des anticoagulants conventionnels	31
C. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS	33
1. Introduction	33
2. Les molécules	35
3. La surveillance	40
4. Les « + » des anticoagulants oraux directs	41
5. Les « - » des anticoagulants oraux directs	42

IV-	PRESENTATION DE L'ETUDE	44
A.	Objectifs de l'évaluation	44
1.	Objectif principal	44
2.	Objectif secondaire	44
B.	Matériels et méthodes	44
1.	Population de l'étude et critères d'exclusion	44
2.	Critères de jugement	46
3.	Analyse de données et méthode statistique	47
C.	Résultats	48
1.	Caractéristiques de la population étudiée	48
2.	Le suivi des patients	52
3.	Survenue d'accidents ischémiques	56
4.	Survenue d'accidents hémorragiques	60
D.	Discussion	68
V-	CONCLUSION	74
VI-	BIBLIOGRAPHIE	76

ABBREVIATIONS

AINS : anti – inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

AOD : Anticoagulant oral direct

AIT : accident ischémique transitoire

ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti – vitamine K

BB : beta – bloquant

CHADS2 : recent Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 ans, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack

DNID : diabète non insulino - dépendant

FA : fibrillation auriculaire

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HEMORR2HAGES : Hepatic or renal failre, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, HTA, Anemia, Genetic facteurs, Excessive fail risk an history of stroke

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HDL : High Density lipoproteins

HNF : héparine non fractionnée

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

INR : international normalized ratio

IPP : inhibiteur de la pompe a protons

LDL : Low Density Lipoproteins

NYHA : New York Heart Association

OR : odds ratio

TCA : temps de céphaline activé

TP : taux de prothrombine

I. INTRODUCTION

Pendant de nombreuses années, les anti - vitamines K (AVK), seules thérapeutiques orales, étaient les anticoagulants conventionnels dans la prévention des évènements thrombo – emboliques (les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques), chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) avec facteurs de risque.

L'efficacité de ces AVK étaient indéniables, mais leurs effets indésirables hémorragiques et leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires ainsi que la nécessité de leur surveillance étroite par la mesure de l'International Normalized Ratio (INR) ont suscité le développement de nouveaux médicaments issus de la synthèse chimique et dirigés vers une cible spécifique.

Il s'agissait de développer « un anticoagulant idéal » plus sûr, plus efficace, moins contraignant dans sa surveillance et avec moins d'effets indésirables, notamment hémorragiques.

Le dabigatran, inhibiteur direct de la thrombine, le rivaroxaban, inhibiteur direct du facteur Xa sont les 2 nouveaux anticoagulants directs que nous étudierons dans notre étude. L'apixaban, autre inhibiteur direct du facteur Xa n'avait pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché au lancement de notre étude.

Lors de leur commercialisation, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé a mis en évidence que ces nouveaux anticoagulants n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK, avec un risque hémorragique similaire. Cette alternative thérapeutique pose également le problème de l'absence de test de coagulation de routine et d'antidote.

Notre étude a pour but d'évaluer l'efficacité de ces nouvelles alternatives anticoagulants en comparaison avec les anticoagulants conventionnels au sein de la population arcachonnaise, majoritairement âgée (Arcachon est la deuxième ville avec la population la plus âgée de France) dans la prévention des accidents thrombo – emboliques secondaires à la fibrillation auriculaire non valvulaire ainsi que d'évaluer la tolérance de ces thérapeutiques. Nous étudierons les risques hémorragiques dans cette population souvent vulnérable car polypathologique et polymédicamentée.

II. EPIDEMIOLOGIE ET CLASSIFICATION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE

A. EPIDEMIOLOGIE

La fibrillation auriculaire est la plus fréquente des tachycardies, touchant 1 à 2% de la population. (1–4). Sa prévalence augmente avec l'âge (rare chez le sujet jeune 0,1%, 5% chez le sujet de plus de 65 ans et 9% chez le sujet de 80 ans) (1,5,6).

Cette prévalence plus importante dans les âges avancés est en réalité due à l'augmentation des cardiopathies associées dans cette population, qui favorisent le risque de fibrillation auriculaire.

Plus de 2,3 millions d'Américains seraient concernés par ce trouble du rythme avec deux raisons principales à cette incidence : un vieillissement de la population et un meilleur dépistage. (7,8). Chez les Européens, on dénombrerait plus de 4,5 millions de personnes souffrant de fibrillation auriculaire et cette prévalence a doublé au cours des 50 dernières années. (2).

B. CLASSIFICATION

La fibrillation auriculaire est une tachycardie supraventriculaire caractérisée par une activité auriculaire rapide et désorganisée qui entraîne une perte de la systole auriculaire mécanique et un risque thrombo – embolique. Cette hyperactivité est accompagnée d'une propagation irrégulière au ventricule dont la fréquence dépend des capacités de conduction du noeud auriculo – ventriculaire.

La fibrillation auriculaire présente différentes formes selon sa présentation et sa durée (9–11)(12):

- PAROXYSTIQUE RECIDIVANTE : arrêt spontané en moins de sept jours, généralement en 48 heures, avec des récives entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal
- PERSISTANTE RECURRENTE : arythmie complète par fibrillation auriculaire de plus de 7 jours ou qui nécessite une cardioversion (soit par choc électrique externe soit par voie chimique), avec des récurrences, entrecoupées d'épisodes en rythme sinusal
- PERMANENTE (cardioversion inefficace ou non envisagée)

Il est constaté une augmentation importante des formes persistantes et récurrentes(13).

Il existe des formes de passages entre les différents types de fibrillation auriculaire puisque 18% des patients vus pour une fibrillation auriculaire paroxystique sont en fibrillation auriculaire permanente dans 4 ans. Mais ce la n'est pas en soi une réalité car 69% des patients avec une fibrillation paroxystique ne passeront jamais en fibrillation auriculaire persistante ou permanente (14,15).

C. COMPLICATIONS

La fibrillation auriculaire correspond à une désorganisation de l'activité auriculaire entraînant un risque thrombo – embolique qui s'aggrave avec l'âge et une conduction souvent rapide aux ventricules entraînant un risque d'insuffisance cardiaque.

Ces complications secondaires à l'arythmie sont également un mode de révélation de cette dernière.

La fibrillation auriculaire est responsable d'une morbi – mortalité importante (13) (16).

1. Le décès

La mortalité secondaire à une fibrillation auriculaire est multipliée par 2 comparativement à une population non atteinte de fibrillation auriculaire. (17).

2. Les accidents thrombo – emboliques

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la principale complication de la fibrillation auriculaire (18).

Le risque d'accident vasculaire secondaire à une fibrillation auriculaire est multiplié par 5,6 en l'absence de cardiopathie et par 17,5 en présence d'une valvulopathie.

La fibrillation auriculaire explique plus de la moitié des accidents vasculaires cérébraux sans pour autant qu'il existe une atteinte des gros vaisseaux ou des vaisseaux intra – crâniens(19).

La mortalité est multipliée par 2 par rapport à des AVC non secondaires à une fibrillation auriculaire et les séquelles sont plus importantes (20).

3. L'insuffisance cardiaque aiguë

On distingue deux situations :

- l'insuffisance cardiaque peut survenir chez un sujet n'ayant pas de cardiopathie sous-jacente et chez qui la tachy – arythmie est apparue rapidement et dure depuis plusieurs jours ; on parle alors de cardiopathie rythmique (21).
- l'insuffisance cardiaque peut survenir chez un sujet avec une cardiopathie et l'apparition de la fibrillation auriculaire entraîne une aggravation ou une poussée d'insuffisance cardiaque (22).

D.PREVENTION THROMBO – EMBOLIQUE

La prévention thrombo – embolique est un élément déterminant dans la prise en charge d'une fibrillation auriculaire car elle permet à elle seul de réduire la surmortalité (23).

1. Les options de traitements

a. L'aspirine

L'aspirine à la dose de 75 mg à 325 mg permet une réduction des AVC de 22% comparée au placebo (11).

Le risque absolu d'AVC est diminué de 1,5 % par an en prévention primaire et 2,5 % par an en prévention secondaire. La posologie recommandée est de 75 à 325 mg par jour (24).

b. L'association aspirine – clopidogrel

L'association aspirine et clopidogrel n'est pas recommandée.

En 2006, l'étude ACTIVE W (25) comparait l'efficacité de l'association aspirine – clopidogrel versus AVK dans la prévention thrombo – embolique chez des patients avec une fibrillation auriculaire. Mais l'étude fut interrompue prématurément en raison de la nette supériorité des AVK (réduction du risque annuel des AVC de 40% pour un risque hémorragique identique).

En 2009, l'étude ACTIVE A (26) comparait l'efficacité de l'association aspirine – clopidogrel versus aspirine seule chez des patients avec une fibrillation auriculaire mais ne relevant pas d'un traitement par AVK. Cette association permet une réduction de 28% des AVC comparativement à l'aspirine seule. En contre partie il existe une augmentation des hémorragies majeures (2% versus 1,3% par an soit un risque identique aux AVK).

c. Les anti – vitamines K

En 1999, lors d'une méta – analyse, il est mis en évidence qu'une anticoagulation par anti vitamine K permet une réduction du risque relatif des AVC de 62% versus placebo. Le risque absolu d'AVC est diminué de 2,7% par an en prévention primaire et de 8,4% par an en prévention secondaire. Et on observe une diminution de la mortalité de 26%. (24)

Les AVK sont plus efficaces que l'aspirine en diminuant le risque relatif d'AVC de 36%.

En 2002, lors d'une autre méta – analyse on retrouve des résultats proches avec une incidence des AVC sous AVK moindre que sous aspirine (2,4 vs 4,5 pour 100 patients par an). (27)

En 2007, l'étude BAFTA (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) compare l'efficacité des AVK vs aspirine chez les personnes de plus de 75 ans en ACFA. Les AVK diminuent le risque relatif d'AVC de 48 % (28).

Ce type de traitement nécessite des contrôles biologiques réguliers pour s'assurer du contrôle adéquat de l'International Normalized Ratio (INR) à l'intérieur de la fenêtre thérapeutique (INR entre 2 – 3).

d. Les anticoagulants directs

De nouveaux anticoagulants ont été récemment étudiés pour la prévention thrombo – embolique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Ces nouveaux anticoagulants agissent soit en inhibant directement la thrombine (dabigatran) soit en antagonisant le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban).

Un des avantages majeur de ces molécules et qu'elles ne nécessitent pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante. En revanche, il n'existe pas d'antidote pour renverser leur effet anticoagulant.

Pour démontrer l'efficacité de ces nouvelles molécules anticoagulantes, les études RELY (29) (pour le dabigatran) et ROCKET – AF (30) (pour le rivaroxaban) ont été menées en les comparant à la warfarine dans la prophylaxie des AVC et des embolies systémiques chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Dans l'étude RELY, il a été mis en évidence que le dabigatran à la dose de 220 mg est non inférieur à la warfarine en prévention des maladies thrombo – emboliques systémiques et qu'à la dose de 300 mg il est non seulement non inférieur à la warfarine mais significativement supérieur (incidence d'AVC ou d'embolie systémique de 1,11% pour le dabigatran versus 1,69% pour la warfarine).

Dans cette même étude, il a été mis en évidence que la fréquence des accidents hémorragiques majeurs était moindre avec le dabigatran à la dose de 220 mg (2,7% d'accidents hémorragiques pour le dabigatran versus 3,1% pour la warfarine) et qu'elle était équivalente pour le dabigatran à la dose de 300 mg (3,1% pour le dabigatran versus 3,4% pour la warfarine).

Dans l'étude ROCKET – AF, il a été émis en évidence que le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine dans la prévention des maladies thrombo – emboliques systémiques (1,7% d'AVC et embolies systémiques pour le groupe rivaroxaban versus 2,2% pour le groupe warfarine). En ce qui concerne la fréquence des hémorragies majeures, il a été mis en évidence une équivalence entre les 2 groupes (14,91% pour le groupe rivaroxaban versus 14,52% pour le groupe warfarine).

2. les facteurs de risques thrombo – emboliques (11,31)

Il a été identifié plusieurs facteurs de risque thromboemboliques :

- facteurs peu validés :
 - sexe féminin
 - âge compris entre 65 et 74 ans
 - coronaropathie
 - thyrotoxicose

- facteurs de risque modérés :
 - âge supérieur ou égal à 75 ans
 - hypertension artérielle
 - insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche modérée à sévère (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35%)
 - diabète
 - critères échographiques par échographie trans – oesophagienne : présence d'un thrombus dans l'oreillette gauche, plaques d'athérome visibles dans l'aorte, écho – contraste spontané, diminution des vitesses sanguines

- facteurs de risque élevés :
 - antécédent thrombo – embolique (AVC , AIT ou embolie systémique)
 - valvulopathie, prothèse valvulaire mécanique

3. Les recommandations thérapeutiques

A la découverte d'une fibrillation auriculaire, il faut évaluer rapidement le risque thrombo – embolique afin de déterminer si une anticoagulation et/ou une anti – agrégation s'avère nécessaire (11).

- Si FA valvulaire, le risque est élevé et les AVK sont recommandés avec un INR cible entre 2,5 et 3,5
- Si présence d'un facteur de risque élevé ou d'au moins 2 facteurs de risque modéré, les AVK sont recommandés avec un INR cible entre 2 et 3
- Si présence d'un facteur de risque modéré ou d'au moins un facteur de risque peu validé, les AVK tout comme l'aspirine peuvent être prescrits selon une évaluation du bénéfice/risque de chacune des thérapeutiques
- Si FA isolée sans aucun facteur de risque cardio – embolique , aucune thérapeutique anti – thrombotique n'est recommandée

4. le score de CHADS2 et le score de CHA2DS2VASc (11,32–35)(36)

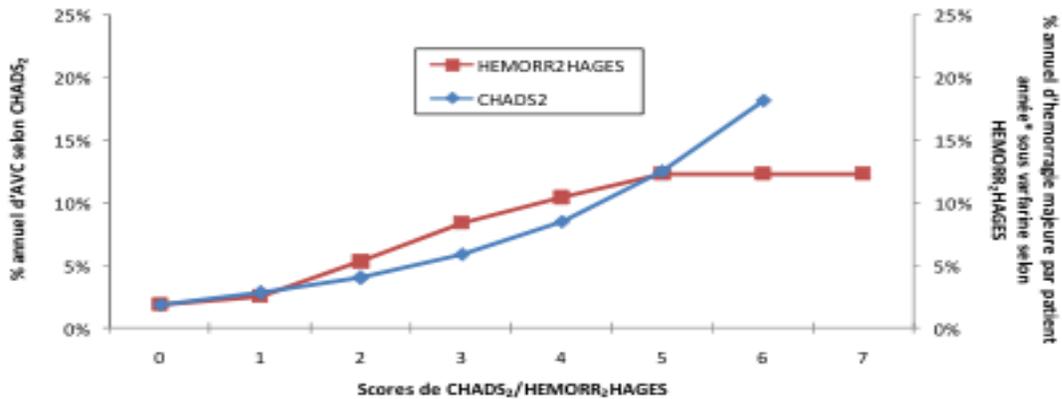
Le score de CHADS2 (recent Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 years, Diabetes mellitus, prior Stroke or transient ischemic attack) est un score simple pour faciliter la décision de mise en place d'une thérapeutique anti – thrombotique chez le patient présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Ce score évalue le risque d'AVC chez les patients de plus de 65 ans en fibrillation auriculaire non valvulaire.

Il existe une relation entre le score de CHADS2 et le risque d'AVC.

Stratification du risque d'AVC : le score CHADS₂			
Facteur de risque	Score	Score CHADS₂	Risque annuel d'AVC
Nil	0	0	1,9 %
C (<i>Congestive Heart Failure</i>)	1	1	2,8 %
H (Hypertension)	1	2	4 %
A (Âge > 75 ans)	1	3	5,9 %
D (Diabète)	1	4	8,5 %
S ₂ (AVC ou ICT)	2	5	12,5 %
		6	18,2 %

GRAPHIQUE 1 : Comparaison des risques annuels d'AVC selon CHADS₂ et d'hémorragie selon HEMORR₂HAGES



*Patient-année = nombre de patients inclus dans l'étude de Gage multiplié par le nombre d'années de suivi¹⁹.

- Si le score de CHADS₂ = 0 , il est recommandé l'abstention thérapeutique ou bien la prescription d'aspirine
- Si le score de CHADS₂ = 1, on a le choix entre les AVK et l'aspirine mais on privilégiera les AVK du fait de leur efficacité supérieure
- Si le score de CHADS₂ > 2, les AVK sont recommandés en l'absence de contre – indication

Le score CHADS₂ devrait être réévalué périodiquement puisqu'un patient initialement considéré à bas risque thromboembolique peut voir son risque croître s'il développe de nouvelles comorbidités.

A noter, qu'il existe une variante plus sensible, le CHA2DS2 – VASc.

Facteurs de risque	Poids	Score	RR (%/an)
C Ins. cardiaque/dysfonctionVG	1	0	0
H HTA	1	1	1,3
A Âge > 75 ans	2	2	2,2
D Diabète	1	3	3,2
S AVC/AIT/Evt embolique	2	4	4
V Pathologie vasculaire	1	5	6,7
A Âge 65-74 ans	1	6	9,8
Sc Sexe féminin (<i>sex category</i>)	1	7	9,6
		8-9	15,2

FIGURE : valeur prédictive du score de CHA2DS2 - VASc

5. le score d'HEMORR2HAGES et le score d'HASBLED (37)

Dans l'instauration d'un traitement anti – thrombotique en cas de fibrillation auriculaire, il est important de prendre en compte le facteur de risque majeur de ces thérapeutiques que sont les hémorragies.

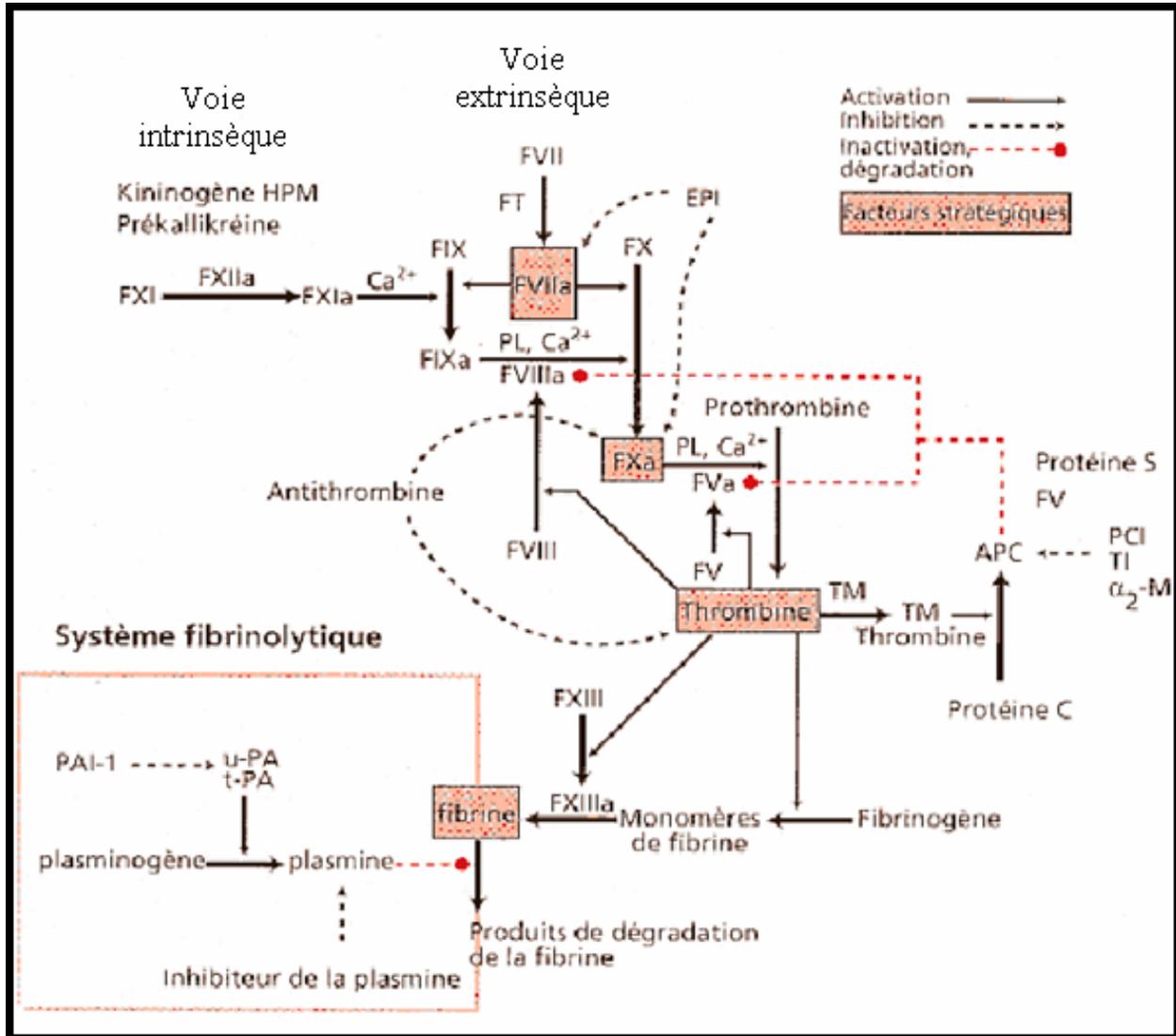
Tout comme il existe le score de CHADS2, il existe un score qui permet d'évaluer le risque d'hémorragie majeure chez les patients de plus de 65 ans en fibrillation auriculaire et anticoagulés en fonction de leur facteurs de risque – score HEMORR2HAGES (Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, HTA, Anemia, Genetic facteirs, Excessive fail risk an history of stroke).

Le score d'HASBLED permet d'estimer le risque hémorragique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale. Il permet d'aider à la décision de la mise en place d'un traitement anticoagulant ou non.

Caractéristiques cliniques	Points
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > à 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	Maximum 9 points

III- LES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS

A- RAPPEL SUR L'HEMOSTASE



➔ LA THROMBINE et LE FACTEUR Xa sont les deux éléments clés du processus hémostatique par leurs nombreuses actions ce qui en fait une cible d'intérêt dans l'optique d'une stratégie anti - thrombotique

B- LES ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

1- Introduction

Pour prévenir les accidents thrombo – emboliques, il faut débiter rapidement un traitement anticoagulant lors de la découverte d'une fibrillation auriculaire.

Les anticoagulants ont pour objectif d'empêcher la formation d'un caillot de fibrine, en agissant à différents niveaux dans la cascade de la coagulation.

Les HNF, les HBPM et les AVK ont démontré leur efficacité et constituent le traitement de référence dans la prévention des accidents thrombo – emboliques dans la fibrillation auriculaire.

Les AVK sont administrés per os et s'opposent au processus de gammacarboxylation de plusieurs facteurs de la coagulation les rendant ainsi inactifs. La dose nécessaire d'AVK est ajustée pour chaque malade selon les résultats de l'INR (International Normalized Ratio).

2- Les anti – vitamines K

MODE D'ACTION (38) (39)

Les anti - vitamines K sont des produits de synthèse chimique. Il existe deux grandes classes, les coumariniques (APEGMONE®, COUMADINE®, SINTROM®) et les dérivés de l'indanedione (PREVISCAN®, PINDIONE®).

On distingue les AVK à demi – vie courte dont l'effet anticoagulant apparaît en 24-48 heures et les AVK à demi – vie longue dont l'effet anticcoagulant apparaît en 48 – 96 heures. Plus la demie – vie de l'AVK est longue, plus longue est la durée de réversibilité de l'effet anticoagulant à l'arrêt du traitement.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES (39)

La vitamine K intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs de la coagulation (la protéine C et la protéine S).

La vitamine K est d'une part fournie par l'alimentation et d'autre part synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes.

La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase. Seuls les facteurs gammacarboxylés peuvent se lier aux phospholipides des membranes cellulaires et participer ainsi à la formation de thrombine. La vitamine K a également un rôle dans la gammacarboxylation de la protéine C et de la protéine S.

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite (la vitamine K naturelle d'origine alimentaire est sous forme oxydée). Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes : la vitamine K epoxyreductase et la vitamine K reductase.

Plus de 90% des AVK absorbés per os circulent dans le plasma liés à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Lorsque la concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Ceci explique l'effet prolongé des AVK à l'arrêt du traitement et les phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître quand d'autres médicaments déplacent les AVK de l'albumine.

CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

Un traitement par AVK n'est jamais prescrit en première intention mais toujours en relais d'une héparinothérapie initiale. Il faut maintenir la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK, dès le premier jour de traitement, jusqu'à l'obtention de deux INR consécutifs dans la fenêtre thérapeutique souhaitée.

La dose initiale d'AVK est de 1 comprimé par jour le soir, à heure fixe. Cette recommandation est due au fait que le contrôle de l'INR se fait le matin et permet de modifier la dose si nécessaire le soir.

Le premier contrôle a lieu 36 ou 72 heures après la première prise et la dose administrée est ajustée par quart de comprimé selon le résultat de l'INR.

FORME PHARMACEUTIQUE

Médicaments	Demi-vie (h)	Durée d'action (h)	Posologie (mg/j) ⁽¹⁾	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte acénocoumarol (Sintrom®)	8 à 9	48 à 96	2 à 10	1 ou 4
phénindione (Pindione®)	5 à 10	24 à 48	50 à 100	50
Demi-vie longue tiocloमारol (Apegmone®)	24	48 à 72	4 à 8	4
fluindione (Préviscan®)	30	48	5 à 40	20
warfarine (Coumadine®)	35 à 45	96 à 120	2 à 15	2 ou 10

3- La surveillance

Un traitement par AVK se surveille avec le temps de Quick exprimé en INR et non pas en taux de prothrombine. Le temps de quick est sensible à l'abaissement de 3 facteurs vitamine K dépendants (facteur II, VII et X).

L'INR correspond au rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin élevé à la puissance de l'index de sensibilité international (ISI). L'ISI exprime la sensibilité du réactif utilisé : la thromboplastine.

Dans la majorité des indications, l'INR recherché doit être compris entre 2 et 3, en dehors de la présence de prothèses valvulaires mécaniques.

4- Les complications des anticoagulants conventionnels

Les complications principales des traitements conventionnels sont le risque hémorragique qu'elles induisent. Les AVK seraient responsables de plus de 17 000 hospitalisations et près de 4000 morts par an en France.

5- Les « + » des anticoagulants conventionnels

Ils présentent l'avantage d'être administrés par voie orale. Mais leur délai d'action lent requiert un traitement anticoagulant par voie injectable d'action rapide préalable jusqu'à l'obtention de deux INR consécutifs dans l'objectif thérapeutique.

Le contrôle biologique de leur activité anticoagulante par le dosage de l'INR constitue un autre de leurs avantages. De plus, il existe un antidote en cas de surdosage et/ou de saignement,

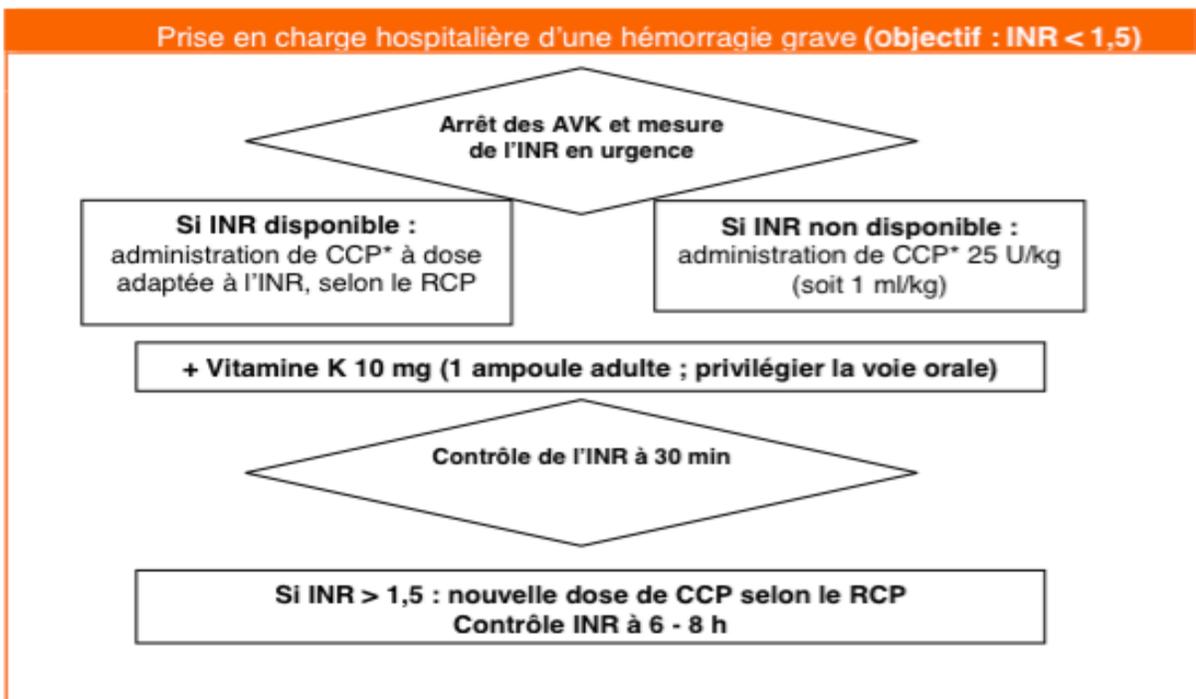
Selon la gravité du surdosage et l'estimation du risque hémorragique, 3 mesures pourront être adoptées :

- suspension transitoire du traitement
- administration de vitamine K
- perfusion d'un concentré de facteurs vitamine K dépendants : PPSB ou Kaskadil ®

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'INR et il est très préoccupant lorsque ce dernier est supérieur à 5.

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
	INR < 4	 <ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Pas de saut de prise ▸ Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Saut d'une prise ▸ Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Arrêt du traitement ▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE SANS SAIGNEMENT



CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE ET DE SAIGNEMENT

6- Les « - » des anticoagulants conventionnels

La fenêtre thérapeutique étroite ainsi que l'extrême variabilité interindividuelle de l'effet anticoagulant nécessitent un monitoring biologique régulier par la mesure de l'INR. (38)

Il existe de nombreuses causes de déséquilibre de l'INR comme les pathologies aiguës, les interactions médicamenteuses et alimentaires. Certains médicaments comme certains aliments potentialisent l'effet des AVK tandis que d'autres diminuent leurs effets.

Ils sont contre – indiqués pendant la grossesse car ils ont un effet tératogène et foeto – toxique. L'allaitement est également une contre – indication (sauf pour la warfarine).

→ L'éducation du patient est le point essentiel lors de la prescription d'un traitement par AVK.

	Médicaments cardiovasculaires	Antibiotiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Neuroleptiques	Médicaments de l'appareil digestif	Divers
Médicaments potentialisants	amiodarone quinidine propranolol propafénone sinvastatine sulfinpirazone fibrates	cotrimoxazole ciprofloxacine érythromycine tétracycline isoniazide métronidazole fluconazole miconazole	aspirine phénylbutazone piroxicam		cimétidine oméprazole	tamoxifène danazol
Médicaments inhibiteurs		rifampicine nafcilline		carbamazépine phénobarbital phénytoïne	sucralfate	vitamine K

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LES AVK

Aliments	Vitamine K (µg)/% g	Aliments	Vitamine K (µg)/% g
Lait entier	1	Viande de lapin	4,5
Côtelette	5,7	Blancs de Poulet	4,5
		Viande de cheval	6,7
Jambon	7,3	Bœuf fumé	7,1
Pain blanc	3,3	Rouget	3,7
Filet de poisson	4	Sole	3,8
Thon frais	10	Thon en boîte	11
Fromage	5	Pommes de terre	4
Semoule	3,8	Pâtes	3,8
Riz	3,8	Maïs	3,8
Pain	3	Huile d'olive	50
Beurre	50	Carottes	10
Champignons	6,4	Asperges	11
Épinards	108	Tomates	18
Laitue	160	Betteraves	4
Brocolis	33	Choux	34
Choux-fleurs	33	Concombres	4
Petits pois	7	Haricots	14
Pommes	4,6	Framboises	12
Oranges	4	Œufs	25

CONTENU EN VITAMINE K DE CERTAINS ALIMENTS

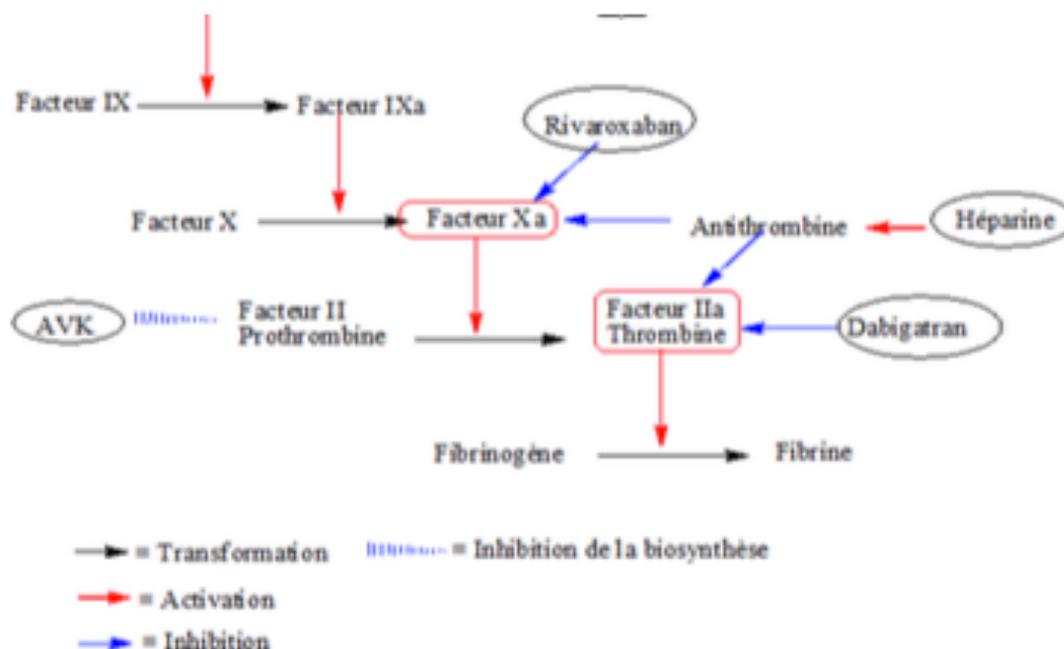
C- LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

1. Introduction

Les anti – vitamines K sont la référence dans la prévention des accidents thrombo – emboliques en cas de fibrillation auriculaire, les anticoagulants oraux directs constituent UNE ALTERNATIVE.

Il existe à ce jour, trois anticoagulants oraux non antivitamine K : le dabigatran (PRADAXA®), le rivaroxaban (XARELTO®), l'apixaban (ELIQUIS®). (NB : nous ne parlerons pas de l'apixaban car ce dernier ne fait pas parti de notre étude).

Les nouveaux anticoagulants se différencient des anticoagulants conventionnels par leur mécanisme d'action.



MECANISME D'ACTION DES ANTICOAGULANTS

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine alors que le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa.

Ces médicaments ont reçu leur AMM dans la prévention des accidents thrombo – emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire associée à au moins un des facteurs de risque suivants :

- antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- FEVG < 40%
- insuffisance cardiaque symptomatique de classe II selon échelle NYHA
- âge > 75 ans
- âge > 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle

Ces médicaments ne nécessitent pas de contrôle biologique et la dose à administrer est fixe.

La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK car :

- on ne dispose d'aucun moyen biologique pour mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation
- leur action est très sensible à l'oubli d'une prise du fait de leur demi – vie courte
- il n'existe aucun antidote en cas de surdosage

Leur prescription sera envisagée au cas par cas et sera notamment envisagée :

- chez les patients sous AVK mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assurée malgré une observance correcte.
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre – indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

2. Les molécules

LE DABIGATRAN (PRADAXA ®)

MODE D'ACTION

Le dabigatran est un anticoagulant à action anti – IIa, inhibiteur direct, non peptidique et spécifique, actif par voie buccale. Il va se lier de manière réversible à la thrombine, va l'inhiber puis va s'en libérer pour pouvoir agir sur d'autres molécules de thrombine (40).

Il agit à la fois sur les molécules de thrombine libres et sur les molécules de thrombine liées à la fibrine (41).

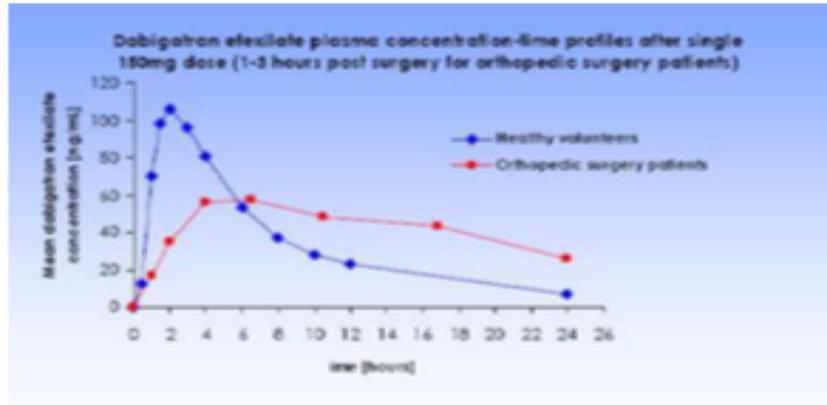
En bloquant l'activité de la thrombine, le dabigatran exerce un effet anticoagulant mais également un effet anti – agrégant plaquettaire.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

- *ABSORPTION*

Compte tenu de sa polarité, le dabigatran a une très mauvaise absorption et traverse mal les barrières digestives c'est donc la prodrogue estérifiée sous forme etexilate qui est utilisée (42). A noter que cette forme dabagatran etexilate a une faible absorption orale (biodisponibilité après administration par voie orale d'environ 6,5%) (43).

La prodrogue absorbée est clivée lors de son passage par le foie. Le profil pharmacocinétique du dabigatran est ensuite caractérisé par une augmentation rapide des concentrations plasmatiques. La Cmax est obtenue en moins de 0,5 à 2 heures suivant l'administration chez des volontaires sains, et un peu plus tardivement, soit après 6 heures environ, chez les patients ayant eu une intervention chirurgicale du fait d'un péristaltisme altéré (43).



EVOLUTION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE DABIGATRAN

L'alimentation n'interagit pas avec le dabigatran. Il peut donc être administré indifféremment en dehors ou pendant les repas.

- ***DISTRIBUTION***

Le dabigatran se lie faiblement aux protéines plasmatiques (45).

Les concentrations plasmatiques du dabigatran diminuent de façon bi – exponentielle. Sa demi – vie terminale moyenne est courte, de 12 à 14 heures chez des volontaires sains, et de 14 à 17 heures chez des patients ayant eu une intervention orthopédique (43).

- ***METABOLISME***

Sous sa forme prodrogue, le dabigatran etexilate est transporté dans le sang à l'aide de la P-d-glycoprotéine, pour ensuite être métabolisé dans le foie en dabigatran, par des estérases plasmatiques et hépatiques non sélectives.

Le cytochrome P450 n'intervient pas dans le processus de métabolisation ce qui évite de nombreuses interactions médicamenteuses compte tenu de l'affinité de nombreuses molécules pour ce dernier.

- ***ELIMINATION***

Le dabigatran est principalement éliminé par voie rénale par filtration (85% se retrouve dans les urines sous forme inchangée) et dans les selles (6%) (43).

Il est donc important de vérifier la fonction rénale avant de prescrire du dabigatran (en particulier chez la personne âgée).

CONTRE – INDICATIONS // PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le dabigatran présente très peu de contre – indications, les principales étant l'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les femmes enceintes ou en cours d'allaitement.

Il faut néanmoins rester prudent avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine tels que la quinidine, la clarythromycine, le vérapamil et les inducteurs de la P-glycoprotéine tels que la rifampicine.

Il existe une faible variabilité pharmacocinétique individuelle. Le poids, le sexe, le tabagisme et la consommation d'alcool ont peu d'influence sur la pharmacocinétique du dabigatran.

Pharmacocinétique	Avantages	Contre-indications
<ul style="list-style-type: none">• Cible : facteur IIa• Prodrogue : oui• Pic plasmatique : 2-4 H après prise• Biodisponibilité : 6,5%• Demi-vie : 12 à 17 H• Elimination rénale	<ul style="list-style-type: none">• Prise orale une fois par jour• Pas de toxicité hépatique• Pas de surveillance biologique• Pas de risque de thrombopénie• Pas d'interactions alimentaires• Non métabolisé par le cytochrome P450	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à la molécule• Insuffisance rénale sévère• Saignement évolutif• Lésion organique susceptible de saigner• Altération de l'hémostase• Insuffisance hépatique sévère• Co-administration avec la quinidine

CARACTERISTIQUES DU DABIGATRAN (41)

FORME PHARMACEUTIQUE

Le dabigatran etexilate se présente sous forme de microgranules organisées autour d'un noyau d'acide tartrique. Ces microgranules sont remplies dans des gélules dont l'enveloppe est composée d'HydroxyPropylMethylCellulose (HPMC).

Il est important d'administrer au patient une gélule intacte afin d'éviter une biodisponibilité involontaire accrue du dabigatran due à la rupture de l'enveloppe de la gélule.

Le dabigatran est développé par la compagnie allemande Boehringer Ingelheim et vendu sous le nom commercial de PRADAXA®.

LE RIVAROXABAN (XARELTO ®)

MODE D'ACTION

Le rivaroxaban agit en inhibant de façon directe, compétitive et réversible le facteur Xa de la coagulation.

La molécule de rivaroxaban, de petite taille, permet une inhibition du facteur Xa qu'il soit libre, lié aux protéines plasmatiques, ou impliqué dans le complexe de la prothrombinase.

L'inhibition du facteur Xa joue un rôle important puisqu'il va modifier toute l'efficacité de la cascade de coagulation et donc la formation de thrombine et le développement du thrombus.

Compte tenu de son mécanisme d'action, le rivaroxaban n'a aucun effet sur les plaquettes donc sur l'hémostase primaire de façon générale.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

- ***ABSORPTION***

Le rivaroxaban est administré par voie orale et sa biodisponibilité est élevée (80 à 100%) pour une dose de 10 mg.

Il est rapidement absorbé et sa concentration maximale plasmatique est atteinte 2 à 4 heures après l'administration du comprimé.

Le rivaroxaban ne présente pas d'interactions avec les aliments et peut donc être pris en dehors comme pendant le repas.

- ***DISTRIBUTION***

Le rivaroxaban se lie principalement avec l'albumine (taux de liaison de 92 à 95%).

- ***METABOLISME***

Le rivaroxaban est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2J2. Il est transporté dans les reins et l'intestin grâce à la P-glycoprotéine.

L'activité du rivaroxaban peut donc être modifiée en cas d'association avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs des CYP3A4 et de la P-glycoprotéine.

Inhibiteurs du CYP3A et P-gp	Inducteurs du CYP3A4 et P-gp
Kétoconazole	Rifampicine
Itraconazole	Phénitoïne
Voriconazole	Carbamazépine
Posaconazole	Phénobarbitone
Ritonavir	Millepertuis
Clarythromycine	

MEDICAMENTS METABOLISES PAR CYP3A4 ET P-Gp

Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent augmenter considérablement les concentrations plasmatiques du rivaroxaban entraînant un risque hémorragique accru. A l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 entraînent des concentrations plasmatiques de rivaroxaban diminuées et majorent le risque thrombo – embolique (14).

- ***ELIMINATION***

Seuls 2/3 de la dose administrée de rivaroxaban subit une dégradation par voie métabolique dont une moitié est éliminée par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale.

Le 1/3 restant de la dose administrée passe directement dans les urines sous forme inchangée.

La demi – vie du rivaroxaban est de 7 – 11 heures environ.

CONTRE – INDICATIONS // PRECAUTION D'EMPLOI

La posologie du rivaroxaban n'est pas influencée par le poids, le sexe, la fonction rénale à condition que la clairance de la créatinine ne soit pas inférieure à 30 ml/min.

Le rivaroxaban est donc contre – indiqué chez l'insuffisant rénale sévère mais également chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement.

FORME PHARMACEUTIQUE

Le rivaroxaban se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé rond, rouge clair et biconvexe.

Il est développé par la compagnie Bayer Healthcare en vendu sous le nom commercial de XARELTO®.

3. La surveillance (44)

La pharmacocinétique des nouveaux anticoagulants est prévisible puisque leur concentration circulante n'est régulée que par leur absorption, leur volume de distribution et leur élimination.

Avec une pharmacocinétique prévisible, le rivaroxaban et dabigatran ne nécessitent aucun examen de contrôle de routine évaluant leur efficacité. D'ailleurs, le TP (taux de prothrombine) et le TCA (temps de coagulation activé) donnent des résultats très différents selon le réactif utilisé et ne sont pas suffisamment étalonnés pour assurer une surveillance fiable.

Cette absence de surveillance est à l'origine d'un scepticisme de la part du prescripteur mais également du patient et il sera probablement nécessaire qu'à l'avenir il existe un dosage biologique pouvant évaluer le degré d'anticoagulation du rivaroxaban et du dabigatran.

	dabigatran	rivaroxaban
<u>Tests semi-globaux modifiés par les nouveaux anticoagulants, non utilisables pour la surveillance</u>		
TP	+	++ à +++
TCA	++	+
Temps de Thrombine	+++	+
<u>Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des nouveaux anticoagulants</u>		
Temps d'écarine (Ecarin chromogenic assay Stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié (Hemoclot DTI Hyphen Biomed)	+++	Non approprié
<u>Tests spécifiques utilisables pour la surveillance des nouveaux anticoagulants</u>		
Anti-Xa	Non approprié	+++ / utilisable pour la surveillance
Anti-IIa	+++ / test commercial non disponible à ce jour, mais réalisable avec les calibreurs Hyphen	Non approprié

DEGRE DE MODIFICATION DES TESTS DE COAGULATION AVEC LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS (45)

4. Les « + » des anticoagulants oraux directs (46–49)

Les nouveaux anticoagulants sont des médicaments synthétiques actifs par voie orale.

Les AOD ont une action plus ciblée car ils inhibent une seule étape de la coagulation. La thrombine et le facteur Xa sont donc des cibles directes.

Ils ont une demi – vie courte et un délai d’action rapide. Les demi- vies des AOD sont de 7 – 17 heures en moyenne contre 38 – 42 heures pour la warfarine. Lors d’un arrêt de traitement, les effets de ces molécules seront plus rapidement dissipés qu’avec la warfarine. De plus, leur délai d’action rapide permet d’éviter un traitement par héparine au préalable.

Ils possèdent également une pharmacocinétique prévisible entraînant :

- une meilleure stabilité métabolique ne nécessitant pas d’adaptation posologique en dehors de contextes particuliers (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, âge élevé)
- l’absence de surveillance biologique
- peu d’interactions médicamenteuses et aucune interaction alimentaire

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibition directe du facteur	Ila	Xa	Xa
Biodisponibilité	6,5%	80 à 100%	50%
	(220 mg)	(10 mg)	(10 mg)
Pic d’action	0,5 à 2h	2 à 4h	1 à 3h
Liaison protéines plasmatiques	35%	92 à 95%	84%
Clairance rénale	80%	33%	25%
Demi-vie avec clairance créatinine normale (volontaires sains)	12 à 14h	5 à 9h	8 à 15h

CARACTERISTIQUES DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

5. Les « - » des anticoagulants oraux directs (50,51)

Que ce soit dans l'étude RELY pour le dabigatran ou dans l'étude ROCKET-AF pour le rivaroxaban, l'incidence des hémorragies spontanées qualifiées de majeures au cours des essais n'a pas été réduite par rapport à la warfarine.

- Dans l'étude RELY, à la dose de 150 mg 2 fois par jour de dabigatran, il a été mis en évidence des diminution des accidents thrombo – emboliques mais une augmentation des risques hémorragiques, comparativement à la warfarine. A la dose de 110 mg 2 fois par jour, le risque thrombo – embolique était identique avec un risque hémorragique moindre.
- Dans l'étude ROCKET – AF, le rivaroxaban à la dose de 20 mg 1 fois par jour met en évidence un risque hémorragique identique à celui de la warfarine.

Contrairement aux héparines ou aux AVK, les nouveaux anticoagulants ont été mis sur le marché alors qu'il n'existe pas d'antidote. Des études sont en cours à la recherche d'un antidote spécifique. Pour le dabigatran, il s'agit d'un anticorps humanisé dirigé contre celui-ci et pour le rivaroxaban, il s'agit d'une protéine recombinante qui se fixe par compétition sur le facteur Xa et restaure sa fonction.

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de contrôle biologique de leur efficacité ou de leur tolérance et il n'existe pas de dosages spécifiques permettant d'évaluer leur action anticoagulante.

Néanmoins, des tests standardisés, utilisant une calibration spécifique, sont en cours de développement (le temps d'écarine et le temps de thrombine modifié évaluent le niveau d'exposition au dabigatran // la mesure de l'activité anti – Xa par la méthode chromogénique évalue le rivaroxaban).

Ces tests seront utilisés dans des situations bien particulières :

- suspicion de thrombose ou de surdosage
- nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant
- hémorragie ou risque hémorragique élevé

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant majorer le risque hémorragique.

Interactions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Substrat	de la P-gp	du CYP450 et de la P-gp	
Ciclosporine Tacrolimus	Contre-indication : $\nearrow \times 2$ taux plasmatiques	Risque théorique par compétition au niveau du CYP450 et P-gp	
Anticoagulants	Contre-indication sauf relais AVK		
AINS, y compris coxibs et aspirine/Antiagrégants plaquettaires	Augmentation du risque de saignements majeurs : surveillance	Augmentation théorique de la réponse pharmacodynamique : surveillance	
Inhibiteurs puissants du CYP450 et de la P-gp : antifongiques azolés voie systémique (kétoconazole, itraconazole) et inhibiteurs de protéases	Contre-indiqués		
Autres inhibiteurs du CYP450 et de la P-gp (fluconazole, amiodarone, vérapamil, quinidine, dronadérone, diltiazem)	\nearrow des concentrations plasmatiques : réduire les doses	Non cliniquement pertinent	
	EDEV : 150mg/j en 1 prise si amiodarone, quinidine, vérapamil voire 75mg/j si IR		
	AVC/Embolie systémique : 220mg/j si vérapamil voire 110mg/j si IR		
	Contre-indication dronadérone (Multaq®) : \nearrow significative des taux plasmatiques		
Inducteurs du CYP450 et de la P-gp (rifampicine, millepertuis, antiépileptique : carbamazépine, phénobarbital, phénitoïne)	Non recommandé : \searrow des concentrations plasmatiques	Précautions car \searrow de l'activité anti-Xa : surveillance	

IV- PRESENTATION DE L'ETUDE

A. Objectifs de l'évaluation

1. Objectif principal

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité des anticoagulants oraux directs, dabigatran et rivaroxaban, dans la prévention des accidents thrombo – emboliques chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, en comparaison avec les anti – vitamine K.

2. Objectif secondaire

Dans le même temps, nous évaluerons également la tolérance des anticoagulants oraux directs en analysant la survenue d'un accident hémorragique, principale complication des thérapeutiques anticoagulantes.

B. Matériel et méthodes

1- Population de l'étude et critères d'exclusion

Il s'agit d'une étude observationnelle portant sur l'ensemble des patients pour lesquels le diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire a été établi au cours de leur hospitalisation et pour lesquels une thérapeutique anticoagulante ou non a été instaurée et également les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire antérieurement à leur hospitalisation et chez qui nous avons instauré une thérapeutique anticoagulante sur le Centre Hospitalier d'Arcachon sur la période de janvier 2011 à Décembre 2013.

Cette période correspond à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de deux nouvelles thérapeutiques anticoagulantes, le dabigatran et le rivaroxaban, dans l'indication de la prévention des accidents thrombo – emboliques secondaire à une fibrillation auriculaire non valvulaire. Dès lors dans cette prise en charge, tous les patients chez qui le diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire a été posé ont été intégrés dans notre étude quelque soit le type de fibrillation qu'il présentait (paroxystique/persistante/permanente), quelque soit le risque thrombo – embolique évalué par le score de CHA2DS2 – vascular et quelque soit le risque hémorragique évalué par le score d'HASBLED.

Ceci permet la distinction de 6 groupes :

- un groupe pour lequel on a opté pour l'abstention thérapeutique
- un groupe pour lequel on a initié un traitement anti – agrégant
- un groupe pour lequel on a privilégié les anti – coagulants conventionnels type anti – vitamines K
- un groupe pour lequel le dabigatran à la dose de 150 mg 2 fois par jour a été initié
- un groupe pour lequel le dabigatran à la dose de 110 mg 2 fois par jour a été initié
- un groupe pour lequel le xarelto 20 mg 1 fois par jour a été initié
- un groupe pour lequel le xarelto 15 mg 1 fois par jour a été initié.

Les critères d'exclusion de notre étude sont donc les suivants :

- les patients pour lesquels le diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire a été fait antérieurement à notre période d'étude et pour lesquels une thérapeutique anti – coagulante avait déjà été initiée.
- Les patients pour lesquels le diagnostic de fibrillation auriculaire a été fait au cours de l'hospitalisation au CH d'Arcachon mais dont l'évaluation échographique mettait en évidence un trouble valvulaire important
- Les patients présentant une contre – indication absolue aux anti – coagulants oraux directs : antécédents de maladie des valves cardiaques ou de chirurgie des valves cardiaques ; cancer actif, insuffisance rénale terminale nécessitant des séances de dialyse, maladie hépatique chronique au stade de cirrhose ou de fibrose hépatique

2- Critères de jugement

Les critères de jugement choisis pour l'objectif principal sont la survenue ou non d'un accident thrombo – embolique dans les suites de la découverte du diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire avec l'indication ou non de la mise en place d'un traitement anticoagulant selon le score de CHA2DS2 – VASc.

Les accidents thrombo – emboliques retenus sont :

- accident ischémique transitoire
- accident vasculaire cérébral
- ischémie aigue du membre supérieur
- ischémie aigue du membre inférieur
- ischémie mésentérique

Pour l'objectif secondaire qui est le recueil des événements hémorragiques après l'instauration d'une thérapeutique anticoagulante, nous avons retenu comme événements hémorragiques :

- accidents hémorragiques mortels
- hémorragie digestive
- hémorragie cérébrale
- hématome du psoas ou du rétro – péritoine
- nécessité d'une transfusion
- hémoptysie
- hématurie
- épistaxis
- hémorragie sous – conjonctivale

Le recueil des ces critères de jugement a été permis grâce à la participation des médecins traitants des patients inclus dans l'étude, à qui nous avons adressé un questionnaire (annexe 1).

3- Analyse de données et méthode statistique

La sélection des patients a été effectuée à partir des dossiers médicaux de tous les patients ayant bénéficié de la cotation de diagnostic principal ou de diagnostic associé de fibrillation auriculaire au cours de leur hospitalisation. Ces dossiers ont été fournis par le service du DIM du CH d'Arcachon.

Une fois l'inclusion des patients faite, nous avons effectué le recueil des données selon les questionnaires 1 et 2 (annexe 2 et 3).

Les variables quantitatives recueillies dans cette étude ont été présentées en moyenne \pm écart-type. Les variables qualitatives ont été présentées en nombre de patients et en pourcentages. Les analyses statistiques de chaque groupe selon le traitement initié ont été faites en comparaison avec l'ensemble de la population étudiée.

Les variables quantitatives ont été comparées avec un test de Student, ou un test de Mann-Whitney lorsque les variables étudiées ne suivaient pas la loi normale, ou si les effectifs étudiés étaient trop faibles.

Les variables qualitatives ont été comparées avec un test du Chi-2, voire un test exact de Fisher si les effectifs attendus étaient trop faibles.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA 13.1, en fixant un seuil de significativité statistique à 5%.

C.Résultats

1- Caractéristiques de la population étudiée

Au total, notre étude aura permis de recruter 402 patients, entre janvier 2011 et décembre 2013.

Les patients peuvent être répartis selon le traitement anticoagulant qui leur a été délivré pendant cette période :

- 25 patients n'ont pas reçu de traitement
- 36 patients ont reçu un traitement par KARDEGIC® 75
- 150 patients ont reçu un traitement par PREVISCAN®
- 52 patients ont reçu un traitement par PRADAXA® 150
- 100 patients ont reçu un traitement par PRADAXA® 110
- 33 patients ont reçu un traitement par XARELTO® 20
- 6 patients ont reçu un traitement par XARELTO®15

Les caractéristiques cliniques de la population étudiée sont résumées dans les tableaux I, Ibis et Iter

1.1 AOD vs AVK

La médiane d'âge (75,92 +/- 10 vs 74,69 +/- 12,33 ; p=0,717) ainsi que la répartition selon le sexe, préférentiellement des hommes (53,33% vs 52,35% ; p=0,858), est sensiblement comparables entre les deux groupes de manière non significative.

On remarque également que la répartition des différents types de fibrillation auriculaire est comparable dans les différents groupe. Les patients chez qui un traitement anticoagulant a été instauré présentaient majoritairement une fibrillation auriculaire de type paroxystique (50% vs 49,21% ; p=0,886).

En terme de comorbidités et de comédications associées les deux groupes sont comparables, toujours de manière non significative.

Les patients chez qui étaient initiés un traitement par anticoagulant oral direct avaient un risque thrombo – embolique sensiblement inférieur à ceux débutant un traitement par AVK, de manière significative (score de CHA2DS2 – Vasc : 3,33 +/- 1,81 vs 3,93 +/- 1,77 ; p= 0,001).

On note qu'à l'initiation du traitement, les patients sous AOD présentaient une dysfonction du ventricule gauche plus souvent que les patients sous AVK, mais de manière non significative (42% vs 36% ; p=0,911).

En ce qui concerne le risque hémorragique, on note une différence significative entre les deux groupes, avec un risque hémorragique plus important pour les patients débutant un traitement par AVK (score d'HASBLED : 2,31 +/- 1,18 vs 1,96 +/- 1,07 ; p=0,01).

1.2 Dabigatran versus AVK

Les patients traités par dabigatran étaient plus fréquemment des femmes et la médiane d'âge était, de manière non significative, comparable (74,73 +/- 12,6 vs 75,92 +/- 10, p=0,825).

La comparaison entre les deux groupes est similaire dans la répartition des types de fibrillation auriculaire avec dans la moitié des cas une fibrillation auriculaire paroxystique (51,32% vs 50%).

Les patients débutant un traitement par AVK présentaient le plus souvent des comorbidités cardio-vasculaires (HTA : 69,33% vs 62,66%, p=0,171 ; DNID : 18,67% vs 14,47%, p=0,327 ; AVC : 18,79% vs 17,76%, p=0,817) et ils avaient également plus de comédications cardio-vasculaires associées (anti-agrégant : 33,33% vs 24,24%, p=0,085 ; beta-bloquant : 44,66% vs 38,16%, p=0,251 ; cordarone : 56,66% vs 52,63%, p=0,481). Mais ces résultats restent non significatifs.

Les patients débutant un traitement par AVK avaient un risque thrombo-embolique, sensiblement plus important que les patients débutant un traitement par dabigatran, de manière significative (score de CHA2DS2-Vasc : 3,93 +/- 1,77 vs 3,47 +/- 1,81, p=0,0161) ainsi qu'un risque hémorragique, également sensiblement plus important, de manière significative (score d'HASBLED : 2,31 +/- 1,18 vs 1,99 +/- 1,08, p=0,027).

Les résultats par dosage de dabigatran montrent deux populations très différentes en ce qui concerne les caractéristiques cliniques entre faibles et forts dosages. Les patients débutant un traitement par dabigatran 110 mg étaient plus âgés (79,96 +/- 8,76 vs 64,69 +/- 12,83), préférentiellement des femmes (60% vs 35%), et avaient des risques thrombotiques artériels et hémorragiques plus élevés (CHA2DS2-vasc : 3,85 +/- 1,72 vs 2,75 +/- 1,79 et score HASBLED : 2,22 +/- 1,05 vs 1,54 +/- 1,02). La répartition des comorbidités et des comédications révèle aussi cette différence d'âge et/ou d'état de santé en faveur des patients chez lesquels a été initié le dabigatran 150 mg. On remarque une altération de la fonction rénale plus importante chez les patients initiant le traitement par dabigatran 110 mg, ce qui s'explique par les indications de ce type de thérapeutique (clairance de la créatinine : 62,72 +/- 29,29 vs 92,83 +/- 38,38).

On note également des patients présentant une altération de la fraction d'éjection moins importante chez les patients débutant le traitement par dabigatran 150 mg (FEVG < 60% : 40% vs 28%).

1.3 Rivaroxaban vs AVK

Les patients traités par rivaroxaban étaient plus fréquemment des hommes et la médiane d'âge était, de manière non significative, comparable (74,51 +/- 11,37 vs 75,92 +/- 10, p=0,600).

La comparaison entre les deux groupes est similaire dans la répartition des types de fibrillation auriculaire avec dans la moitié des cas une fibrillation auriculaire paroxystique (41,02% vs 50%).

En ce qui concerne les comorbidités associées, les patients débutant un traitement par AVK présentaient plus fréquemment une hypertension artérielle, de manière significative (69,33% vs 53,84%, p=0,034) alors que les patients débutant un traitement par rivaroxaban présentaient plus fréquemment des dyslipidémies, de manière significative (LDL>1,6 g/dl : 29% vs 52,77%, p=0,008).

En revanche, les patients débutant un traitement par AVK avaient plus fréquemment des comédications cardio – vasculaires associées, de manière non significative.

Les patients débutant un traitement par AVK avaient un risque thrombo – embolique plus important que les patients débutant un traitement par rivaroxaban, de manière significative (score de CHA2DS2 – Vasc : 3,93 +/- 1,77 vs 2,79 +/- 1,68, p=0,001). Cela se confirme avec l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche avec un nombre de patients, débutant un traitement par AVK, plus important de manière non significative (36% vs 28%, p=0,516)

Le risque hémorragique est également sensiblement plus important chez les patients débutant un traitement par AVK, de manière significative (score d'HASBLED : 2,31 +/- 1,18 vs 1,84 +/- 1,01, p=0,041).

Comme observé pour les patients sous dabigatran, les caractéristiques cliniques par dosage de rivaroxaban montrent deux populations très différentes. Les patients débutant un traitement par rivaroxaban 15 mg étaient plus âgés (83 +/- 3,22 vs 72,96 +/- 11,66), préférentiellement des femmes (67% vs 28%) et avaient des risques thrombotiques artériels et hémorragiques plus élevés (score de CHA2DS2 – Vasc : 3,66 +/- 2,25 vs 2,63 +/- 1,55 et score d'HASBLED : 2,16 +/- 1,16 vs 1,78 +/- 0,99).

On remarque une altération de la fonction rénale plus importante chez les patients initiant le traitement par rivaroxaban 15 mg, ce qui s'explique par les indications de ce type de thérapeutique (clairance de la créatinine : 46,2 +/- 6,37 vs 73,81 +/- 40,35).

On note également que la majorité des patients chez qui a été débuté un traitement par rivaroxaban 15 mg présentaient une fibrillation auriculaire permanente.

La répartition des comorbidités ainsi que des comédications suivent cette tendance mais de manière moindre que dans le cas du dabigatran. On retrouve cette tendance également dans l'altération de la fraction d'éjection (FEVG < 60% : 33% vs 28%)

2- le suivi des patients

Sur les 402 patients initialement recrutés, après participation des médecins traitants pour recueillir la survenue ou non des accidents ischémiques et des accidents hémorragiques après instauration d'une thérapeutique anticoagulante ou non après la découverte d'une fibrillation auriculaire non valvulaire, nous avons pu analyser les résultats sur 313 patients.

Nous avons mené notre étude jusqu'à la date de mai 2015.

	AVK N=150	NACO (dabigatran + rivaroxaban) N = 191	p
Age	75,92 +/- 10	74,69 +/- 12,33	0,717
Sexe			
- homme (%)	80/150 (53,33%)	100/191 (52,35)	0,858
- femme (%)	70/150 (46,67%)	91/191 (47,64)	
Type FA			
- FA paroxystique (%)	75/150 (50%)	94/191 (49,21)	0,886
- FA permanente(%)	46 /150 (30,67%)	50/191 (10,47)	0,360
- FA persistante (%)	29 /150 (19,33%)	47/191 (24,60)	0,245
ATCD d'hémorragie	5/149 (3,33%)	10/190 (5,26)	0,397
Données biologiques			
- créatinine	110,29 +/- 65,28	89,6 +/- 38,87	0,0063
- clairance créatinine	65,62 +/- 34,54	71,58 +/- 35,62	0,170
- hémoglobine	13,62 +/- 3,18	13,70 +/- 1,80	0,202
Traitement associé			
- anti agrégant (%)	50 /150 (33,33%)	47/191 (24,60)	0,076
- IEC (%)	42/150 (28%)	49/191 (25,65)	0,627
- BB (%)	67/150 (44,66%)	76/191 (39,79)	0,365
- Cordarone (%)	85/150 (56,66%)	97/191 (50,78)	0,280
- Digoxine (%)	20/150 (13,33%)	26/191 (13,61)	0,940
- Ara 2 (%)	47/150 (31,33%)	41/191 (21,46)	0,039
- Inhibiteur calcique (%)	30/150 (20%)	19/191 (9,94)	0,009
- Diurétique (%)	74/150 (49,33%)	82/191 (42,93)	0,239
- Statine (%)	62/150 (41,33%)	68/191 (35,60)	0,279
- AINS (%)	1/150 (0,66%)	1/191 (0,52)	0,864
- IPP (%)	42/150 (28%)	48/191 (25,13)	0,526
Facteur de risques CV			
- âge (%)	149/150 (99,33%)	180/191 (94,24)	0,011
- HTA traitée ou non (%)	104/150 (69,33%)	114/191 (59,68)	0,066
- Tabac actif ou sevré < 3 ans (%)	20 /149 (13,42%)	23/191 (12,04)	0,704
- IDM / mort subite (%)	6 /148(4,05%)	6/191 (3,14)	0,652
- DNID traité ou non (%)	28/150 (18,67%)	29/191 (15,18)	0,392
- AVC (%)	28/149 (18,79%)	28/191 (14,65)	0,308
- LDL > 1,6 (%)	38/131 (29%)	59/165 (35,75)	0,219
- HDL < 0,4 (%)	4 /131(3,05%)	3/165 (1,81)	0,487
- HDL > 0,6 (%)	4 /131 (3,05%)	4/165 (2,42)	0,740
Score de Cha2ds2 – Vasc			
- dysfonction VG (%)	43/118 (36,44%)	46/135 (41,48)	0,911
- HTA (%)	104/149 (69,80%)	115/189 (60,84)	0,087
- Age > 75 ans (%)	95/149 (63,75%)	120/191 (62,82)	0,860
- Diabète (%)	29/149 (19,46%)	28/191 (14,65)	0,239
- AVC/AIT/embolie (%)	36/149 (24,16%)	31/191 (16,23)	0,068
- Maladie vasculaire (%)	40/149 (26,84%)	28/191 (14,65)	0,005
- Age 65 – 74 ans (%)	31/149 (20,80%)	37/191 (2,83)	0,743
- Femme (%)	72/149 (48,32%)	91/191 (47,64)	0,861
Score de Chads vasc	3,93 +/- 1,77	3,33 +/- 1,81	0,001
- score = 0 (%)	7/150 (4,67%)	11/191 (5,75)	0,138
- score = 1 (%)	4 /150 (2,67%)	14/191 (7,32)	
- score = 2 (%)	139 /150 (92,67%)	166/191 (86,91)	
Score d'hasbled	2,31 +/- 1,18	1,96 +/- 1,07	0,011
- HTA contrôlée (%)	101/149 (67,78%)	114/191 (59,68)	0,157
- Créatinine > 200 (%)	15/145 (10,34%)	3/188 (1,59)	0,001
- Dialyse (%)			
- Transplantation (%)	1/146 (0,68%)	0/188 (0)	0,256
- Maladie hépatique chronique (%)	0/117 (0%)	1/153 (0,65)	0,381
- Cytolyse (%)	10/117 (8,54%)	11/153 (7,18)	0,680
- Cholestase (%)	0 /117(0%)	1/153 (0,65)	0,381
- AVC récent (%)	28 /149 (18,79%)	29//191 (15,18)	0,377
- Maladie risque hémorragique (%)	13/149 (8,72%)	11/191 (5,75)	0,289
- INR instable (%)			
- Age > 65 ans (%)	127/149 (85,23%)	158/191 (82,72)	0,532
- Alcoolisme (%)	4 /149(2,68%)	3/191 (1,57)	0,473
- Médicaments a action anti – thormbotique (%)	47/149 (31,54%)	44/191 (23,03)	0,079
Fraction d'ejection			
- < 30% (%)	5/118 (4,24%)	23/135 (17,03)	0,326
- 30– 60% (%)	38/118 (32,20%)	22/135 (16,29)	
- > 60% (%)	75/118 (63,55%)	89/135 (65,92)	

TABLEAU I : caractéristiques cliniques de patients comparant les AVK et les AOD (valeurs p correspondant à la comparaison du total des AOD vs total AVK)

	AVK N = 150	Dabigatran			P
		110 N = 100	150 N = 52	Toutes doses N = 152	
Age	75,92 +/- 10	79,96 +/- 8,76	64,69 +/- 12,83	74,73 +/- 12,6	0,8257
Sexe					0,419
- homme (%)	80/150 (53,33%)	40/100 (40%)	34/52 (65,38%)	74/152 (48,68)	
- femme (%)	70/150 (46,67%)	60/100 (60%)	18/52 (34,62%)	78/152 (51,32)	
Type FA					
- FA paroxystique (%)	75/150 (50%)	53/100 (53%)	25/52 (48,07%)	78/152 (51,32)	0,819
- FA permanente(%)	46 /150 (30,67%)	18/100 (18%)	16/52 (30,77%)	34/152 (22,37)	0,102
- FA persistante (%)	29 /150 (19,33%)	29/100 (29%)	11/52 (21,16%)	40/152 (26,31)	0,148
ATCD d'hémorragie	5/149 (3,33%)	5 /100 (5%)	4 /51 (7,84%)	9/151 (5,96)	0,285
Données biologiques					
- créatinine	110,29 +/- 65,28	89,20 +/- 32,21	89,23 +/- 52,67	89,21 +/- 39,73	0,0047
- clairance créatinine	65,62 +/- 34,54	62,72 +/- 29,29	92,83 +/- 38,38	72,24 +/- 35,20	0,12
- hémoglobine	13,62 +/- 3,18	13,43 +/- 1,67	14,59 +/- 1,48	13,80 +/- 1,70	0,0858
Traitement associé					
- anti agrégant (%)	50 /150 (33,33%)	28/100 (28%)	9/52(17,30%)	37/152 (24,24)	0,085
- IEC (%)	42/150 (28%)	27/100 (27%)	14/52 (26,92%)	41/152 (26,97)	0,842
- BB (%)	67/150 (44,66%)	34/100 (34%)	24/52 (46,15%)	58/152 38,16)	0,251
- Cordarone (%)	85/150 (56,66%)	56/100 (56%)	24/52 (46,15%)	80/152 (52,63)	0,481
- Digoxine (%)	20/150 (13,33%)	13/100 (13%)	8/52 (15,38%)	21/152 (13,81)	0,903
- Ara 2 (%)	47/150 (31,33%)	20/100 (20%)	16/52 (30,77%)	36/152 (23,68)	0,137
- Inhibiteur calcique (%)	30/150 (20%)	12/100 (12%)	2/52 (3,85%)	14/152 (9,21)	0,008
- Diurétique (%)	74/150 (49,33%)	52/100 (52%)	15/52 (28,85%)	67/152 (44,08)	0,360
- Statine (%)	62/150 (41,33%)	37/100 (37%)	14/52 (26,92%)	51/152 (33,55)	0,162
- AINS (%)	1/150 (0,66%)	0/100(0%)	0/52 (0%)	0/152 (0%)	0,313
- IPP (%)	42/150 (28%)	31/100 (31%)	8/52(36,36%)	39/152 (25,66%)	0,621
Facteur de risques CV					
- âge (%)	149/150 (99,33%)	100 /100(100%)	42/52 (84%)	142/152 (93,42)	0,006
- HTA traitée ou non (%)	104/150 (69,33%)	64/100 (64%)	30/50 (57,69%)	94/150 (62,66)	0,171
- Tabac actif ou sevré < 3 ans (%)	20 /149 (13,42%)	12/100 (12%)	9/52 (17,30%)	21/152 (13,82)	0,921
- IDM / mort subite (%)	6 /148(4,05%)	4/100 (4%)	0/52 (0%)	4/152 (2,63)	0,493
- DNID traité ou non (%)	28/150 (18,67%)	14/100 (14%)	8/52 (15,38%)	22/152 (14,47)	0,327
- AVC (%)	28/149 (18,79%)	22/100 (22%)	5/52 (9,61%)	27/152 (17,76)	0,817
- LDL > 1,6 (%)	38/131 (29%)	28/87 (32,18%)	12/42 (28,57%)	40/129 (31)	0,725
- HDL < 0,4 (%)	4 /131(3,05%)	0/87(0%)	3/42 (7,14%)	3/129 (2,33)	0,717
- HDL > 0,6 (%)	4 /131 (3,05%)	0/87 (0%)	2/42 (4,76%)	2/129 (1,55)	0,420
Score de Cha2ds2 – Vasc					
- dysfonction VG (%)	43/118 (36,44%)	29/74 (39,19%)	10/36 (27,77%)	39/110 (35,45)	0,911
- HTA (%)	104/149 (69,80%)	64/100 (64%)	30/50 (57,69%)	94/150 (62,66)	0,192
- Age > 75 ans (%)	95/149 (63,75%)	81/100 (81%)	17/52 (32,69%)	98/152 (64,47)	0,897
- Diabète (%)	29/149 ((19,46%)	13/100 (13%)	8 /52(15,38%)	21/152 (13,81)	0,188
- AVC/AIT/embolie (%)	36/149 (24,16%)	24/100 (24%)	6/52 (11,54%)	30/152 (19,74)	0,354
- Maladie vasculaire (%)	40/149 (26,84%)	14/100 (14%)	7/52(13,46%)	21/152 (13,82)	0,005
- Age 65 – 74 ans (%)	31/149 (20,80%)	14/100 (14%)	14/52 (26,92%)	28/152 (18,42)	0,602
- Femme (%)	72/149 (48,32%)	61/100 (61%)	18/52 (34,62%)	78/152 (51,32)	0,685
Score de Chads vasc	3,93 +/- 1,77	3,85 +/- 1,72	2,75 +/- 1,79	3,47 +/- 1,81	0,0161
- score = 0 (%)	7/150 (4,67%)	2/100 (2%)	6/52 (11,54%)	8/152 (5,26)	
- score = 1 (%)	4 /150 (2,67%)	6/100 (6%)	4 /52(7,69%)	10/152 (6,58)	0,257
- score = 2 (%)	139 /150 (92,67%)	92/100 (92%)	42/52 (84%)	134/152 (88,16)	
Score d'hasbled	2,31 +/- 1,18	2,22 +/- 1,05	1,54 +/- 1,02	1,99 +/- 1,08	0,0278
- HTA contrôlée (%)	101/149 (67,78%)	64/100 (64%)	30/50 (57,69%)	94/150 (62,66)	0,295
- Créatinine > 200 (%)	15/145 (10,34%)	1/100 (1%)	1/51 (1,96%)	2/151 (1,32)	0,001
- Dialyse (%)					
- Transplantation (%)	1/146 (0,68%)	0/100 (0%)	0/51 (0%)	0/151 (0%)	0,308
- Maladie hépatique chronique (%)	0/117 (0%)	1/83 (1,20%)	0/41(0%)	1/124 (0,80)	0,330
- Cytolyse (%)	10/117 (8,54%)	5/83 (6,02%)	1/41 (2,43%)	6/124 (4,84)	0,248
- Cholestase (%)	0 /117(0%)	1/83 (1,20%)	0/41 (0%)	1/124 (0,80)	0,330
- AVC récent (%)	28 /149 (18,79%)	22/100 (22%)	5/52(9,61%)	27/152 (17,76)	0,934
- Maladie risque hémorragique (%)	13/149 (8,72%)	7/100 (7%)	2/52 (3,84%)	9/152 (5,92)	0,350
- INR instable (%)					
- Age > 65 ans (%)	127/149 (85,23%)	95/100 (95%)	31/52 (59,61%)	126/152 (82,89)	0,579
- Alcoolisme (%)	4 /149(2,68%)	2/100 (2%)	0/52(0%)	2/152 (1,31)	0,396
- Médicaments a action anti – thrombotique (%)	47/149 (31,54%)	27/100 (27%)	8/52 (15,38%)	35/152 (23,02)	0,097
Fraction d'éjection					
- < 30% (%)	5/118 (4,24%)	4/74 (5,40%)	1/36 (2,77%)	5/110 (4,54)	
- 30– 60% (%)	38/118 (32,20%)	25/74 (33,78%)	9/36(25%)	34/110 (30,90)	0,393
- > 60% (%)	75/118 (63,55%)	45/74 (60,81%)	26/36 (72,23%)	71/110 (65,54)	

TABLEAU Ibis : caractéristiques cliniques des patients comparant le dabigatran et les AVK (valeurs p correspondant à la comparaison du total du dabigatran vs total AVK)

	AVK N = 150	Rivaroxaban			P
		15 N = 6	20 N = 33	Toutes doses N = 39	
Age	75,92 +/- 10	83 +/- 3,22	72,96 +/- 11,66	74,51 +/- 11,37	0,600
Sexe					
- homme (%)	80/150 (53,33)	2/6 (33,33)	24/33 (72,73%)	26/39 (66,66)	0,135
- femme (%)	70/150 (46,67)	4/6 (66,67)	9/33 (27,27%)	13/39 (33,33)	
Type FA					
- FA paroxystique (%)	75/150 (50%)	1/6 (16,67%)	15/33 (45,45%)	16/39 (41,02)	0,318
- FA permanente (%)	46 /150 (30,67%)	0/6 (0%)	16/33 (48,48%)	16/39 (41,02)	0,220
- FA persistante (%)	29 /150 (19,33%)	5/6 (83,33%)	2/33 (6,06%)	7/39 (17,94)	0,844
ATCD d'hémorragie	5/149 (3,33%)	1/6 (16,67%)	0/33 (0%)	1/39 2,56	0,802
Données biologiques					
- créatinine	110,29 +/- 65,28	86,5 +/- 18,29	92,4 +/- 38,68	91,25 +/- 35,47	0,315
- clairance créatinine	65,62 +/- 34,54	46,2 +/- 6,37	73,81 +/- 40,35	68,70 +/- 37,95	0,884
- hémoglobine	13,62 +/- 3,18	11,78 +/- 2,07	13,62 +/- 2,09	13,25 +/- 2,19	0,534
Traitement associé					
- anti agrégant (%)	50 /150 (33,33%)	2/6 (33,33%)	8/33 (24,24%)	10/39 (25,64)	0,358
- IEC (%)	42/150 (28%)	1/6 (16,67%)	7/33 (21,21%)	8/39 (20,51)	0,345
- BB (%)	67/150 (44,66%)	3/6 (50%)	15/33 (45,45%)	18/39 (46,66)	0,868
- Cordarone (%)	85/150 (56,66%)	3/6 (50%)	14/33 (42,42%)	17/39 (43,59)	0,144
- Digoxine (%)	20/150 (13,33%)	0/6 (0%)	5/33 (15,15%)	5/39 (12,82)	0,933
- Ara 2 (%)	47/150 (31,33%)	1/6 (16,67%)	4/33 (12,12%)	5/39 (12,82)	0,021
- Inhibiteur calcique (%)	30/150 (20%)	0/6 (0%)	5/33 (15,15%)	5/39(12,82)	0,304
- Diurétique (%)	74/150 (49,33%)	2/6 (33,33%)	13/33 (39,39%)	15/39 (38,46)	0,226
- Statine (%)	62/150 (41,33%)	4/6 (66,67%)	13/33 (39,39%)	17/39 (43,58)	0,799
- AINS (%)	1/150 (0,66%)	0/6 (0%)	1/33 (3,03%)	1/39 (2,56)	0,302
- IPP (%)	42/150 (28%)	3/6 (50%)	6/33 (18,18%)	9/39 (23,07)	0,523
Facteur de risques CV					
- âge (%)	149/150 (99,33%)	6/6 (100%)	32/33 (96,97%)	38/39 (97,43)	0,302
- HTA traitée ou non (%)	104/150 (69,33%)	3/6 (50%)	18/33 (54,54%)	21/39 (53,84)	0,034
- Tabac actif ou sevré < 3 ans (%)	20 /149 (13,42%)	0/6 (0%)	2/33(6,06%)	2/39 (5,12)	0,151
- IDM / mort subite (%)	6 /148(4,05%)	1/6 (16,67%)	1/33 (3,03%)	2/39(5,12)	0,768
- DNID traité ou non (%)	28/150 (18,67%)	1/6 (16,67%)	6/33 (18,18%)	7/39 (17,94)	0,918
- AVC (%)	28/149 (18,79%)	1/6 (16,67%)	0/33 (0%)	1/39 (2,56)	0,012
- LDL > 1,6 (%)	38/131 (29%)	5/6 (83,33%)	14/30 (46,67%)	19/36 (52,77)	0,008
- HDL < 0,4 (%)	4 /131(3,05%)	0/6 (0%)	0/30(0%)	0/36 (0%)	0,289
- HDL > 0,6 (%)	4 /131 (3,05%)	0/6 (0%)	2/30(6,67%)	2/36 (5,55)	0,475
Score de Cha2ds2 – Vasc					
- dysfonction VG (%)	43/118 (36,44%)	1/3 (16,67%)	6/22 (27,27%)	7/25 (28%)	0,516
- HTA (%)	104/149 (69,80%)	3/6 (50%)	18/33 (54,54%)	21/39 (53,84)	0,060
- Age > 75 ans (%)	95/149 (63,75%)	6/6 (100%)	16/33 (48,48%)	22/39 (56,41)	0,399
- Diabète (%)	29/149 (19,46%)	1/6 (16,67%)	6/33 (18,18%)	7/39 (17,94)	0,831
- AVC/AIT/embolie (%)	36/149 (24,16%)	1/6 (16,67%)	0/33 (0%)	1/39 (2,56)	0,003
- Maladie vasculaire (%)	40/149 (26,84%)	2/6 (33,33%)	5/33 (15,15%)	7/39 (17,94)	0,253
- Age 65 – 74 ans (%)	31/149 (20,80%)	0/6 (0%)	9/33 (27,27%)	9/39 (23,07)	0,758
- Femme (%)	72/149 (48,32%)	4/6 (66,67%)	9/33 (27,27%)	13/39 (33,33)	0,119
Score de Chads vasc	3,93 +/- 1,77	3,66 +/- 2,25	2,63 +/- 1,55	2,79 +/- 1,68	0,0001
- score = 0 (%)	7/150 (4,67%)	0/6 (0%)	3/33 (9,09%)	3/39(7,69)	0,077
- score = 1 (%)	4 /150 (2,67%)	0/6 (0%)	4/33 (12,12%)	4/39 (10,25)	
- score = 2 (%)	139 /150 (92,67%)	6/6 (100%)	26/33 (78,78%)	32/39 (82,05)	
Score d'hasbled	2,31 +/- 1,18	2,16 +/- 1,16	1,78 +/- 0,99	1,84 +/- 1,01	0,041
- HTA contrôlée (%)	101/149 (67,78%)	3/6 (50%)	18/33 (54,54%)	21/39 (53,84)	0,104
- Créatinine > 200 (%)	15/145 (10,34%)	0/6 (0%)	1/31 (3,03%)	1/37 (2,70)	0,143
- Dialyse (%)					
- Transplantation (%)	1/146 (0,68%)	0/6 (0%)	0/31 (0%)	0/37 (0%)	0,614
- Maladie hépatique chronique (%)	0/117 (0%)	0/5 (0%)	0/24 (0%)	0/29 (0%)	0,167
- Cytolyse (%)	10/117 (8,54%)	0/5(0%)	5/24 (20,83%)	5/29 (17,24)	
- Cholestase (%)	0 /117(0%)	0/5 (0%)	0/24 (0%)	0/29 (0%)	
- AVC récent (%)	28 /149 (18,79%)	1/6 (16,67%)	0/33 (0%)	1/39 (2,56)	0,624
- Maladie risque hémorragique (%)	13/149 (8,72%)	1/6 (16,67%)	1/33 (3,03%)	2/39 (5,12)	
- INR instable (%)					
- Age > 65 ans (%)	127/149 (85,23%)	6/6 (100%)	26/33 (78,78%)	32/39 (82,05)	0,967
- Alcoolisme (%)	4 /149(2,68%)	0/6 (0%)	1/33 (3,03%)	1/39 (2,56)	0,303
- Médicaments a action anti – thrombotique (%)	47/149 (31,54%)	2/6 (33,33%)	7/33 (21,21%)	9/39 (23,07)	
Fraction d'ejection					
- < 30% (%)	5/118 (4,24%)	0/3(0%)	0/22 (0%)	0/25 (0%)	0,084
- 30– 60% (%)	38/118 (32,20%)	1/3 (33,33%)	6/22 (27,27%)	7/25 (28)	
- > 60% (%)	75/118 (63,55%)	2/3 (66,67%)	16/22 (72,73%)	18/25 (72)	

TABLEAU Iter : caractéristiques cliniques des patients comparant le rivaroxaban et les AVK (valeurs p correspondant à la comparaison du total du rivaroxaban vs total AVK)

3- Survenue d'accidents ischémiques

14 patients ont présenté un accident ischémique quelque soit la thérapeutique instaurée et l'âge moyen de survenue des accidents ischémiques était de 81 ans ($81 \pm 8,64$ vs $75,96 \pm 11,70$; $p = 0,07$) et à prédominance féminine (71,43% de femmes vs 28,57% d'hommes ; $p = 0,114$).

Les caractéristiques cliniques des patients ayant présentés ou non un accident ischémique sont résumées dans le tableau II.

Presque la moitié des patients ayant présentés un accident ischémique avait une thérapeutique anticoagulante de type AVK comparativement aux autres thérapeutiques (6 patients sous AVK soit 42,86% ; $p=0,665$; 3 patients sous dabigatran 110 mg soit 21,42% ; $p=0,640$; 1 patient sous kardegic soit 7,14% ; $p=0,724$; 1 patient sous dabigatran 150 mg soit 7,14% ; $p=0,601$; 1 patient sous rivaroxaban 20 mg soit 7,14% ; $p=0,976$; 1 patient sous rivaroxaban 15 mg soit 7,14% ; $p=0,145$).

On peut noter que les patients ayant présenté un accident ischémique avaient plus de comorbidités cardio – vasculaires (hypertension artérielle : 78% vs 64% ; antécédent d'AVC constitué : 29% vs 15% ; dyslipidémie avec LDL > 1,6 g/dl : 45% vs 30%).

On s'aperçoit également que plus de la moitié des patients ayant présenté un accident ischémique avait une fibrillation auriculaire de type paroxystique (pour FA paroxystique 8/14 ; $p=0,847$ vs pour FA persistante 1/14 ; $p=0,097$ vs 5/14 pour FA permanente ; $p=0,108$).

Le score de CHA2DS2 – Vasc est plus élevé chez les patients ayant présenté un accident ischémique de manière significative ($4,64 \pm 1,94$ vs $3,58 \pm 1,73$; $p=0,0409$). Sur les 14 patients ayant présenté un accident ischémique, environ 92% avaient un score de CHA2DS2 – Vasc supérieur à 2 et presque la moitié (41,67%) avait une dysfonction du ventricule gauche et plus particulièrement 25% présentait une dysfonction du ventricule gauche sévère (FEVG < 30%).

Caractéristiques de la population N = 313	Survenue d'accidents ischémiques N = 14	Pas d'accidents ischémiques N = 299	
Age	81 +/- 8,64	75,96 +/- 11,70	P = 0,073
Sexe			
- Homme (%)	4 (28,57%)	150 (50,17%)	P = 0,114
- Femme (%)	10 (71,43%)	149 (49,83%)	
Traitement instauré			
- pas de traitement (%)	1 (7,14%)	15 (5,02%)	P = 0,724
- kardegic 75 (%)	1 (7,14%)	30 (10,03%)	P = 0,723
- previscan (%)	6 (42,86%)	111 (37,12%)	P = 0,665
- pradaxa 150 (%)	1 (7,14%)	35 (11,71%)	P = 0,601
- pradaxa 110 (%)	3 (21,42%)	81 (27,10%)	P = 0,640
- xarelto 20 (%)	1 (7,14%)	22 (7,36%)	P = 0,976
- xarelto 15 (%)	1 (7,14%)	5 (1,67%)	P = 0,145
Type de FA			
- FA paroxystique (%)	8 (57,14%)	163 (54,51%)	P = 0,847
- FA persistante (%)	1 (7,14%)	81 (27,10%)	P = 0,097
- FA permanente (%)	5 (35,71%)	55 (18,39%)	P = 0,108
Facteurs de risque cardio – vasculaires			
- age (homme > 50 ans et femme > 60 ans)	14 (100%)	289 (96,65%)	P = 0,487
- HTA traitée ou non	11 (78,57%)	192 (64,21%)	P = 0,271
- Tabac actif ou sevré < 3 ans	1 (7,14%)	38 (12,71%)	P = 0,535
- IDM ou mort subite > 55 ans homme ou > 65 ans femme	0 (0%)	11 (3,70%)	P = 0,463
- DNID traité ou non	2 (14,28%)	52 (17,39%)	P = 0,764
- AVC constitué	4 (28,57%)	45 (15,05%)	P = 0,176
- LDL > 1,6	5 (45,45%)	79 (30,62%)	P = 0,298
- HDL < 0,4	0 (0%)	6 (2,32%)	P = 0,609
- HDL > 0,6	0 (0%)	8 (3,10%)	P = 0,553
Score de CHA2DS2 – Vasc			
- dysfonction VG (%)	5 (41,67%)	71 (31,69%)	P = 0,756
- HTA (%)	11 (78,57%)	193 (65,20%)	P = 0,303
- Age > 75 ans (%)	12 (85,71%)	194 (65,10%)	P = 0,111
- Diabete (%)	3 (21,42%)	52 (17,45%)	P = 0,703
- AVC/AIT/embolie (%)	4 (28,57%)	52 (17,45%)	P = 0,289
- Maladie vasculaire (%)	3 (21,42%)	62 (20,80%)	P = 0,955
- Age 65 – 74 ans (%)	1 (7,14%)	56 (18,79%)	P = 0,270
- Femme (%)	10 (71,43%)	149 (49,83%)	P = 0,038
Score de CHA2DS2 – Vasc	4,64 +/- 1,94	3,58 +/- 1,73	P = 0,0409
- score = 0	0 (0%)	13 (4,35%)	P = 0,706
- score = 1	1 (7,14%)	16 (5,35%)	
- score > 2	13 (92,86%)	270 (90,30%)	
Fraction d'éjection du ventricule gauche			
- < 30% (%)	3 (25%)	36 (16,07%)	P = 0,936
- 30 – 60% (%)	2 (16,67%)	35 (15,62%)	
- > 60% (%)	7 (58,33%)	152 (67,86%)	

TABLEAU II : caractéristiques cliniques selon la survenue ou non d'un accident ischémique

Les accidents ischémiques se répartissent de la façon suivante :

	Pas de traitement N = 16	Kardegic 75 N = 31	Previscan N = 117	dabigatran 150 N = 36	dabigatran 110 N = 84	rivaroxaban 20 N = 23	rivaroxaban 15 N = 6
Accidents ischémiques confondus	1 (6,25%)	1 (3,22%)	6 (5,12%)	1 (2,77%)	3 (3,57%)	1 (4,34%)	1 (16,67%)
AIT	1		3	1	2		
AVC		1	2		1	1	
Ischémie aiguë du membre supérieur							
Ischémie aiguë du membre inférieur							
Ischémie mésentérique			1				

TABLEAU III : répartitions des accidents thrombo – emboliques selon la thérapeutique prescrite

3.1 AOD vs AVK

	AVK vs AOD (dabigatran + rivaroxaban)	
	OR	P
Accidents ischémiques confondus	0,77 (0,20-2,99)	0,667
AIT	0,78 (0,10-5,98)	0,770
AVC	1,18 (0,13-14,35)	0,856

TABLEAU IIIa = calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents ischémiques pour les AOD
OR = odds ratio IC = intervalle de confiance

Les AOD semblent non inférieurs aux AVK dans la survenue d'accidents ischémiques confondus (odds ratio 0,77 (0,20-2,99), p=0,667).

Cette tendance se retrouve dans la survenue des accidents ischémiques transitoires (odds ratio 0,78 (0,10-5,98), p=0,770). En revanche les AVK semblent plus efficace dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (odds ratio 1,18 (0,13-14,55), p=0,856).

3.2 Dabigatran vs AVK

	AVK vs dabigatran 110		AVK vs dabigatran 150		AVK vs dabigatran toutes doses	
	OR	p	OR	p	OR	P
Accidents ischémiques confondus	0,68 (0,10-3,32)	0,598	0,52 (0,01-4,60)	0,555	0,63 (0,12-2,77)	0,492
AIT	0,93 (0,07-8,38)	0,945	1,08 (0,02-14,00)	0,944	0,98 (0,12-7,49)	0,983
AVC	0,69 (0,01-13,53)	0,764	0 (0-6,32)	0,429	0,48 (0,008-9,42)	0,546

TABLEAU IIIb = calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents ischémiques pour la dabigatran
OR = odds ratio IC intervalle de confiance

Le dabigatran toutes doses confondues semblent plus efficace aux AVK dans la survenue des accidents thrombo – emboliques (odds ratio 0,63 (0,12-2,77), p=0,492).

On retrouve cette tendance en faveur du dabigatran à la dose de 110 mg ainsi que pour le dabigatran 150 mg dans la survenue de tous les types d'accidents ischémiques, mais également de manière plus spécifique pour les accidents ischémiques transitoires et les accidents vasculaires cérébraux. Lors de notre étude, aucun patient sous dabigatran 150 mg n'a présenté d'accident vasculaire cérébral.

3.3 Rivaroxaban vs AVK

	AVK vs rivaroxaban 15		AVK vs rivaroxaban 20		AVK vs rivaroxaban toutes doses	
	OR	p	OR	p	OR	P
Accidents ischémiques confondus	3,7 (0,06-41,60)	0,234	0,84 (0,017-7,49)	0,875	1,37 (0,12-8,19)	0,708
AIT	0 (0-28,38)	0,691	0 (0-6,66)	0,437	0 (0-5,24)	0,383
AVC	11,5 (0,16-244,90)	0,020	2,61 (0,04-51,78)	0,424	4,25 (0,29-60,37)	0,125

TABLEAU IIIc = calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents ischémiques pour la rivaroxaban
OR = odds ratio IC intervalle de confiance

Selon les résultats de notre étude, le rivaroxaban toutes doses confondues semblent moins efficace dans la survenue d'accidents thrombo – emboliques (odds ratio 1,37 (0,12-8,19), p=0,708), et plus particulièrement pour le rivaroxaban 15 mg (odds ratio 3,7 (0,06-41,60), p=0,234). Au contraire, le rivaroxaban à la dose de 20 mg semble plus efficace dans la prévention d'accidents ischémiques (odds ratio 0,84 (0,017-7,49), p=0,875).

Lors de notre étude, aucun patient sous rivaroxaban n'a présenté d'accident ischémique transitoire.

4- survenue d'accidents hémorragiques

47 patients ont présentés un accident hémorragique quelque soit la thérapeutique instaurée et on s'aperçoit que l'âge moyen des patients ayant présenté un accident hémorragique est plus élevé (79 +/- 10,67 vs 75,69 +/- 11,72 ; p=0,105) et à légère prédominance masculine (59,57% d'hommes soit 28/47 vs 40,43% de femmes soit 19/47 ; p=0,123).

Les caractéristiques cliniques des patients ayant présentés ou non un accident hémorragique sont résumées dans le tableau IV.

Chez les patients ayant présenté un accident hémorragique, la répartition des thérapeutiques anticoagulantes était identique entre les anti vitamines K et le dabigatran (36,17% pour les patients sous previscan vs 40,42% pour les patients sous dabigatran) alors que pour le rivaroxaban, ce taux semble être très inférieur (17,01% pour les patients sous rivaroxaban vs 36,17% pour les patients sous previscan).

Le taux d'hémoglobine était identique dans les 2 groupes (13,639 +/- 1,96 pour les patients ayant présenté un accident hémorragique vs 13,54 +/- 1,88 pour les patients n'ayant pas présenté d'accidents hémorragiques ; p= 0,881).

Le score d'HASBLED est similaire dans les deux groupes (2,31 +/- 0,93 pour les patients ayant présenté un accident hémorragique vs 2,15 +/- 1,13 pour les patients n'ayant pas présenté d'accidents hémorragiques ; p=0,332) et ce score était majoritairement aux alentours de 2.

Caractéristiques de la population N = 313	Survenue d'accidents hémorragiques N = 47	Pas de survenue d'accidents hémorragiques N = 266	
Age	79 +/- 10,67	75,69 +/- 11,72	P = 0,105
Sexe			P = 0,123
- homme (%)	28 (59,57%)	126 (47,37%)	
- femme (%)	19 (40,43%)	140 (52,63%)	
Traitement instauré			
- pas de traitement (%)	0 (0%)	0 (%)	P = 0,084
- kardegic 75 (%)	3 (6,38%)	28 (10,52%)	P = 0,381
- previscan (%)	17 (36,17%)	100 (37,59%)	P = 0,852
- dabigatran 150 (%)	8 (17,02%)	28 (10,52%)	P = 0,198
- dabigatran 110 (%)	11 (23,40%)	73 (27,44%)	P = 0,565
- rivaroxaban 20 (%)	7 (14,89%)	16 (6,02%)	P = 0,032
- rivaroxaban 15 (%)	1 (2,12%)	5 (1,87%)	P = 0,909
Antécédent d'hémorragie	3 (6,38%)	12 (4,53%)	P = 0,584
Pas d'antécédent d'hémorragie	44 (93,62%)	253 (95,47%)	
Taux d'hémoglobine	13,639 +/- 1,96	13,54 +/- 1,88	P = 0,881
Score d'HASBLED			
- HTA contrôlée	33 (70,21%)	167 (63,50%)	P = 0,376
- Créatinine > 200 umol/l	3 (6,67%)	13 (5,02%)	P = 0,648
- Dialyse	aucun	aucun	
- Transplantation rénale	aucun	aucun	
- Maladie hépatique chronique	0 (0%)		
- Cytolyse		3 (1,49%)	P = 0,443
- Cholestase	5 (11,82%)	19 (9,45%)	P = 0,521
- AVC récent	0 (0%)	3 (1,49%)	P = 0,443
- Maladie à risque hémorragique	8 (17,02%)	41 (15,47%)	P = 0,788
- INR instable	3 (6,38%)	34 (12,88%)	P = 0,205
- Age > 65 ans	aucun	aucun	
- Alcoolisme	43 (91,49%)	222 (83,77%)	P = 0,173
- Médicaments à action anti-thrombotique	1 (2,13%)	8 (3,03%)	P = 0,734
	13 (27,66%)	64 (24,24%)	P = 0,617
Score d'HASBLED	2,31 +/- 0,93	2,15 +/- 1,13	P = 0,332
- score = 0	0 (0%)	17 (6,44%)	
- score = 1	9 (19,15%)	57 (21,51%)	
- score = 2	20 (42,55%)	94 (35,60%)	P = 0,426
- score = 3	12 (25,53%)	68 (25,76%)	
- score = 4	6 (12,77%)	21 (7,95%)	
- score = 5	0 (0%)	6 (2,27%)	
- score = 6	0 (0%)	1 (0,38%)	

TABLEAU IV : caractéristiques cliniques selon la survenue ou non d'un accident hémorragique

Les accidents hémorragiques se répartissent comme dans le tableau suivant :

	Kardegic 75 N = 31	Previscan N = 117	dabigatran 150 N = 36	dabigatran 110 N = 84	rivaroxaban 20 N = 23	rivaroxaban 15 N = 6
Hémorragies totales N = 47	3 (9,67%)	17 (14,52%)	8 (22,22%)	11 (13,09%)	7 (30,43%)	1 (16,66%)
Accidents hémorragiques mortels	1	2	1	2		
Hémorragies digestives	1	7	4	5	3	
Hématome du psoas ou rétropéritoine		1	1	1	1	
Epistaxis	1	2	1	1	1	1
Hémorragies sous conjonctivales		1		1	2	
Hémorragies cérébrales		3	1	1	1	
Nécessité transfusion	1	1		3	2	
Hémoptysie		1				
Hématurie		1				

TABLEAU V : répartitions des accidents hémorragiques selon la thérapeutique prescrite

En ce qui concerne les **accidents hémorragiques mortels**, on en dénombre 6 qui se répartissent :

- 1 pour le groupe kardegic soit 1/31 soit 3,22%
- 2 pour le groupe previscan soit 2/117 soit 1,709%

➔ **2/117 soit 1,709 pour les AVK**

- 1 pour le groupe pradaxa 150 soit 1/36 soit 2,77%
- 2 pour le groupe pradaxa 110 soit 2/84 soit 2,38%

➔ **3/120 soit 2,5% pour le dabigatran**

- 0 pour le groupe xarelto 20
- 0 pour le groupe xarelto 15

➔ **0/29 soit 0% pour le rivaroxaban**

En ce qui concerne les **hémorragies digestives**, on en dénombre 20 qui se répartissent :

- 1 pour le groupe kardegic soit 1/31 soit 3,22%
- 7 pour le groupe previscan soit 7/117 soit 5,98%
- ➔ **7/117 soit 5,98% pour les AVK**
 - 4 pour le groupe pradaxa 150 soit 4/36 soit 11,11%
 - 5 pour le groupe pradaxa 110 soit 5/84 soit 5,95%
- ➔ **9/120 soit 7,5% pour el dabigatran**
 - 3 pour le groupe xarelto 20 soit 3/23 soit 13,04%
 - 0 pour le groupe xarelto 15
- ➔ **3/29 soit 10,34% pour le rivaroxaban**

En ce qui concerne la **nécessité de transfusion**, on en dénombre 7 qui se répartissent :

- 1 pour le groupe kardegic
- 1 pour le groupe previscan soit 1/117 soit 0,85%
- ➔ **1/117 soit 0,85% pour les AVK**
 - 0 pour le groupe pradaxa 150 soit 0/36 soit 0%
 - 3 pour le groupe pradaxa 110 soit 3/84 soit 3,57%
- ➔ **3/120 soit 2,5% pour le dabigatran**
 - 2 pour le groupe xarelto 20 soit 2/23 soit 8,69%
 - 0 pour le groupe xarelto 15 soit 0/6 soit 0%
- ➔ **2/29 soit 6,89% pour le rivaroxaban**

En ce qui concerne les **hémorragies cérébrales**, on en dénombre 6 qui se répartissent :

- 0 pour le groupe kardegic
- 3 pour le groupe previscan soit 3/117 soit 2,56%
- ➔ **3/117 soit 2,56% pour les AVK**
 - 1 pour le groupe pradaxa 150 soit 1/36 soit 2,77%
 - 1 pour le groupe pradaxa 110 soit 1/84 soit 1,19%
- ➔ **2/120 soit 1,66% pour le dabigatran**
 - 1 pour le groupe xarelto 20 soit 1/23 soit 4,34%
 - 0 pour le groupe xarelto 15
- ➔ **1/29 soit 3,44% pour le rivaroxaban**

En ce qui concerne les **hémorragies mineures** qui comprennent (hématome du psoas et du rétropéritoine / épistaxis / hémorragie conjonctivale / hémoptysie / hématurie), on en dénombre 17 :

- 1 pour le groupe kardegic 75 soit 1/31 soit 3,22%
- 6 pour le groupe previscan soit 6/117 soit 5,12%

➔ **6/117 soit 5,12% pour les AVK**

- 2 pour le groupe pradaxa 150 soit 2/36 soit 5,55%
- 3 pour le groupe pradaxa 110 soit 3/84 soit 3,57%

➔ **5/120 soit 4,16% pour le dabigatran**

- 4 pour le groupe xarelto 20 soit 4/23 soit 17,39%
- 1 pour le groupe xarelto 15 soit 1/6 soit 16,66%

➔ **5/29 soit 17,24% pour le rivaroxaban**

4.1 AOD vs AVK

	AVK vs AOD (dabigatran + rivaroxaban)	
	OR	P
Hémorragies toutes confondues	1,30 (0,64-2,69)	0,434
Accidents hémorragiques mortels	1,18 (0,13-14,35)	0,856
Hémorragies digestives	1,37 (0,47-4,26)	0,515
Hématome du psoas ou rétropéritoine	2,38 (0,18-126,17)	0,440
Epistaxis	1,18 (0,13-14,35)	0,856
Hémorragies sous conjonctivales	2,38 (0,18-126,17)	0,440
Hémorragies cérébrales	0,78 (0,10-5,94)	0,764
Nécessité transfusion	4,02 (0,44-192,08)	0,172
Hémoptysie		
Hématurie		

TABLEAU Va : calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents hémorragiques pour les AOD
OR = odds ratio IC intervalle de confiance

Les AOD semblent à l'origine de plus accidents hémorragiques, de manière non significative, par rapport aux AVK (odds ratio 1,30 (0,64-2,69), p=0,434).

Les hémorragies digestives semblent également plus importantes avec les AOD (odds ratio 1,37 (0,47-4,26), p=0,515).

En revanche, les AOD semblent à l'origine de moins d'hémorragies cérébrales (odds ratio 0,78 (0,10-5,94), p=0,764).

4.2 Dabigatran vs AVK

	AVK vs dabigatran 110		AVK vs dabigatran 150		AVK vs dabigatran toutes doses	
	OR	p	OR	p	OR	P
Hémorragies toutes confondues	0,88 (0,35-2,14)	0,772	1,68 (0,56-4,62)	0,275	1,10 (0,51-2,40)	0,779
Accidents hémorragiques mortels	1,40 (0,09-19,67)	0,736	1,64 (0,027-32,32)	0,686	1,47 (0,16-17,92)	0,672
Hémorragies digestives	0,99 ((0,23-3,79)	0,992	1,96 (0,39-8,27)	0,297	1,27 (0,40-4,17)	0,641
Hématome du psoas ou rétropéritoine	1,39 (0,017-110,63)	0,813	3,31 (0,04-262,33)	0,374	1,96 (0,10-116,96)	0,576
Epistaxis	0,69 (0,011-13,53)	0,764	1,64 (0,02-32,32)	0,686	0,97 (0,06-13,65)	0,979
Hémorragies sous conjonctivales	1,39 (0,017-110,63)	0,813			0,97 (0,01-77,16)	0,985
Hémorragies cérébrales	0,45 (0,008-5,83)	0,491	1,08 (0,020-14,00)	0,944	0,64 (0,05-5,74)	0,630
Nécessité transfusion	4,29 (0,33-227,41)	0,173			2,97 (0,23-157,44)	0,325
Hémoptysie						
Hématurie						

TABLEAU Vb : calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents hémorragiques pour le dabigatran
OR = odds ratio IC intervalle de confiance

Le dabigatran semble à l'origine de plus d'hémorragies toutes confondues (odds ratio 1,10 (0,51-2,40), p=0,779). On remarque, néanmoins, que le dabigatran à la dose de 110 mg semble à l'origine de moins d'hémorragies (odds ratio 0,88 (0,35-2,14), p=0,772).

Les accidents hémorragiques mortels seraient plus nombreux avec le dabigatran (odds ratio 1,47 (0,16-17,92), p=0,672).

En ce qui concerne les hémorragies digestives, elles semblent plus nombreuses avec le dabigatran (odds ratio 1,27 (0,40-4,17), p=0,641). Mais ces hémorragies sont moins importantes avec le dabigatran à la dose de 110 mg (odds ratio 0,99 (0,23-3,79), p=0,992).

Les hémorragies cérébrales semblent moins importantes avec le dabigatran par rapport aux AVK (odds ratio 0,64 (0,05-5,74), p=0,630), en particulier avec le dabigatran à la dose de 110 mg (odds ratio 0,45 (0,008-5,83), p=0,491).

4.3 Rivaroxaban vs AVK

	AVK vs rivaroxaban 15		AVK vs rivaroxaban 20		AVK vs rivaroxaban toutes doses	
	OR	p	OR	p	OR	P
Hémorragies toutes confondues	1,17 (0,023-11,48)	0,885	2,57 (0,77-7,84)	0,064	2,24 (0,73-6,35)	0,094
Accidents hémorragiques mortels	0 (0-42,86)	0,746	0 (0-10,04)	0,527	0 (0-7,90)	0,478
Hémorragies digestives	0 (0-11,21)	0,537	2,35 (0,36-11,39)	0,229	1,81 (0,28-8,58)	0,405
Hématome du psoas ou rétropéritoine			5,27 (0,06-417,31)	0,196	4,14 (0,05-327,90)	0,282
Epistaxis	11,5 (0,162-244,90)	0,020	0 (0-10,04)	0,527	2,05 (0,03-40,53)	0,554
Hémorragies sous conjonctivales			11,04 (0,53-657,05)	0,017	8,59 (0,42-511,07)	0,040
Hémorragies cérébrales	0 (0-28,38)	0,691	1,72 (0,03-22,57)	0,638	1,35 (0,02-17,60)	0,794
Nécessité transfusion			11,04 (0,53-657,05)	0,017	8,59 (0,42-511,07)	0,040
Hémoptysie						
Hématurie						

TABLEAU Vc : calcul de l'odds ratio de la survenue des accidents hémorragiques pour le rivaroxaban
OR = odds ratio IC intervalle de confiance

Le rivaroxaban semble à l'origine de beaucoup plus d'hémorragies toutes confondues (odds ratio 12,24 (0,73-6,35), p=0,094). On note que le rivaroxaban à la dose de 20 mg seraient à l'origine de plus hémorragies (odds ratio 2,57 (0,77-7,84), p=0,064) que le rivaroxaban à la dose de 15 mg (odds ratio 1,17 (0,023-11,48), p=0,885).

Lors de notre étude, aucun patient chez qui a été initié un traitement par rivaroxaban n'a présenté d'accidents hémorragiques mortels.

En ce qui concerne les hémorragies digestives, elles semblent plus nombreuses avec le rivaroxaban (odds ratio 1,81 (0,28-8,58), p=0,405). Lors de notre étude, aucun des patients sous rivaroxaban 15 mg n'a présenté d'hémorragies digestives.

Les hémorragies cérébrales semblent plus importantes avec le rivaroxaban par rapport aux AVK (odds ratio 1,35 (0,02-17,60), p=0,794). Mais lors de notre étude aucun des patients sous rivaroxaban à la dose de 15 mg n'a présenté d'hémorragies cérébrales.

D- Discussion

Dans un premier temps, notre travail a permis d'évaluer l'arsenal thérapeutique dont nous disposons lors de la découverte d'une fibrillation auriculaire non valvulaire.

Notre étude a mis en évidence une prescription préférentielle des AOD à faibles dosages (dabigatran 110 ou rivaroxaban 15) dans une population plus âgée mais également plus à risque de complications thrombo – emboliques et de complications hémorragiques, comparativement au PREVISCAN® et aux AOD à forts dosages (dabigatran 150 ou rivaroxaban 20).

Dans un deuxième temps, notre travail a permis de comparer la survenue d'accident ischémique et d'accident hémorragique chez des patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire traitée soit par les anti vitamines K, traitement de référence, soit par les anticoagulants oraux directs, dabigatran ou rivaroxaban. L'intérêt de notre étude est de décrire le suivi d'une population du monde réel.

Pour le critère de jugement d'efficacité, l'étude RELY a démontré que le dabigatran à une dose de 220 mg est non inférieur à la warfarine en prévention des maladies thrombo – emboliques systémiques (incidence d'AVC ou d'embolie systémique 1,53% pour le dabigatran et de 1,69% pour la warfarine).

Pour une dose de 300 mg de dabigatran, l'étude a démontré que ce dernier était non seulement non inférieur à la warfarine mais significativement supérieur (incidence d'AVC ou d'embolie systémique est de 1,11% pour le dabigatran alors qu'il est de 1,69% pour la warfarine).

Au sein de notre étude, dans le cadre de la prévention des accidents thrombo – emboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, le dabigatran semble plus efficace que les AVK. Pour rappel, lors de notre étude, aucun patient sous dabigatran à la dose de 150 mg n'a présenté d'accident vasculaire cérébral.

Table 2. Efficacy Outcomes, According to Treatment Group.

Event	Dabigatran, 110 mg (N = 6015)		Dabigatran, 150 mg (N = 6076)		Warfarin (N = 6022)		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
	no. of patients		no. of patients		no. of patients		Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr	%/yr						
Stroke or systemic embolism*	182	1.53	134	1.11	199	1.69	0.91 (0.74–1.11)	<0.001 for noninferiority, 0.34	0.66 (0.53–0.82)	<0.001 for noninferiority, <0.001	0.73 (0.58–0.91)	0.005
Stroke	171	1.44	122	1.01	185	1.57	0.92 (0.74–1.13)	0.41	0.64 (0.51–0.81)	<0.001	0.70 (0.56–0.89)	0.003
Hemorrhagic	14	0.12	12	0.10	45	0.38	0.31 (0.17–0.56)	<0.001	0.26 (0.14–0.49)	<0.001	0.85 (0.39–1.83)	0.67
Ischemic or unspecified	159	1.34	111	0.92	142	1.20	1.11 (0.89–1.40)	0.35	0.76 (0.60–0.98)	0.03	0.69 (0.54–0.88)	0.002
Nondisabling stroke	60	0.50	44	0.37	69	0.58	0.86 (0.61–1.22)	0.40	0.62 (0.43–0.91)	0.01	0.72 (0.49–1.07)	0.10
Disabling or fatal stroke	112	0.94	80	0.66	118	1.00	0.94 (0.73–1.22)	0.65	0.66 (0.50–0.88)	0.005	0.70 (0.53–0.94)	0.02
Myocardial infarction	86	0.72	89	0.74	63	0.53	1.35 (0.98–1.87)	0.07	1.38 (1.00–1.91)	0.048	1.02 (0.76–1.38)	0.88
Pulmonary embolism	14	0.12	18	0.15	11	0.09	1.26 (0.57–2.78)	0.56	1.61 (0.76–3.42)	0.21	1.27 (0.63–2.56)	0.50
Hospitalization	2311	19.4	2430	20.2	2458	20.8	0.92 (0.87–0.97)	0.003	0.97 (0.92–1.03)	0.34	1.06 (1.00–1.12)	0.04
Death from vascular causes	289	2.43	274	2.28	317	2.69	0.90 (0.77–1.06)	0.21	0.85 (0.72–0.99)	0.04	0.94 (0.79–1.11)	0.44
Death from any cause	446	3.75	438	3.64	487	4.13	0.91 (0.80–1.03)	0.13	0.88 (0.77–1.00)	0.051	0.97 (0.85–1.11)	0.66

En ce qui concerne la tolérance de cette thérapeutique, l'étude RELY a démontré que la fréquence des accidents hémorragiques majeurs est moins élevée chez les patients traités par dabigatran à 220 mg par rapport à la warfarine (2,7% d'accidents hémorragiques pour le dabigatran vs 3,4% pour la warfarine). A la dose de 300 mg le dabigatran est autant à risque hémorragique que la warfarine (3,1% d'accidents hémorragiques pour le dabigatran vs 3,4% pour la warfarine).

En ce qui concerne les hémorragies intra – crâniennes, le dabigatran était à l'origine de moins d'incident que la warfarine (on retrouvait 0,2 à 0,3% d'hémorragies intra – crâniennes dans le groupe dabigatran alors qu'on en dénombrait 0,74% dans le groupe warfarine).

En ce qui concerne les hémorragies digestives, l'étude a montré qu'à la dose de 300 mg par jour qu'il existait plus d'incident (1,1% à 1,5% d'hémorragie gastro – intestinale avec le dabigatran vs 1,0% avec la warfarine).

Dans notre étude, la tolérance du dabigatran semble en accord avec les résultats de l'étude RELY. Le dabigatran à la dose de 110 mg semble être à l'origine de moins hémorragies toutes confondues.

Comme dans la littérature, le dabigatran toutes doses semble à l'origine de moins d'hémorragies cérébrales.

En ce qui concerne les hémorragies digestives, on retrouve la même tendance avec plus d'hémorragies digestives sous dabigatran.

Table 3. Safety Outcomes, According to Treatment Group.^o

Event	Dabigatran, 110 mg		Dabigatran, 150 mg		Warfarin		Dabigatran, 110 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg, vs. Warfarin		Dabigatran, 150 mg vs. 110 mg	
							Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr	no. of patients	%/yr						
Major bleeding	322	2.71	375	3.11	397	3.36	0.80 (0.69–0.93)	0.003	0.93 (0.81–1.07)	0.31	1.16 (1.00–1.34)	0.052
Life threatening	145	1.22	175	1.45	212	1.80	0.68 (0.55–0.83)	<0.001	0.81 (0.66–0.99)	0.04	1.19 (0.96–1.49)	0.11
Non-life threatening	198	1.66	226	1.88	208	1.76	0.94 (0.78–1.15)	0.56	1.07 (0.89–1.29)	0.47	1.14 (0.95–1.39)	0.17
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	1.36 (1.09–1.70)	0.007
Minor bleeding	1566	13.16	1787	14.84	1931	16.37	0.79 (0.74–0.84)	<0.001	0.91 (0.85–0.97)	0.005	1.16 (1.08–1.24)	<0.001
Major or minor bleeding	1740	14.62	1977	16.42	2142	18.15	0.78 (0.74–0.83)	<0.001	0.91 (0.86–0.97)	0.002	1.16 (1.09–1.23)	<0.001
Intracranial bleeding	27	0.23	36	0.30	87	0.74	0.31 (0.20–0.47)	<0.001	0.40 (0.27–0.60)	<0.001	1.32 (0.80–2.17)	0.28
Extracranial bleeding	299	2.51	342	2.84	315	2.67	0.94 (0.80–1.10)	0.45	1.07 (0.92–1.25)	0.38	1.14 (0.97–1.33)	0.11
Net clinical benefit outcome [‡]	844	7.09	832	6.91	901	7.64	0.92 (0.84–1.02)	0.10	0.91 (0.82–1.00)	0.04	0.98 (0.89–1.08)	0.66

Dans l'étude ROCKET, le rivaroxaban s'est avéré non inférieur à la warfarine car le nombre d'AVC et d'embolies systémiques est réduit de façon similaire dans les 2 groupes (1,7% par an d'AVC et d'embolies systémiques dans le groupe rivaroxaban vs 2,2% par an dans le groupe warfarine). La supériorité du rivaroxaban a été démontrée chez les patients en per protocole mais pas chez les patients en intention de traiter, selon une analyse de sensibilité.

Table 2. Primary End Point of Stroke or Systemic Embolism.*

Study Population	Rivaroxaban			Warfarin			Hazard Ratio (95% CI)†	P Value	
	No. of Patients	No. of Events	Event Rate	No. of Patients	No. of Events	Event Rate		Noninferiority	Superiority
			<i>no./100 patient-yr</i>			<i>no./100 patient-yr</i>			
Per-protocol, as-treated population‡	6958	188	1.7	7004	241	2.2	0.79 (0.66–0.96)	<0.001	
Safety, as-treated population	7061	189	1.7	7082	243	2.2	0.79 (0.65–0.95)		0.02
Intention-to-treat population§	7081	269	2.1	7090	306	2.4	0.88 (0.75–1.03)	<0.001	0.12
During treatment		188	1.7		240	2.2	0.79 (0.66–0.96)		0.02
After discontinuation		81	4.7		66	4.3	1.10 (0.79–1.52)		0.58

Dans notre étude, le rivaroxaban à la dose de 20 mg semble plus efficace dans la prévention des accidents thrombo – emboliques. Néanmoins, à la dose de 15 mg le rivaroxaban semble moins efficace, mais ces résultats sont à nuancer du fait de la faible proportion de patients recrutés pendant l'étude.

La fréquence des hémorragies majeures ou non cliniquement pertinentes était similaire dans les 2 groupes (14,9% par an d'hémorragies dans le groupe rivaroxaban vs 14,5% par an dans le groupe warfarine).

Les risques d'hémorragies fatales ainsi que le risque d'hémorragies intra – crâniennes se sont révélés plus faibles dans le groupe rivaroxaban (pour les hémorragies fatales, 0,2% par an dans le groupe rivaroxaban vs 0,5% par an dans le groupe warfarine ; pour les hémorragies intra – crâniennes, 0,5% par an dans le groupe rivaroxaban vs 0,7% par an dans le groupe warfarine).

Table 3. Rates of Bleeding Events.*

Variable	Rivaroxaban (N = 7111)		Warfarin (N = 7125)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Events	Event Rate	Events	Event Rate		
	no. (%)	no./100 patient-yr	no. (%)	no./100 patient-yr		
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥ 2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Dans notre étude, le rivaroxaban serait à l'origine de plus d'hémorragies, particulièrement avec le rivaroxaban à la dose de 20 mg.

On a noté qu'aucun patient sous rivaroxaban n'avait présenté d'accidents hémorragiques mortels.

Les résultats de notre étude ont également mis en évidence plus d'hémorragies digestives et d'hémorragies cérébrales sous rivaroxaban. A noter, qu'aucun patient sous rivaroxaban à la dose de 15 mg n'a présenté d'hémorragies cérébrales.

Tout comme l'évaluation de l'efficacité du rivaroxaban, les résultats concernant la tolérance sont à nuancer du fait du faible nombre de patients traités par rivaroxaban dans notre étude.

Analyse des biais :

Dans notre étude, on note une prescription préférentielle des faibles dosages des AOD (dabigatran 110 et rivaroxaban 15) aux patients les plus à risque thrombo – emboliques et hémorragiques. Cette prescription est également mise en évidence dans les différentes études observationnelles réalisées jusqu'ici. Il s'agit d'un biais important à prendre en compte dit biais d'indication.

Un autre biais d'indication découle de la période pendant laquelle cette étude a été menée. En 2011, au moment de l'inclusion des patients, les AOD indiqués dans la FA n'étaient pas sur le marché (dabigatran) ou n'avaient pas encore l'indication dans la FA (rivaroxaban). Puis, en 2012, lors de l'inclusion des patients AOD, les médecins avaient le choix entre différents anticoagulants oraux. Les AOD promettaient une prescription moins contraignante et une meilleure qualité de vie des patients ce qui pouvait dès lors favoriser leur prescription, malgré des craintes concernant leur sécurité d'utilisation et cela pouvait dès lors favoriser leur prescription par les médecins.

On peut noter que dans notre étude, peu de patients ont été traités par rivaroxaban comparativement aux autres thérapeutiques. Cela entraîne un biais dans l'analyse des résultats et font que les résultats concernant cette population sont à nuancer.

Notre étude n'a pas permis de réaliser des courbes de survie du fait du nombre trop faibles d'événements enregistrés probablement dus à la difficulté de recueil de ces événements. Pour rappel, le recueil des événements ischémiques et hémorragiques a été comptabilisé par le biais d'un questionnaire adressé au médecin traitant de chaque patient. Si nous avions réalisé nous même ce recueil, il nous aurait probablement été possible de réaliser ces courbes selon une courbe de Kaplan – Meier.

V- CONCLUSION

Depuis de nombreuses années, les anticoagulants conventionnels constituent le traitement de référence dans la prévention des accidents thrombo – emboliques secondaire à une fibrillation auriculaire. Cependant, ces thérapeutiques présentent de nombreux inconvénients, en particulier un risque hémorragique, mais aussi du fait des nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires, une surveillance accrue de l'activité anticoagulante par la mesure de l'INR.

Le dabigatran et le rivaroxaban ont fait l'objet de différentes études pour démontrer leur efficacité et leur tolérance par rapport aux anticoagulants conventionnels dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embols systémiques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Lors de ces différentes études, les anticoagulants oraux directs ont démontré qu'ils pouvaient être une alternative au traitement de référence.

Notre étude a permis de comparer l'efficacité des anticoagulants directs oraux aux anti – vitamines K dans la prévention des accidents thrombo – emboliques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire. Nous avons également pu comparer la tolérance de ces thérapeutiques, en particulier par la survenue d'accidents hémorragiques qui en sont la principale complication, dans une population du monde réel.

Les résultats de cette étude observationnelle sont rassurants quant au bénéfice/risque des anticoagulants oraux directs et sont en adéquation avec les résultats des études ayant permis la commercialisation de ces thérapeutiques dans l'indication de la prévention des accidents thrombo – emboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

En termes de survenue d'accidents thrombo – emboliques, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les AOD et les AVK. Ceci conforte les anticoagulants oraux directs comme alternative aux anti – vitamines K pour la prévention des accidents thrombo – emboliques dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

En termes de survenue d'accidents hémorragiques, il n'a pas été mis en évidence également de différence de tolérance entre les AOD et les AVK. Cependant, l'absence d'antidote en cas de survenue d'accidents hémorragiques reste la limite qui fait que les anticoagulants oraux directs restent une alternative aux anti – vitamines K. Des études sont en cours pour pallier à ce manque et ainsi diminuer le scepticisme du corps médical à leur encontre.

La facilité d'utilisation des anticoagulants oraux directs (activité anticoagulante directe sans nécessité de relais avec les héparines, pas de nécessité de surveillance biologique) pose la question de l'utilisation de ces thérapeutiques comme traitement de première intention dans la fibrillation auriculaire non valvulaire.

VI- BIBLIOGRAPHIE

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 11 janv 2001;86(5):516-21.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 9 mai 2001;285(18):2370-5.
3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 29 avr 1982;306(17):1018-22.
4. Chugh SS, Blackshear JL, Shen W-K, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. févr 2001;37(2):371-8.
5. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1 août 1994;74(3):236-41.
6. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 1 avr 2006;27(8):949-53.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 1 déc 2009;104(11):1534-9.
8. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 7 nov 2006;114(2):119-25.
9. Chutani SK, Imran N, Kanjwal Y. Atrial Fibrillation: Current Concepts. *Int J Health Sci*. janv 2008;2(1):85-90.
10. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 16 oct 1998;82(8A):18N - 28N.
11. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 15 mars 2011;123(10):e269-367.
12. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France The ALFA Study. *Circulation*. 15 juin 1999;99(23):3028-35.
13. Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 1 nov 2012;33(21):2719-47.
14. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-Term Progression and Outcomes With Aging in Patients With Lone Atrial Fibrillation A 30-Year Follow-Up Study. *Circulation*. 19 juin 2007;115(24):3050-6.

15. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey J-Y, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J*. mai 2008;29(9):1181-9.
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke J Cereb Circ*. août 1991;22(8):983-8.
17. Brembilla-Perrot B, Marçon O, Chometon F, Bertrand J, de la Chaise AT, Louis P, et al. Supraventricular tachyarrhythmia as a cause of sudden cardiac arrest. *J Interv Card Electrophysiol*. 1 août 2006;16(2):97-104.
18. Homoud MK, Estes III M. Shedding new light on the pathophysiology of conversion of paroxysmal atrial fibrillation into persistent atrial fibrillation. *Am Heart J*. nov 2007;154(5):801-4.
19. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. mars 2003;2(3):177-88.
20. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H-C, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 1 nov 2007;28(22):2803-17.
21. Gallagher MM, Obel OA, Camm AJ. Tachycardia-Induced Atrial Myopathy: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1 sept 1997;8(9):1065-74.
22. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol*. sept 1998;32(3):695-703.
23. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 11 sept 2003;349(11):1019-26.
24. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 5 oct 1999;131(7):492-501.
25. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 10 juin 2006;367(9526):1903-12.
26. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 14 mai 2009;360(20):2066-78.
27. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA*. 20 nov 2002;288(19):2441-8.
28. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 11 août 2007;370(9586):493-503.
29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.

30. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 10 août 2011;365(10):883-91.
31. Inoue H, Atarashi H. Risk factors for thromboembolism in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 15 août 2000;86(8):852-5.
32. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA.* 13 juin 2001;285(22):2864-70.
33. Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines 2010: Prevention of Stroke and Systemic Thromboembolism in Atrial Fibrillation and Flutter. *Can J Cardiol.* 1 janv 2011;27(1):74-90.
34. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, et al. Selecting Patients With Atrial Fibrillation for Anticoagulation Stroke Risk Stratification in Patients Taking Aspirin. *Circulation.* 19 oct 2004;110(16):2287-92.
35. Lorenzoni R, Lazzerini G, Cocci F, De Caterina R. Short-term prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation with aspirin plus clopidogrel: the Clopidogrel-Aspirin Atrial Fibrillation (CLAAF) Pilot Study. *Am Heart J.* juill 2004;148(1):180.
36. Chan Y-H, Yiu K-H, Lau K-K, Yiu Y-F, Li S-W, Lam T-H, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: Role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis.* 1 déc 2014;237(2):504-13.
37. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093-100.
38. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* juin 2008;133(6 Suppl):160S - 198S.
39. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* janv 2001;119(1 Suppl):8S - 21S.
40. Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al. Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost.* 1 sept 2004;2(9):1573-80.
41. Lancellotti P [b1] (analytic), Scheen AJ [b2] (analytic). LE MÉDICAMENT DU MOIS: Dabigatran éxétilate (Pradaxa_[sub]@_[/sub]): anticoagulant oral, inhibiteur direct sélectif de la thrombine (French). Dabigatran Etexilate Pradaxa_[sub]@_[/sub] ORAL ANTICOAGULANT Act DIRECT Sel Inhib THROMBIN Engl. cover date 2010;65(10):588-92.
42. Hermans C [b1] (analytic). Pradaxa_[sub]@_[/sub] ([^[sup]D_[/sub]]abigatran [^[sup]E_{[/sub]]texilate) et chirurgie orthopédique: pourquoi, pour qui et comment ? (French). *Louvain Méd.* cover date 2010;129(5):161-7.}
43. Gouvernement du Canada SC. Sommaire des motifs de décision (SMD) : Pradax - 2008 - Santé Canada [Internet]. 2008 [cité 29 janv 2015]. Disponible sur: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2008_pradax_114887-fra.php

44. Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* mai 2011;127(5):457-65.
45. Samama MM, Depasse F. Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 sept 2009;67(5):525-34.
46. Gegu M [b1] (analytic), Chevalet P [b1] (analytic), Piloquet F-X [b1] (analytic), Berrut G [b1] (analytic), De Decker L [b1] (analytic). Caractéristiques générales des nouveaux anticoagulants oraux (French). *Gen Charact New Oral Anticoagulants Engl.* cover date 2013;11(SUP1):4-9.
47. Soff GA. A new generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2012;32(3):569-74.
48. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol.* mai 2012;87 Suppl 1:S141-5.
49. Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol.* mai 2012;87 Suppl 1:S119-26.
50. Grottke O, van Ryn J, Spronk HMH, Rossaint R. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(1):R27.
51. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* avr 2013;19(4):446-51.

ANNEXES

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE MÉDECIN TRAITANT

NOM – PRENOM DU PATIENT :

1- Votre patient a t'il eu des accidents d'embols systémiques depuis l'instauration de la thérapeutique anticoagulante?

- oui
- non

2- si oui, lesquels?

- AIT
- AVC
- Ischémie aigue des membres inférieurs
- Ischémie aigue des membres supérieurs
- Ischémie mésentérique

NB : notifier la date de la survenue de l'accident ischémique

3- Votre patient a t'il eu des accidents hémorragiques depuis l'instauration de a thérapeutique anticoagulante?

- oui
- non

4- Si oui, lesquels?

- accidents hémorragiques mortels
- hémorragies digestives (UGD/ rectorragie)
- hématome du psoas ou rétropéritonéal
- épistaxis
- hémorragie sous conjonctivale
- hémorragie cérébrale (hémorragie intra – crânienne/hématome sous – dural)
- nécessité de transfusion
- hémoptysie
- hématurie

ANNEXE 2 = questionnaire anticoagulants conventionnels

IDENTITE PATIENT :

- **nom**
- **prénom**
- **date de naissance**

AGE AU MOMENT DIAGNOSTIC DE LA FA =

1- ANTICOAGULANT PRESCRIT

WARFARINE	
FLUINDIONE	

date instauration des AC :

2- TYPE DE FA

- PAROXYSTIQUE
- PERMANENTE
- PERSISTANTE

3- ANTECEDENTS D'HEMORRAGIE DIGESTIVE

- oui
- non

4- DONNÉES BIOLOGIQUES

- créatinine =
- clairance de la créatinine (cockroft) =
- hémoglobine =

5- THERAPEUTIQUES ASSOCIEES A LA SORTIE

ANTI – AGREGANT	
BETA – BLOQUANT	
CORDARONE	
IEC	
ARA 2	
INHIBITEURS CALCIQUES	
DIURETIQUES	
AINS	
STATINES	
DIGOXINE	
IPP	

6- FACTEURS DE RISQUE CARDIO – VASCULAIRE

AGE (homme de 50 ans ou plus et femme de 60 ans ou plus)	
TABAGISME (actuel ou sevré depuis moins de 3 ans)	
ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ACCIDENTS CARDIO – VASCULAIRES PRECOCES - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin	
HTA PERMANENTE (traitée ou non)	
DIABETE NON INSULINO – DEPENDANT (traité ou non)	
AVC CONSTITUÉ AVANT 45 ANS	
DYSLIPIDEMIES - LDL cholestérol > 1,6 g/l - HDL cholestérol < 0,40 g/l - HDL cholestérol > 0,60 g/l (facteur protecteur)	

7- SCORE DE CHA2DS2VASC

C	Dysfonction VG (FE< 45%) ou IC	1	
H	HTA	1	
A2	Age > 75 ans	2	
D	Diabète	1	
S2	AVC/AIT/embolie	2	
V	Maladie vasculaire	1	
A	Age 65 – 74 ans	1	
Sc	Sexe féminin	1	

TOTAL =

8- SCORE HASBLED

HTA contrôlée (PAS > 160 mmHg)	
Anomalie de la fonction rénale (créatinine > 200 umol/l ou transplantation ou dialyse)	
Anomalie de la fonction hépatique (maladie hépatique chronique ou cytolysse ou cholestase)	
Accident vasculaire cérébral récent	
Maladie à risque hémorragique (ulcère, néoplasie, anémie, trouble de la coagulation ...)	
INR instable ou élevé	
Age supérieur à 65 ans	
Alcoolisme	
Médicaments à action anti – thrombotique (aspirine, AINS, héparines)	

TOTAL =

9- CR ETT

- FE =
- thrombus IV = oui/non

10- CR ETO

- thrombus IA : oui/non
- FOP : oui/non

ANNEXE 3 = questionnaire anticoagulants oraux directs

IDENTITE PATIENT :

- **nom**
- **prénom**
- **date de naissance**

AGE AU MOMENT DIAGNOSTIC DE LA FA =

1- ANTICOAGULANT PRESCRIT

DABIGATRAN	PRADAXA 150	
	PRADAXA 110	
RIVAROXABAN	XARELTO 20	
	XARELTO 15	

date instauration des AC :

2- TYPE DE FA

- PAROXYSTIQUE
- PERMANENTE
- PERSISTANTE

3- ANTECEDENTS D'HEMORRAGIE DIGESTIVE

- oui
- non

4- DONNÉES BIOLOGIQUES

- créatinine =
- clairance de la créatinine (cockroft) =
- hémoglobine =

5- THERAPEUTIQUES ASSOCIEES A LA SORTIE

ANTI – AGREGANT	
BETA – BLOQUANT	
CORDARONE	
IEC	
ARA 2	
INHIBITEURS CALCIQUES	
DIURETIQUES	
AINS	
STATINES	
DIGOXINE	
IPP	

6- FACTEURS DE RISQUE CARDIO – VASCULAIRE

AGE (homme de 50 ans ou plus et femme de 60 ans ou plus)	
TABAGISME (actuel ou sevré depuis moins de 3 ans)	
ANTECEDENTS FAMILIAUX D'ACCIDENTS CARDIO – VASCULAIRES PRECOCES - IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou un parent du 1er degré de sexe masculin - IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou un parent du 1er degré de sexe féminin	
HTA PERMANENTE (traitée ou non)	
DIABETE NON INSULINO – DEPENDANT (traité ou non)	
AVC CONSTITUÉ AVANT 45 ANS	
DYSLIPIDEMIES - LDL cholestérol > 1,6 g/l - HDL cholestérol < 0,40 g/l - HDL cholestérol > 0,60 g/l (facteur protecteur)	

7- SCORE DE CHA2DS2VASC

C	Dysfonction VG (FE< 45%) ou IC	1	
H	HTA	1	
A2	Age > 75 ans	2	
D	Diabète	1	
S2	AVC/AIT/embolie	2	
V	Maladie vasculaire	1	
A	Age 65 – 74 ans	1	
Sc	Sexe féminin	1	

TOTAL =

8- SCORE HASBLED

HTA contrôlée (PAS > 160 mmHg)	
Anomalie de la fonction rénale (créatinine > 200 umol/l ou transplantation ou dialyse)	
Anomalie de la fonction hépatique (maladie hépatique chronique ou cytolysé ou cholestase)	
Accident vasculaire cérébral récent	
Maladie à risque hémorragique (ulcère, néoplasie, anémie, trouble de la coagulation ...)	
INR instable ou élevé	
Age supérieur à 65 ans	
Alcoolisme	
Médicaments à action anti – thrombotique (aspirine, AINS, héparines)	

TOTAL =

B. CR ETT

- FE =
- thrombus IV = oui/non

C. CR ETO

- thrombus IA : oui/non
- FOP : oui/non

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je juge 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 seront 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.