



**HAL**  
open science

# Les anticoagulants oraux directs dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire

Émeline Henon

► **To cite this version:**

Émeline Henon. Les anticoagulants oraux directs dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01346565

**HAL Id: dumas-01346565**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346565>**

Submitted on 19 Jul 2016

**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.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 septembre 2015

Par Melle HENON Emeline

**LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA  
PREVENTION SECONDAIRE DES ACCIDENTS VASCULAIRES  
CEREBRAUX CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE  
FIBRILLATION AURICULAIRE**

JURY

Président et directeur de thèse : M Jean-Marc CHILLON

Membres : Mme Bénédicte DUPOND

M Sami SAHBI

Thèse n°



# REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mon entière reconnaissance à

Monsieur le Professeur J-M Chillon,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, pour votre grande disponibilité, votre rigueur et l'intérêt porté à mon travail,

Pour la patience que vous avez eue en acceptant de diriger cette thèse durant ces quatre années,

Je vous prie d'accepter l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le pharmacien B Dupond,

Qui m'a fait le grand honneur de juger ce travail,

Qui n'a cessé de me soutenir et de me prodiguer de précieux conseils pendant cette longue aventure,

Qui représente un modèle de simplicité et d'humanité qui m'est cher,

Recevez cette thèse en guise de remerciement et témoignage de mon respect et de mon amitié profonde.

Monsieur le médecin S Sahbi,

Je vous remercie chaleureusement pour le privilège que vous m'accordez en siégeant parmi le jury et je porte ici une attention particulière à votre épouse Elise qui a su être un moteur important et une écoute attentive cette dernière année.

A mes relectrices, Elisabeth et Stéphanie, qui ont eu l'honneur de lire en avant-première ce travail.

Je m'excuse d'avance pour la pénibilité du travail que je vous ai confié et je vous remercie pour votre aide de dernière minute.

A mes parents Isabelle et Vincent,

A ma sœur Elise,

A mon frère Edouard,

Veillez trouver en ce travail le témoignage de mon amour le plus profond.

Merci à mes parents de m'avoir transmis les valeurs qui m'ont portées jusqu'ici,

A l'ensemble du foyer familial, merci d'avoir supporté mes sautes d'humeur,

Je souhaite une aussi belle réussite à mes plus jeunes ..., qu'ils trouvent en moi au besoin force et soutien.

A ma grand-mère Eugénie, qui j'en suis sûre, aurait été fière du chemin accompli.

A mes grands-parents.

A mes amies Anne-Charlotte et Gwenaëlle, qui n'ont cessé de me motiver et de m'accompagner,

Pour l'amitié qu'elles savent me démontrer au quotidien et qui me donne la force d'avancer.

Je vous souhaite à toutes les deux la réussite espérée dans tous les domaines qui vous sont chers.

A tous ceux qui de près ou de loin ont participé à ce travail, à ma réussite professionnelle et personnelle, à tous ceux qui ont croisé mon chemin et m'ont permis d'évoluer favorablement,

Je les remercie vivement de l'intérêt qu'ils me portent et m'ont porté et leurs exprime ici les marques de mon estime et de mon profond respect.

A Thomas,

Qui a eu le courage de prendre en cours ce travail et de l'emmener avec moi jusqu'à la soutenance,

Trouve ici le témoignage de mon bonheur quotidien.

# SOMMAIRE

Liste des figures	1
Liste des tableaux	2
Liste des abréviations	3
Introduction	5
<b>I. Accident vasculaire cérébral (AVC) et fibrillation auriculaire (FA)</b>	<b>6</b>
I.1. Accident vasculaire cérébral	7
I.1.1 Généralités	7
I.1.1.1 Anatomie cérébrale	7
I.1.1.2 Définition	9
I.1.1.3 Classification	11
I.1.1.4 Etiologies et facteurs de risque	12
I.1.2 Diagnostic et imagerie	15
I.1.3 Prise en charge et pronostic d'un AVC	17
I.1.3.1 Conduite à tenir à la phase aigüe	18
I.1.3.2 Prévention secondaire	21
I.1.3.3 Pronostic	21
I.2 Fibrillation auriculaire (FA)	25
I.2.1 Généralités	25
I.2.1.1 Définition et physiopathologie	25
I.2.1.2 Etiologies	26
I.2.2 Diagnostic et examens	27
I.2.2.1 Diagnostic	27
I.2.2.2 Electrocardiogramme (ECG)	27



I.2.3	Prise en charge et pronostic	29
I.2.3.1	Traitements de la FA	30
I.2.3.2	Thrombophylaxie de la FA	32
I.2.3.3	Evolution et complications de la FA	35
<b>II.</b>	<b>Les thérapeutiques anticoagulantes utilisées dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA</b>	<b>36</b>
II.1	Thérapeutiques antérieures aux anticoagulants oraux directs	38
II.1.1	Les antivitamines K (AVK)	38
II.1.1.1	Pharmacologie	39
II.1.1.2	Indications	40
II.1.1.3	Ce qu'il faut savoir des AVK	41
II.1.2	Autres thérapeutiques anti-thrombotiques	45
II.1.2.1	L'aspirine	45
II.1.2.2	L'héparine non fractionnée (HNF)	48
II.2	Les anticoagulants oraux directs (AOD)	49
II.2.1	Présentation des trois molécules	50
II.2.1.1	Le rivaroxaban	50
II.2.1.2	L'apixaban	53
II.2.1.3	Le dabigatran	55
II.2.1.4	En résumé pour les trois molécules	58
<b>III.</b>	<b>A savoir sur les AOD et résultats des études</b>	<b>60</b>
III.1	Ce qu'il faut savoir des AOD	61
III.1.1	Avantages et inconvénients des AOD	61
III.1.1.1	Avantages des AOD	61
III.1.1.2	Inconvénients des AOD	61

III.1.2 Prescription des AOD	62
III.1.3 Délivrance des AOD et éducation thérapeutique	65
III.2 Etudes ayant permis la mise sur le marché des AOD	68
III.2.1 Etude ROCKET-AF	68
III.2.2 Etudes AVERROES et ARISTOTLE	70
III.2.3 Etude RE-LY	73
III.3 Dernières actualités	79
Conclusion	81
Bibliographie	84
Annexes	88



# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : la vascularisation cérébrale	8
Figure 2 : circulation cervicale et cérébrale	8
Figure3 : occlusion d'une artère	10
Figure 4 : IRM cérébrale et ARM du polygone de Willis	12
Figure 5 : exemple d'athérosclérose	13
Figure 6 : exemple d'un ECG sans anomalie	28
Figure 7 : principales ondes de l'ECG	28
Figure 8 : ECG d'un patient présentant une FA avec conduction lente au ventricule	29
Figure 9 : prise en charge de la fibrillation auriculaire	30
Figure 10 : évolution des ventes des AOD et des AVK en nombre de doses définies journalières	38
Figure 11 : mécanisme d'action des AVK	39
Figure 12 : proportion de patients poursuivant l'AVK à la sortie de l'hôpital	41
Figure 13 : mesures correctrices en cas de surdosage	44
Figure 14 : mécanisme d'action de l'aspirine	46
Figure 15 : évolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et AVK entre 2007 et 2013	49
Figure 16 : mécanisme d'action des anticoagulants	59
Figure 17 : résultats de l'étude ROCKET-AF	69
Figure 18 : incidence des AVC ou des ES dans l'étude AVERROES	71
Figure 19 : résultats de l'étude ARISTOTLE	73
Figure 20 : résultats de l'étude RE-LY (NEJM 2009)	75

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : facteurs de risque en faveur d'un AVC	15
Tableau 2 : objectifs à atteindre en prévention secondaire	21
Tableau 3 : critères de calcul du score CHADS2-VASc	33
Tableau 4 : critères de calcul du score HAS-BLED	33
Tableau 5a et 5b : décisions et traitements anti-thrombotiques	34
Tableau 6 : synthèse des caractéristiques des AVK	40
Tableau 7 : tests reflétant la coagulation dans le cas du dabigatran	58
Tableau 8 : récapitulatif de la pharmacocinétique des molécules	59
Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières et recommandations de prescription	64
Tableau 10 : récapitulatif des études	78

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : arythmie complète sur fibrillation auriculaire  
ACO : anticoagulant oral  
AIC : accident ischémique cérébral  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
AIT : accident ischémique transitoire  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
AOD : anticoagulant oral direct  
ASA : acide acétylsalicylique  
ASC : aire sous la courbe  
ASMR : amélioration du service médical rendu  
ATCD : antécédent  
AUC : aire sous la courbe (area under the curve)  
AVC : accident vasculaire cérébral  
AVK : antivitaminé K  
CI : contre-indication  
ClCr : clairance de la créatinine  
COX : cyclo-oxygénase  
cpr : comprimé  
CRP : protéine C réactive  
ECG : électrocardiogramme  
ECT : temps d'écarine  
EP : embolie pulmonaire  
ES : embolie systémique  
ETE : évènement thromboembolique  
ETEV : évènement thromboembolique veineux  
ETO : échographie trans-oesophagienne  
FA : fibrillation auriculaire  
FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire  
FDR : facteur de risque  
gel : gélule  
h : heure  
HAS : Haute Autorité de santé  
HbA1C : hémoglobine glyquée  
HBPM : héparine de bas poids moléculaire  
HDL : high density lipoprotein  
HNF : héparine non fractionnée  
HPST : hôpital-patient-santé-territoire  
HTA : hypertension artérielle

IC : infarctus cérébral  
IDM : infarctus du myocarde  
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion  
INR : index normalized ratio  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
ISRS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine  
j : jour  
kg : kilogramme  
LDL : low density lipoprotein  
mg : milligramme  
ml : millilitre  
mn : minute  
MHD : mesures hygiéno-diététiques  
NACO : nouveaux anticoagulants oraux  
NIHSS : National Institute of Health Stroke Score  
NFS : numération formule sanguine  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
PAD : pression artérielle diastolique  
PAS : pression artérielle systolique  
P-gp : glycoprotéine p  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
SMR : service médical rendu  
TA : tension artérielle  
TCA : temps de céphaline activée  
TP : taux de prothrombine  
TQ : temps de quick  
TT : temps de thrombine  
TTR : time therapeutic ratio  
TVP : thrombose veineuse profonde  
VIH : virus de l'immunodéficience humaine  
vs: versus  
VS : vitesse de sédimentation

# INTRODUCTION

Les anticoagulants représentent une classe indispensable dans la prise en charge de nombreuses pathologies ou évènements, notamment dans la prévention d'un accident vasculaire cérébral (AVC). L'AVC reste un évènement difficile à contenir malgré les nombreuses campagnes de prévention. Le décès suite à un AVC est la troisième cause de mortalité en France.

Une nouvelle classe d'anticoagulant oral a vu le jour sur le marché français en 2008 (1). Il s'agit de molécules inhibant soit le facteur II activé (la thrombine), soit le facteur X activé. Ils ont d'abord été appelés nouveaux anticoagulants oraux directs (NACO), avant d'être dénommés anticoagulants oraux directs (AOD). Avant de voir leur indication élargie en 2011 et 2012 à la prévention des AVC et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire ayant un ou plusieurs facteurs de risque (FDR) vasculaires associés, les AOD détenaient déjà l'indication dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche et du genou.

Le nombre de sujets consommant au moins un anticoagulant augmente passant de 2,6 millions en 2011 à 3,12 millions en 2013 selon des estimations (2). Les accidents iatrogènes liés à cette classe ont des difficultés à être maîtrisés que ce soit pour les AVK ou pour les AOD. Divers avis s'affrontent quant à l'utilisation de l'une ou l'autre des thérapeutiques, avec évidemment moins de recul sur l'utilisation des AOD.

Dans ce travail, nous allons tout d'abord présenter des généralités concernant les AVC et la FA, ainsi que leur prise en charge médicale et surtout médicamenteuse. Ensuite, nous nous intéresserons aux thérapeutiques anticoagulantes utilisées dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA et notamment aux AOD. Enfin, nous replacerons les AOD dans l'indication concernée avec leurs avantages ou inconvénients, leur prescription et délivrance. Quatre études qui ont permis l'obtention de l'AMM de ces AOD dans l'indication précédente seront brièvement exposées.



# I. Accident vasculaire cérébral et fibrillation auriculaire

Nous allons exposer ici l'AVC et la FA dans leur ensemble.

## I.1 Accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral est un problème de santé publique qui fait l'objet d'un plan national d'action. Le dernier en cours s'étend de 2010 à 2014 (3). Il repose sur quatre points clés qui s'articulent comme suit :

- l'amélioration de la prévention et de l'information de la population avant, pendant et après l'AVC,
- la mise en œuvre des filières de prise en charge et des systèmes d'information adaptés,
- l'information, la formation et la réflexion des professionnels impliqués,
- la promotion de la recherche et de la veille aux équilibres démographiques.

L'AVC représente la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de décès après les maladies cardiaques et la cancérologie (62 000 décès par an avec prédominance masculine) (4). Il y a environ 150 000 AVC par an en France.

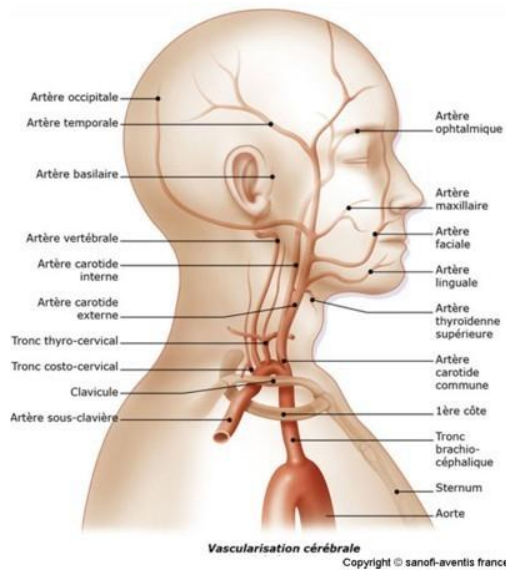
### I.1.1 Généralités

Après avoir resitué la vascularisation cérébrale et défini ce qu'est un AVC, nous parlerons brièvement de la classification des AVC. Les étiologies et FDR des AVC seront ensuite décrits.

#### I.1.1.1 Anatomie cérébrale

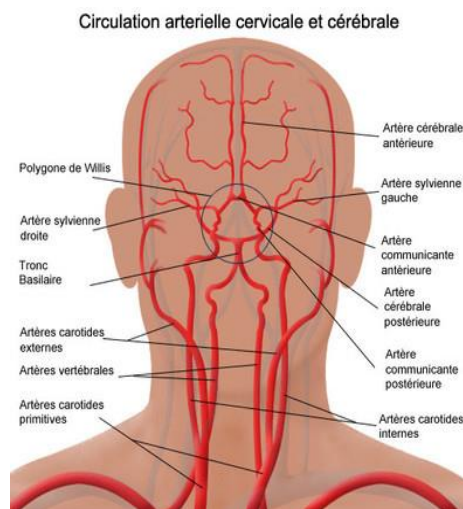
- Système artériel

La vascularisation cérébrale est assurée par quatre axes cervicaux : deux artères carotides internes et deux artères vertébrales (Figure 1). Les artères vertébrales se rejoignent sur la ligne médiane pour former le tronc basilaire.



**Figure 1 : la vascularisation cérébrale (5)**

A l'étage intracrânien, chaque carotide interne se subdivise en artère cérébrale antérieure et artère cérébrale moyenne ou sylvienne. Le tronc basilaire donne naissance aux deux artères cérébrales postérieures. Le système antérieur, constitué par les deux artères carotides internes, communique avec le système postérieur, lui-même constitué par l'axe vertébro-basilaire, et ce via le polygone de Willis, par le biais des artères communicantes (Figure 2).



**Figure 2 : circulation cervicale et cérébrale (6)**

La vascularisation du cerveau est donc assurée par les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures, mais également par l'artère choroïdienne antérieure issue de la face

postérieure de la terminaison carotidienne et les perforantes issues des artères communicantes postérieures. La vascularisation du tronc cérébral et du cervelet est assurée par les artères issues de la terminaison des artères vertébrales et par les artères issues du tronc basilaire (Figure 2).

De nombreuses variantes anatomiques des artères à destination encéphalique, intracrânienne ou extra-crânienne sont possibles.

- Système d'anastomose

Le polygone de Willis est un cercle d'anastomose entre le système carotidien (antérieur) et le système vertébro-basilaire (postérieur). Il assure une continuité de la vascularisation cérébrale et ce même si une des grosses artères d'apport (carotides ou vertébrales) est occluse.

D'autres systèmes permettent de maintenir une perfusion cérébrale lors de l'occlusion d'une artère d'apport. Parmi ces systèmes, il est retrouvé les anastomoses extra-crâniennes (entre l'artère carotide externe et l'artère ophtalmique) et les anastomoses corticales.

- Système veineux

Le système veineux encéphalique est soumis à de grandes variabilités. On distingue trois systèmes veineux cérébraux communiquant entre eux : le système veineux profond, le système veineux superficiel et le sinus caverneux.

### I.1.1.2 Définition de l'AVC

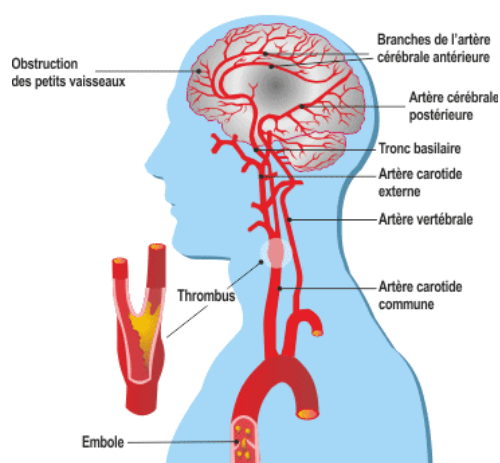
L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit un AVC comme « le développement rapide de signes cliniques localisés, de déficit ou dysfonction cérébral durant plus de 24 heures ou conduisant à la mort, sans cause apparente autre qu'une origine vasculaire ». Un AVC est un processus dynamique qui implique une atteinte organique ou fonctionnelle du parenchyme cérébral consécutif à une lésion vasculaire. Il constitue une urgence thérapeutique.

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), c'est un déficit neurologique focal, de survenue brutale, correspondant à une systématisation vasculaire dont les symptômes durent plus de 24 heures. Il est d'installation soudaine, de caractère focal, les symptômes sont de caractère déficitaire et d'intensité maximale d'emblée.

L'infarctus cérébral (IC) ou accident ischémique cérébral (AIC) correspond à un foyer de nécrose du tissu cérébral secondaire à une ischémie par arrêt de la circulation sanguine, le plus souvent au niveau artériel (4). La topographie de l'infarctus est donc celle d'un territoire artériel précis. Les trois étiologies les plus fréquentes d'infarctus sont l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes et les infarctus lacunaires par artériopathie.

Deux mécanismes permettent de rendre compte de la survenue d'un IC:

- il s'agit le plus souvent de l'occlusion d'une artère (figure 3),
  - plus rarement, le mécanisme est hémodynamique, lié à une hypoperfusion locale ou à une hypoperfusion globale lors d'une perturbation de la circulation systémique.
- L'infarctus a alors une topographie dite jonctionnelle, siégeant à la limite de deux territoires d'irrigation contiguës.



**Figure 3 : occlusion d'une artère (7)**

L'étendue et la sévérité des dommages cérébraux induits par l'ischémie dépendent de la capacité de compensation des systèmes anastomotiques et notamment du polygone de Willis décrit précédemment. Il est à noter que le polygone de Willis est incomplet chez la majorité des sujets, ce qui contribue à la gravité de l'atteinte ischémique.

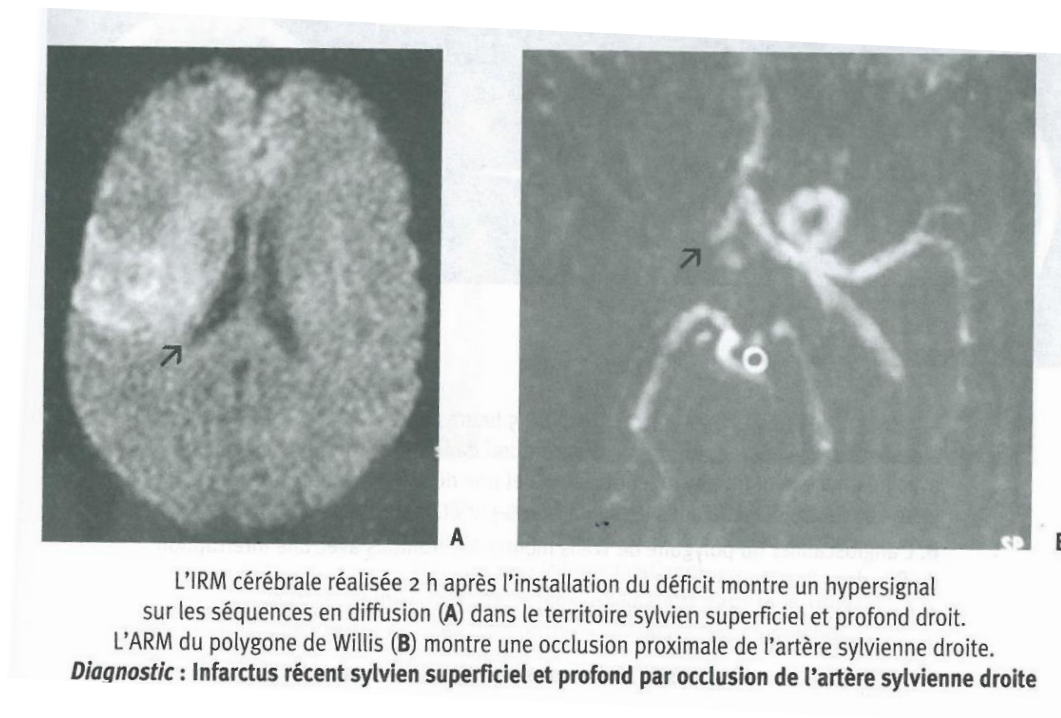
### I.1.1.3 Classification

Parmi les AVC, il est possible de distinguer (4) :

- les AVC ischémiques (traités essentiellement ici) avec une fréquence de survenue de 80%,
- les AVC hémorragiques (15%),
- les hémorragies sous arachnoïdiennes (4%),
- les thromboses veineuses cérébrales (1%).

Les AVC ischémiques peuvent se subdiviser en AVC ischémiques dans le territoire carotidien et en AVC ischémiques dans le territoire vertébro-basilaire. Il est souvent possible cliniquement de prédire la topographie d'un infarctus territorial à partir d'une association de signes observés. Néanmoins, seul le bilan neuroradiologique permet de montrer le territoire atteint et l'étendue de l'infarctus.

Les AVC peuvent donc être classés en fonction du territoire vasculaire atteint. Par exemple, il est observé des infarctus du territoire de l'artère cérébrale moyenne (= artère sylvienne). Ces derniers sont les plus fréquents et sont soit superficiels, soit profonds ou totaux (Figure 4). Il existe également des infarctus du territoire de l'artère cérébrale antérieure, du territoire de l'artère choroïdienne antérieure, des infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure, des infarctus dans le territoire de l'artère vertébrale et du tronc basilaire, et d'autres encore.



**Figure 4 : IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale et ARM (angiographie par résonance magnétique) du polygone de Willis (8)**

Les signes cliniques et troubles observés peuvent être (liste non exhaustive) : troubles sensivo-moteurs (hémiplégie par exemple) et visuels (hémianopsie latérale,...), troubles neuropsychologiques tels qu'une aphasie, une apraxie, une agraphie (trouble de l'écriture), un syndrome d'Anton-Babinski, mais également une héminégligence motrice, un syndrome confusionnel, des vertiges et céphalées, des vomissements, etc...

#### I.1.1.4 Etiologies et facteurs de risque

Les étiologies des IC sont l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes, la maladie des petites artères, la dissection des artères cervico-encéphaliques ou encore des causes rares ou inconnues (4). Nous allons brièvement les détailler ici, et nous nous intéresserons par la suite uniquement à la FA.

- L'athérosclérose extra- et intracrânienne

A l'origine d'environ 30% des IC, l'athérosclérose extra- et intracrânienne constitue la première cause d'IC. L'athérosclérose affecte surtout les artères de gros et moyen calibre. Elle se développe sur certains sites privilégiés : bulbe carotidien, bifurcation carotidienne, siphon carotidien, origine des vertébrales et leur segment intracrânien et crosse de l'aorte (Figure 5).

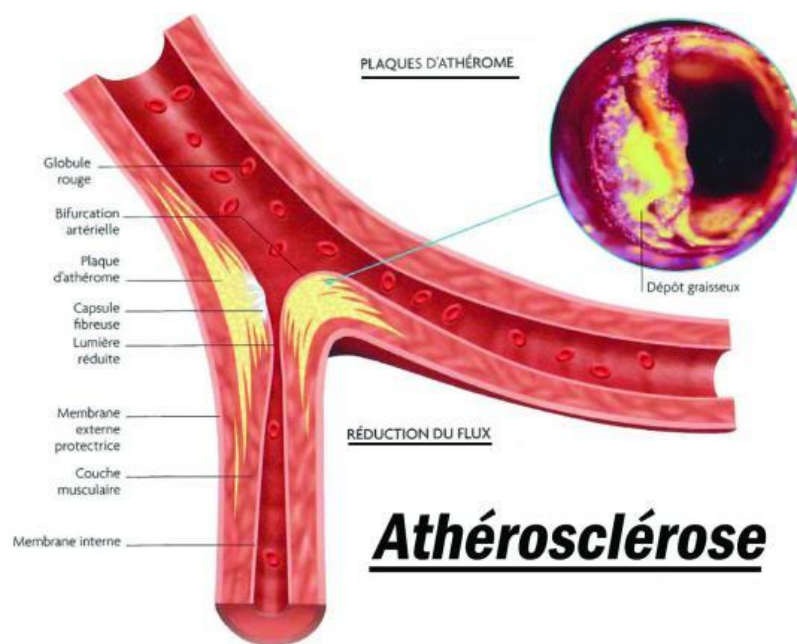


Figure 5 : exemple d'athérosclérose (9)

- Les cardiopathies emboligènes

Elles sont la cause d'environ 25% des IC. Dans 2/3 des cas l'infarctus est carotidien, dans 1/3 des cas il est vertébro-basilaire.

Il s'agit de FA dans 50% des cas. C'est d'ailleurs cette étiologie qui va être traitée tout au long de cet écrit. Le risque est d'autant plus élevé que le patient est âgé, présente une hypertension artérielle (HTA), un antécédent d'IC ou d'ischémie aigüe d'un membre, une insuffisance cardiaque ou une dilatation de l'oreillette gauche. Les signes cliniques extra-neurologiques sont palpitations, douleur thoracique, souffle cardiaque, trouble du rythme, signes d'ES concomitante.



Les autres principales cardiopathies emboligènes sont : flutter auriculaire, maladie de l'oreillette, valvulopathies, infarctus du myocarde (IDM), endocardite, cardiomyopathie dilatée et hypertrophique, myxome auriculaire, foramen ovale perméable, etc...

- La maladie des petites artères ou infarctus lacunaires

La maladie des petites artères est à l'origine de 20% des IC. Les lacunes cérébrales correspondent à des petits IC profonds dont le diamètre est inférieur à 15 mm. Ces IC sont dus le plus souvent à une artériopathie locale, la lipohyalinose, qui provoque l'occlusion d'une artériole perforante. Elle survient le plus souvent dans le cadre d'une artériopathie induite par l'HTA chronique, le diabète et l'âge.

- La dissection des artères cervico-encéphaliques

Il s'agit de la cause la plus fréquente des IC du sujet jeune. Elle correspond au développement d'un hématome dans la paroi de l'artère, responsable d'une sténose voire d'une occlusion de l'artère disséquée.

- Les causes rares

Elles constituent 5% des IC. Parmi ces causes rares, il est possible de citer : artériopathies inflammatoires, infectieuses ou post-radiothérapeutiques, troubles de l'hémostase héréditaires ou acquis, affections hématologiques ou cancéreuses, effets indésirables de certains médicaments, maladies métaboliques...

- Les causes inconnues

Pour 30% des IC, il est impossible d'identifier une étiologie particulière malgré un bilan étiologique exhaustif.

## ➤ Les facteurs de risque

Il existe des FDR en faveur des AVC ischémiques et qui sont à prendre en compte dans l'étiologie des AVC. Certains sont modifiables, d'autres non et leur incidence sur la pathologie est variable (Tableau 1). On cherchera en prévention secondaire à limiter les FDR modifiables.

**Tableau 1 : facteurs de risque en faveur d'un AVC**

FDR non modifiable	FDR modifiable
Age	Hypertension artérielle (risque multiplié par 4)
Sexe (incidence 1.25 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme)	Cardiopathie
Génétique (ex : expression de apoE4)	Diabète (risque multiplié par 2)
Antécédents familiaux d'AVC	Dyslipidémie
	Tabagisme (risque multiplié par 1.5)
	Alcool (risque multiplié par 3 à 6)
	Drogues illicites
	Obésité (risque multiplié par 2)
	Contraception oestro-progestative (risque multiplié par 2)
	Migraine
	Apnée du sommeil, migraine
	Hyperhomocystéinémie...

Nous savons maintenant ce qu'est un AVC et quelles en sont ses causes mais comment fait-on le diagnostic de cette pathologie ?

### I.1.2 Diagnostic et imagerie

La démarche diagnostique consiste à reconnaître l'AVC, en préciser son type, apprécier la gravité et le profil évolutif de l'AVC, reconnaître les IC nécessitant un traitement thrombolytique et déterminer l'étiologie qui conditionnera le traitement (10). Le diagnostic d'IC doit être suspecté devant tout déficit neurologique d'installation soudaine. Il doit être confirmé par l'imagerie cérébrale. Elle est nécessaire sans délai pour affirmer le diagnostic d'AVC et préciser sa nature ischémique ou hémorragique.

Il est également réalisé un interrogatoire : il précise l'heure de début des troubles (dernière heure où le patient a été vu sans déficit), l'anamnèse, les éventuels antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT) et le terrain (âge, FDR...).

Un examen clinique est ensuite réalisé. L'examen neurologique montre des signes focaux qui peuvent s'interpréter en termes de territoire artériel et qui orientent vers la topographie de l'infarctus. La sévérité du déficit doit être évaluée par l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score). Cette échelle mesure le déficit neurologique à la phase aiguë de l'AIT. Cet outil est reproductible et validé. Le score des premières heures est corrélé au handicap à distance (annexe score NIHSS p 88-91).

Le reste de l'examen clinique doit être complet en insistant sur l'appareil cardio-vasculaire : auscultation cardiaque à la recherche de troubles du rythme ou d'un souffle, auscultation des vaisseaux du cou à la recherche d'un souffle et mesure de la tension artérielle aux deux bras.

L'examen de référence, recommandé par le guide de bon usage des examens d'imagerie publié par la Société Française de Radiologie (SFR), pour le diagnostic d'IC ischémique, est l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elle permet non seulement d'éliminer un accident hémorragique mais aussi de détecter la zone d'infarctus dès la première heure suivant le début des signes cliniques.

Si sa réalisation est contre-indiquée ou impossible, un scanner cérébral sera réalisé. L'arbre vasculaire cervico-encéphalique doit être exploré dans le même temps soit par angio-IRM (ARM) soit par angio-scanner.

En 1<sup>ère</sup> intention d'autres examens complémentaires sont réalisés (11) :

- bilan biologique systématique : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP), ionogramme sanguin, glycémie, hémoglobine glyquée (HbA1C), enzymes cardiaques, cholestérol total, LDL (low density lipoprotein) et HDL (high density lipoprotein) cholestérol et triglycérides,
- électrocardiogramme (ECG) à la recherche de troubles du rythme cardiaque ou d'une insuffisance coronaire aiguë,

- radiographie du thorax,
- exploration ultrasonore cervico-encéphalique : Doppler continu et échotomographie-Doppler des artères cervicales (EDTSA = échographie Doppler des troncs supérieurs aortiques) à la recherche de plaques d'athérome, d'une sténose, d'une occlusion ou d'une dissection ; cet examen est complété par un Doppler transcrânien qui permet d'étudier le polygone de Willis et d'apprécier le retentissement hémodynamique des sténoses extra-crâniennes,
- échographie cardiaque trans-thoracique à la recherche d'une cardiopathie emboligène, complétée souvent par une échographie cardiaque transoesophagienne (ETO) qui permet de mieux visualiser un éventuel thrombus intracardiaque et d'explorer l'état de la crosse aortique.

Les diagnostics différentiels des infarctus cérébraux sont :

- l'hémorragie cérébrale,
- les tumeurs cérébrales : elles entraînent en règle générale des troubles neurologiques d'aggravation progressive,
- l'épilepsie partielle.

L'AVC est un évènement qu'il est important de prendre en charge en urgence comme nous avons déjà pu le souligner. Quelle est sa prise en charge de manière globale ?

### I.1.3 Prise en charge et pronostic d'un AVC.

Nous allons développer la prise en charge de l'AVC d'abord à la phase aiguë puis sa prévention secondaire et enfin son pronostic. Le pronostic vital et la récupération dépendent de la prise en charge rapide de l'incident. Le traitement à la phase aiguë et la prévention secondaire présentent des différences.

### I.1.3.1 Conduite à tenir à la phase aigüe.

Les objectifs de la prise en charge sont la reperméabilisation artérielle, la prévention des complications générales, la prise en charge des complications neurologiques et la prévention du handicap neurologique (11).

- Prise en charge pré-hospitalière

Nous retrouvons ici, en quelques mots, la conduite à tenir lors de la prise en charge pré-hospitalière :

- s'assurer de l'absence d'une menace vitale immédiate,
- appeler le 15,
- évaluer le niveau de vigilance, l'importance du déficit,
- préciser l'heure de début des troubles neurologiques ainsi que les traitements actuels ou antérieurs,
- mesurer la pression artérielle,
- organiser le transfert immédiat vers une unité neurovasculaire et prévoir la prise en charge rapide par un neurologue.

- Prise en charge hospitalière

A l'arrivée à l'hôpital, l'état de vigilance et l'état neurologique doivent être notés le plus tôt possible par le médecin qui prend en charge le patient. L'évolution de la vigilance et de l'état neurologique doit être surveillée à un rythme déterminé en fonction de l'état du patient à l'aide d'échelles adaptées comme l'échelle d'Orgogozo, le score de Glasgow ou l'échelle NIHSS.

En ce qui concerne les traitements anti-thrombotiques, l'aspirine (antiagrégant plaquettaire) à faible dose (160 à 300mg/j) a démontré un bénéfice modéré à la phase aigüe sur la mortalité et sur le risque de récurrence (4). Elle doit être débutée le plus précocement possible avec respect des contre-indications. L'efficacité du traitement anticoagulant à la phase aigüe de l'IC n'a jamais été démontrée de façon formelle et ce traitement risque d'entraîner une transformation hémorragique de l'infarctus (15% des cas). Par conséquent le traitement anticoagulant est utilisé à la phase aigüe uniquement dans de rares cas d'infarctus pour prévenir une récurrence d'embolie.

L'héparine à la seringue électrique ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisées à la phase aigüe à dose efficace modérée. Le relais sera pris après plusieurs jours par un antivitamine K (AVK) ou par un antiagrégant plaquettaire selon l'étiologie. En cas d'aggravation neurologique sous anticoagulant, le scanner cérébral doit être systématiquement fait à la recherche d'une transformation hémorragique.

- Thrombolyse

Si le patient répond aux critères, la thrombolyse intraveineuse par rt-PA (altéplase = actilyse®) peut être proposée. Il s'agit de lyser un thrombus obstruant une artère pour restaurer la pression de perfusion. Elle permet une reperméabilisation complète dans presque 50% des cas d'occlusion de l'artère cérébrale moyenne mais beaucoup moins en cas d'occlusion de la carotide. La thrombolyse a démontré son efficacité dans l'IC dans les 4h30 qui suivent l'installation des symptômes mais expose à un risque hémorragique cérébral de 6%. Le traitement ne doit pas être administré si l'heure de début des symptômes ne peut être déterminée avec certitude. L'indication doit être bien posée et les contre-indications respectées pour que le traitement soit bénéfique.

Notons aussi l'existence de traitements intra-artériels : administration de thrombolytiques directement au niveau du thrombus ou thrombectomie au cours d'une artériographie (dans de rares indications).

- Prévention des complications

La prise en charge consiste également en la prévention des complications (mesure de la pression artérielle, oxygénation, équilibre hydro-électrolytique, glycémie, température, bas de contention, nursing), l'évaluation des FDR vasculaires et la réalisation des examens afin de déterminer l'étiologie de l'AVC comme déjà vu précédemment.

- Traitement symptomatique

Il consiste en :

- repos au lit strict à la phase aigüe afin de maintenir une bonne perfusion cérébrale,
- s'assurer de la liberté des voies aériennes afin d'éviter les complications pulmonaires liées à l'inhalation et à l'encombrement bronchique,
- arrêt de l'alimentation orale en cas de trouble de la vigilance ou de la déglutition. Les troubles de la déglutition exposent au risque de pneumopathie d'inhalation,
- maintien d'une tension artérielle (TA) suffisante. Une élévation tensionnelle est observée dans 85% des AVC. Cette hypertension permet de maintenir le débit sanguin cérébral. Une baisse tensionnelle risquerait d'aggraver l'ischémie surtout en cas de sténose serrée. Le traitement antihypertenseur ne se justifie que pour des TA élevées (> 230/120 mmHg) et/ou retentissement sur la fonction cardiaque ou rénale, ou en cas de thrombolyse,
- maintien d'une bonne fonction cardiaque car toute insuffisance du débit cardiaque peut aggraver l'état neurologique. Un traitement anti-arythmique est mis en place s'il existe des troubles du rythme,
- lutter contre l'hyperglycémie et l'hyperthermie qui aggravent les conséquences de l'ischémie cérébrale (maintenir la glycémie < 1,5g/l),
- prévention des complications thromboemboliques : traitement anticoagulant à doses préventives, contention veineuse...
- traitement antiépileptique uniquement en cas de crise avérée en prévention des récurrences,
- nursing : matelas alternant (matelas à alvéoles se gonflant en alternance), massage et friction des points de pression, soins de bouche et des yeux, changement de position toutes les 4 heures, sondage urinaire si besoin,
- rééducation à mettre en route précocement : mobilisation passive à la phase initiale afin de lutter contre les rétractions tendineuses et les attitudes vicieuses, lever au fauteuil si l'état hémodynamique le permet. La mise en route d'une kinésithérapie active adaptée au déficit est à mettre en place dès que le patient peut participer à sa rééducation. Une rééducation orthophonique est indispensable en cas d'aphasie, de dysarthrie ou de négligence.

### I.1.3.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire (12) des AVC repose sur l'administration d'anti-thrombotiques (aspirine, clopidogrel, AVK ou AOD), d'antihypertenseurs (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) +/- diurétique), de statine (atorvastatine recommandée), sur l'obtention d'un équilibre glycémique correct, le respect des mesures hygiéno-diététiques (MHD) et l'arrêt du tabac (13). L'objectif du traitement est de diminuer le risque de récurrence et de prévenir les événements cardiaques (Tableau 2).

**Tableau 2 : objectifs à atteindre en prévention secondaire**

Objectifs à atteindre en prévention secondaire	
Tension	PAS <140 mmHg et PAD <90 mmHg
Glycémie	< 1.26 g/l et HbA1c <6.5%
Consommation d'alcool	Nulle à modérée
Activité physique	30 à 60 min de marche rapide 3 fois/semaine
Méthode contraceptive (pour la femme)	Pas d'oestroprogestatif
Tabac	Arrêt

Remarque : un traitement par un IEC associé ou non à un diurétique a montré son efficacité en prévention des événements ischémiques cérébraux et cardiaques, que le patient soit hypertendu ou normotendu. Le traitement sera instauré progressivement de façon à amener le patient à un niveau de pression artérielle acceptable, en l'absence de signe d'intolérance, et après avoir écarté une sténose hémodynamique.

**Les anticoagulants seront traités dans la deuxième partie.**

### I.1.3.3 Pronostic

Quinze à vingt pourcents des patients décèdent dans les quinze jours suivant l'infarctus. Les décès dans les premiers jours sont liés surtout à l'étendue de l'infarctus et à l'œdème cérébral (4). Les décès dans la deuxième semaine sont liés aux complications du décubitus : embolie pulmonaire (EP), pneumopathie, infection urinaire, septicémie, maladies associées. Les facteurs



de mauvais pronostic à court terme sont : patient âgé, cardiopathie, HTA, antécédent d'AVC, troubles de la vigilance, score NIHSS élevé, étendue de l'IC au scanner ou à l'IRM.

Le pronostic fonctionnel ne peut être prédit à la phase initiale, mais plus la date d'apparition des premiers signes de récupération est tardive, plus le déficit résiduel sera sévère. L'essentiel de la récupération a lieu dans les trois à six premiers mois. Environ 60% des patients ont des séquelles invalidantes.

A un an, 25 à 30% des patients sont décédés, le plus souvent d'un IDM ou d'une récurrence d'AVC. Le taux de récurrence des AVC à un an sans traitement est de 12% pour les infarctus cardioemboliques, et de 15% pour les infarctus dus à une sténose carotidienne athéromateuse non opérée. Le taux de récurrence des AVC à un an sous traitement est de 2% pour les arythmies complètes sur fibrillation auriculaire (ACFA) sous anticoagulants oraux, et de 3% pour les infarctus dus à une sténose carotidienne athéromateuse opérée.

En ce qui concerne le retour au domicile après un AVC, différentes possibilités existent : rééducation en hospitalisation complète, retour précoce, rééducation au domicile ou hôpital de jour. Aucune stratégie n'apparaît supérieure aux autres en termes de bénéfice fonctionnel pour le patient ou son entourage. D'un point de vue économique, les études permettent de conclure à un moindre coût ou à une équivalence des stratégies de prise en charge. Les structures de soins de suite et de réadaptation ne permettent pas de prendre en charge tous les patients. Ainsi, la prise en charge et le maintien du patient au domicile devient de plus en plus courant et le pharmacien a là tout un rôle à tenir.

### **En résumé et pour conclure :**

- L'AVC est une urgence diagnostique et thérapeutique. Les IC représentent 80% des AVC. Le diagnostic doit être évoqué devant tout déficit neurologique focal d'installation soudaine.
- Le tableau clinique dépend du territoire artériel affecté. Les IC les plus fréquents sont dans le territoire carotidien (infarctus sylvien superficiel le plus fréquemment,

infarctus sylvien profond) et dans le territoire vertébro-basilaire (infarctus de l'artère cérébrale postérieure, infarctus bulbaire et infarctus cérébelleux).

- Seule l'imagerie cérébrale permet de différencier un infarctus d'une hémorragie cérébrale. Le diagnostic positif repose sur la visualisation de l'infarctus. Dans l'idéal une IRM cérébrale sera réalisée sinon un scanner cérébral (normal dans les premières heures).
- Les principales causes d'IC sont l'athérosclérose, les cardiopathies emboligènes (ACFA dans 50% des cas), maladie des petites artères (lacunes) et la dissection des artères cervicales.
- Le bilan étiologique comprend : FDR, ionogramme sanguin, NFS, urée, créatinine, CRP, enzymes cardiaques, ECG, échographie cardiaque, écho-Doppler des artères cervicales et transcrânien, imagerie vasculaire.
- Le traitement de la phase aiguë repose sur : hospitalisation et surveillance en unité neuro-vasculaire, thrombolyse par rt-PA IV si utilisable, aspirine, repos au lit, contrôle de la glycémie, de l'hyperthermie, prévention des complications thromboemboliques, prise en charge des troubles de la déglutition et rééducation.
- Le traitement de prévention des récurrences est souvent à vie. Il repose sur le contrôle des FDR cardiovasculaires (TA, lipides, diabète, tabac, activité physique...), l'administration d'antiagrégants plaquettaires dans les causes artérielles, d'AVK ou d'AOD dans les causes cardiaques. En cas de sténose athéroscléreuse de la carotide interne supérieure à 70%, une endartériectomie est réalisée en l'absence de contre-indication.
- Le pronostic spontané est grave avec 25% de décès et 50% des patients qui gardent des séquelles neurologiques.

Seulement 50% des patients suspects d'AVC font appel au centre d'urgence 15. Pourtant, les signes d'alerte sont remarquablement sensibles et spécifiques (14) :

- survenue brutale d'une faiblesse musculaire d'un côté du corps,
- déviation de la bouche,
- difficulté d'élocution, sans convulsion ou traumatisme crânien.

L'éducation de la population et particulièrement des sujets à risque vasculaire est désormais une priorité de santé publique reconnue par le plan national AVC qui prévoit notamment des campagnes d'information régulières. Il est important de faire connaître à chacun l'attitude à adopter. La prévention secondaire est également un axe majeur à développer.

Nous allons nous intéresser maintenant à la FA qui représente une cause majeure d'AVC.

## I.2 Fibrillation auriculaire

### I.2.1 Généralités

La FA est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent avec une prévalence de 0,4% dans la population âgée de moins de 50 ans. Son incidence augmente avec l'âge. Ainsi 11% des sujets de plus de 75 ans sont en FA (15). Après avoir défini la FA et donné ses étiologies, nous verrons comment en faire le diagnostic et comment la prendre en charge.

#### I.2.1.1 Définition et physiopathologie

La FA est une tachyarythmie auriculaire se traduisant cliniquement par une fréquence cardiaque irrégulière (16). L'ECG montre un rythme ventriculaire irrégulier, avec des ondes P d'aspect différent, des espaces entre les complexes QRS différents et des complexes QRS identiques entre eux. Nous définirons l'ECG et les différents types d'ondes dans la partie I.2.2.2 « ECG ».

La FA correspond à une dépolarisation anarchique des cellules auriculaires (les myocytes atriaux), à l'origine d'une transmission désordonnée d'ondes de dépolarisation au nœud atrioventriculaire. La dépolarisation ventriculaire (complexe QRS) apparaît à une fréquence irrégulière mais moindre que celle des oreillettes. Il en résulte une activité électrique ininterrompue, rapide, irrégulière, et il n'est alors plus possible de différencier les phases de dépolarisation et de repolarisation.

On distingue plusieurs types de FA :

- la FA isolée qui concerne un patient jeune (< 60 ans) en l'absence de pathologie cardiorespiratoire,
- la FA paroxystique de durée limitée,
- la FA persistante qui ne s'arrête pas spontanément,
- la FA récidivante ou récurrente définie par la survenue d'au moins deux épisodes consécutifs,
- la FA permanente qui se prolonge plus d'un an en l'absence de cardioversion.

La FA peut, du fait de l'altération du remplissage ventriculaire due à la perte de la systole auriculaire, mener à une insuffisance cardiaque (17). Par ailleurs, l'absence de contraction auriculaire peut par ailleurs favoriser la formation d'un thrombus intra-auriculaire, susceptible d'entraîner une embolie artérielle. La FA est donc un FDR majeur et indépendant d'AIC. Elle multiplie par 5 le risque d'AVC et est responsable de près d'un tiers des AVC. Les AVC sur FA surviennent chez des patients plus âgés. Ils sont plus étendus et sont trois fois plus mortels que ceux provenant d'autres étiologies. Une anticoagulation est donc nécessaire dans 9 cas sur 10 (18). Elle va dépendre des niveaux de risque, aussi d'avoir un thrombus intra-auriculaire (risque thromboembolique) que de faire un accident hémorragique sous traitement anticoagulant (risque hémorragique). Les niveaux de risques sont établis selon deux scores : le score CHADS2-VASc pour le risque thromboembolique et le score HAS-BLED pour le risque hémorragique (cf. I.2.3.2). C'est précisément ce mécanisme qui nous intéresse ici.

### I.2.1.2 Etiologies

Toutes les atteintes cardiaques aiguës peuvent s'accompagner de FA, en particulier les myocardites et les péricardites virales ou rhumatismales (17). L'IDM peut parfois s'accompagner de FA à la phase aiguë.

Les cardiopathies chroniques peuvent également se compliquer pour la plupart de FA, en particulier les cardiopathies parvenues au stade d'insuffisance cardiaque.

Citons brièvement et de manière non exhaustive d'autres étiologies :

- les cardiopathies mitrales rhumatismales,
- les cardiopathies valvulaires,
- certaines cardiopathies congénitales,
- les cardiopathies comportant une atteinte de la fibre myocardique,
- l'insuffisance coronarienne chronique,
- l'hyperthyroïdie,
- ...

Enfin, la FA peut survenir sur un cœur apparemment sain. On parle alors de FA idiopathique. Dans ce cas de FA idiopathique, on peut distinguer la dilatation idiopathique de l'oreillette droite, dont les manifestations rythmiques sont précoces, et la maladie rythmique atriale qui se caractérise par l'alternance d'une tachycardie atriale, FA ou flutter, et de bloc sino-atrial.

Nous allons poursuivre en expliquant comment faire le diagnostic de la FA et ce qu'est l'ECG.

## I.2.2 Diagnostic et examens

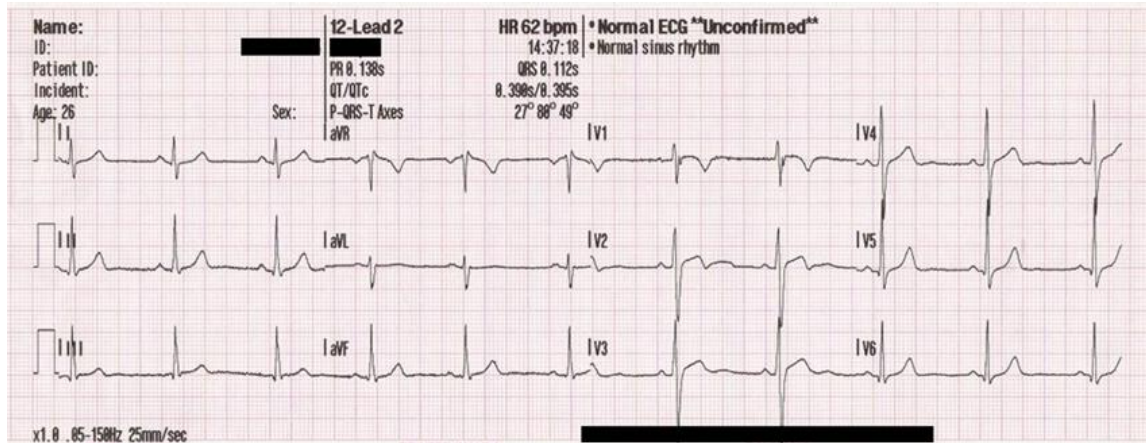
### I.2.2.1 Diagnostic

Le diagnostic de FA paroxystique est souvent un diagnostic d'interrogatoire, à moins que l'on ait la chance de pouvoir enregistrer un accès. Le plus souvent, le patient décrit la survenue brutale d'une sensation de palpitations irrégulières, désordonnées et souvent angoissantes. La durée de l'accès est extrêmement variable, de quelques secondes à quelques heures. Parfois, la crise s'accompagne d'une polyurie importante et d'une asthénie. Le plus souvent, les crises ne sont pas ressenties par le patient, restent méconnues et donc, sous-estimées. Les conséquences de la tachyarythmie sont ressenties de façon très variable.

Dans tous les cas, l'ECG permet le diagnostic. Le problème le plus difficile est représenté par la nécessité d'un diagnostic rétrospectif, lorsque la FA n'est pas ou mal ressentie par le malade, notamment dans le cadre du bilan étiologique d'un AIT.

### I.2.2.2 ECG

L'électrocardiographie est une représentation graphique de l'activité électrique du cœur. Cette activité est liée aux variations de potentiel électrique des myocytes et des cellules spécialisées dans l'automatisme et la conduction des influx. On recueille les informations par des électrodes placées à la surface de la peau. L'ECG est le tracé papier de l'activité électrique cardiaque (Figure 6).

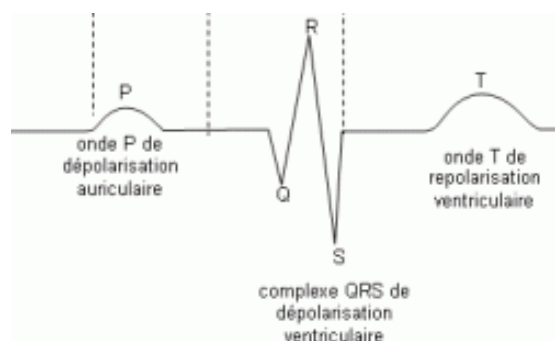


**Figure 6 : exemple d'un ECG sans anomalie (19)**

L'examen est rapide, indolore et non invasif, dénué de tout danger. Il peut être fait en cabinet médical, à l'hôpital et même au domicile. Son interprétation nécessite cependant une certaine formation et expérience du clinicien.

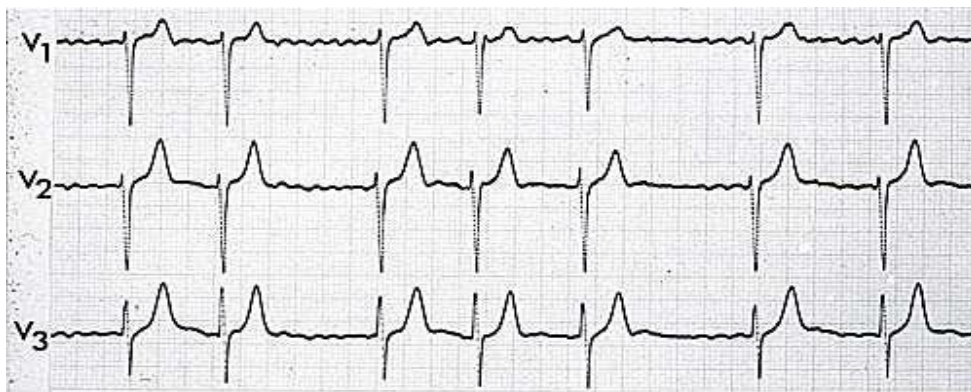
De manière simple nous allons décrire les principales ondes de l'ECG en s'aidant de la figure 7 pour comprendre en quoi consiste la FA. L'ECG présente des ondes, espaces et complexes, permettant son interprétation :

- l'onde P correspond à la dépolarisation des oreillettes,
- l'espace PR marque le temps de conduction auriculo-ventriculaire,
- le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire,
- l'onde T la repolarisation des ventricules.



**Figure 7 : principales ondes de l'ECG (20)**

En cas de FA, il n'est plus possible d'individualiser les ondes P (Figure 8). Celles-ci sont remplacées par une trémulation permanente de la ligne isoélectrique, déformée par des accidents irréguliers d'amplitudes inégales (ondes f). Ces ondes peuvent avoir une amplitude assez minime ou au contraire être très amples, rapides et irrégulières. Dans certains cas, l'amplitude des ondes f sur le tracé de surface décroît tellement qu'elles ne sont plus visibles, donnant pratiquement un aspect de paralysie atriale. L'oreillette est alors totalement muette et inexcitable. Cet aspect se rencontre surtout en cas de dilatation majeure des oreillettes.



**Figure 8 : ECG d'un patient présentant une FA avec conduction lente au ventricule (21)**

Le holter ECG sur 24 heures représente un apport important pour le diagnostic. En effet, il n'est que très rarement possible d'enregistrer des accès de FA, car ils sont souvent assez espacés dans le temps au début de l'évolution de la pathologie. Il faut alors s'attacher à rechercher une extrasystole atriale, anormalement importante, qui peut être le prélude à l'installation d'une FA.

Quelle est alors la conduite à tenir et la prise en charge à établir une fois le diagnostic confirmé ?

### I.2.3 Prise en charge et pronostic

Tous les patients atteints d'une FA doivent être traités (22). On peut soit respecter la FA et contrôler la fréquence ventriculaire, soit tenter de réduire la FA par cardioversion pharmacologique ou électrique. Aucune étude n'établit la supériorité de l'une ou l'autre option sur la survie à moyen ou long terme.



L'objectif de la prise en charge est la prévention des complications thromboemboliques, la prévention de l'insuffisance cardiaque et l'amélioration de la qualité de vie.

### I.2.3.1 Traitement de la FA

Le traitement de la FA est instauré selon le modèle de la figure 9.

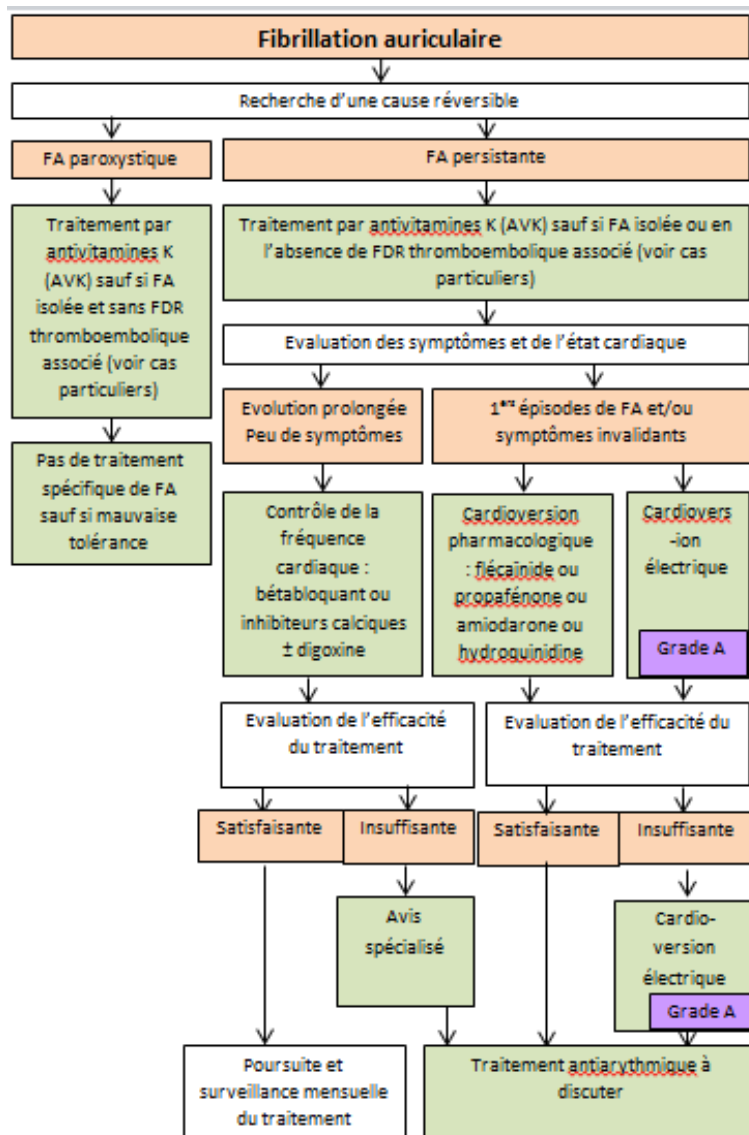


Figure 9 : prise en charge de la fibrillation auriculaire (13)

Il est d'abord important de déterminer si la FA est paroxystique ou persistante en recherchant les causes réversibles de la FA. Ces causes réversibles sont :

- l'ischémie myocardique aiguë,
- les suites d'une chirurgie cardiaque,
- la myocardite,
- l'hyperthyroïdie,
- ...

Ensuite, un traitement par AVK doit être mis en place impérativement pour prévenir le risque thromboembolique sauf en cas de FA isolée sans FDR thromboembolique associé (13).

Si la FA est chronique, peu ou pas symptomatique, on administrera en première intention un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique. La digoxine peut être associée en seconde intention en cas de résistance au traitement initial.

S'il s'agit du premier épisode de FA ou si les symptômes sont invalidants, une cardioversion pharmacologique ou électrique est envisagée. Les médicaments utilisables pour la cardioversion pharmacologique sont la flécaïnide, la propafénone, l'amiodarone ou la quinidine. La réalisation d'une cardioversion doit s'effectuer chez un patient bénéficiant d'une anticoagulation efficace, ou chez qui il a été possible de s'assurer de l'absence de thrombus intracardiaque par ETO. En pratique on peut prescrire un traitement par AVK durant les trois semaines précédant la cardioversion et durant au moins quatre semaines après la régularisation.

Si la cardioversion pharmacologique échoue, la cardioversion électrique est alors proposée. Il s'agit d'un choc électrique externe sous anesthésie générale.

L'efficacité du traitement est ensuite évaluée et un traitement antiarythmique peut alors être envisagé. Il vise à prévenir les récurrences de FA. Le choix du traitement est du domaine du spécialiste, après évaluation précise du rapport bénéfice/risque. L'amiodarone, la flécaïnide et le sotalol sont généralement prescrits.

En conclusion et pour résumer cette figure, un AVK est toujours instauré sauf si une contre-indication subsiste, si la FA est isolée et qu'il n'existe aucun FDR thromboembolique. Ensuite en première intention pour traiter la FA en elle-même, on préférera un bêtabloquant.

Après avoir vu les moyens de traiter la FA, nous allons voir les moyens de prévenir les complications thromboemboliques.

### I.2.3.2 Thrombophylaxie de la FA

La thrombophylaxie correspond à la prophylaxie (prévention) de la maladie thromboembolique. Comme précédemment expliqué, la disparition de l'activité mécanique atriale favorise la formation de thrombi, particulièrement dans l'oreillette gauche. Ces thrombi peuvent migrer spontanément ou à la faveur d'une reprise de la contraction atriale, lors d'un retour spontané en rythme sinusal. Le risque d'embolie de la circulation systémique est d'autant plus élevé qu'il existe une lésion valvulaire mitrale ou une dilatation de l'oreillette gauche. Les migrations sont essentiellement cérébrales, notamment dans l'artère sylvienne droite, ainsi que dans la fourche aortique et dans les artères des membres inférieurs. Ce risque de migration thromboembolique justifie la prescription d'un traitement anticoagulant.

Plusieurs grandes études ont montré l'intérêt indiscutable des anticoagulants de type AVK dans la prévention primaire et secondaire des AVC, notamment en cas de FA. La prescription d'AVK réduit, selon les études, de 82 % à 67 % le risque de survenue d'un premier AVC ischémique (18). Le risque d'accidents hémorragiques graves, sous traitement AVK varie suivant les études et limite les indications. Le traitement AVK est obligatoire chez les patients présentant une FA et atteints d'une cardiopathie, lorsque le patient a une prothèse valvulaire ou encore lorsqu'il présente des antécédents d'embolie ou un thrombus identifié. La FA idiopathique du sujet de moins de 65 ans, en l'absence de cardiopathie, échappe à cette indication.

Trois AOD ont désormais l'indication dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA et nous allons par la suite surtout nous intéresser à ces trois molécules.

Les indications du traitement anticoagulant en présence d'une fibrillation atriale ont été récemment codifiées. Il a été recommandé que le traitement anti-thrombotique soit basé sur l'évaluation du risque embolique (score CHADS2-VASc tableau 3) et du risque hémorragique (score HAS-BLED tableau 4). Pour un score HAS-BLED supérieur à 3, le patient est considéré à haut risque hémorragique. Des contrôles réguliers du traitement anticoagulant sont alors nécessaires.

Pour un score CHADS2-VASc supérieur ou égal à 1, un AOD est recommandé et pour un score supérieur ou égal à 2 il est indispensable (toujours dans la limite d'une contre-indication).

**Tableau 3 : critères de calcul du score CHADS2-VASc (23)**

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Score</b>
Insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche	1
Hypertension artérielle	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES	2
Pathologie vasculaire	1
Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1

ES : embolie systémique

Attention : le score CHADS2-VASc est inapplicable aux FA valvulaires rhumatismales et aux porteurs de valves mécaniques qui sont à très haut risque embolique.

**Tableau 4 : critères de calcul du score HAS-BLED (23)**

<b>Caractéristiques cliniques</b>	<b>Score</b>
Hypertension	1
Anomalie de la fonction rénale ou hépatique	1 point chacun
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES	1
Hémorragie	1
Index Normalized Ratio (INR) labiles	1
Age > 65 ans	1
Drogue ou alcool	1 ou 2

ES : embolie systémique

Le choix du traitement anti-thrombotique s'effectue selon les tableaux 5a et 5b.

**Tableau 5a et 5b : décisions et traitements anti-thrombotiques (18)**

Catégorie de risque	Score CHADS2-VASc	Traitement recommandé
Un FDR majeur ou $\geq 2$ FDR non majeurs cliniquement significatifs	$\geq 2$	Anticoagulation orale (ACO) : AVK ou AOD
Un FDR non majeur cliniquement significatif	1	ACO ou aspirine 75 à 325mg/j
Aucun FDR	0	Pas de traitement ou aspirine 75 à 325mg/j

Age	Pathologie associée	Traitement anti-thrombotique
< 60ans	Pas de cardiopathie	Aspirine ou aucun traitement
< 60ans	Cardiopathie mais pas de FDR thromboembolique	Aspirine
$\geq 60$ ans	Pas de FDR thromboembolique	Aspirine
$\geq 60$ ans	Diabète ou coronaropathie	ACO
$\geq 75$ ans		ACO
A tout âge	FDR ou antécédent thromboembolique	ACO
A tout âge	Prothèse valvulaire	AVK
A tout âge	Rétrécissement mitral rhumatismal	AVK

Remarques :

- FDR majeurs = âge supérieur à 75 ans, AVC, AIT ou ES antérieurs,
- chez le sujet âgé, il est important de réévaluer régulièrement l'intérêt et les risques des différents traitements prescrits en fonction du terrain, de la récurrence de la FA et de la tolérance aux médicaments.

### I.2.3.3 Evolution et complications de la FA

L'évolution est très variable d'un patient à l'autre, les crises pouvant être très espacées dans le temps ou au contraire être rapidement récidivantes. Le plus souvent, elles évoluent sur le mode paroxystique puis la fibrillation devient permanente. Lorsque la FA est installée depuis longtemps, elle s'accompagne souvent d'une insuffisance cardiaque congestive. En fait, l'insuffisance cardiaque est le plus souvent en rapport avec la cardiopathie sous-jacente. Toutefois, dans certains cas, la FA peut être responsable de l'apparition d'une insuffisance cardiaque.

La complication la plus à craindre comme exposée précédemment concerne le risque thromboembolique et en particulier la survenue d'AVC.

#### **En résumé et pour conclure :**

- La FA représente le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque, résultant de l'association d'un trouble de l'excitabilité et de la conduction intra-atriale.
- Il en résulte une perte de l'activité mécanique, dont le retentissement hémodynamique peut être sévère en cas de cardiopathie organique notamment hypertrophique.
- La thérapeutique dépend surtout de la tolérance clinique, du caractère paroxystique ou permanent de la FA et de la cardiopathie sous-jacente éventuelle.
- Les FDR d'AVC en cas de FA sont : rétrécissement mitral, HTA, antécédent d'AVC ou d'AIT, dysfonction ventriculaire gauche, poussée d'insuffisance cardiaque et âge supérieur à 75 ans.
- Une anticoagulation est presque toujours nécessaire sous AVK ou sous les tout récents AOD.

Nous allons brièvement traiter les AVK, puis nous intéresser plus particulièrement aux AOD.

# II. Les thérapeutiques anticoagulantes utilisées dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA

Depuis plus d'un demi-siècle les AVK sont utilisés pour prévenir la survenue d'évènements thromboemboliques artériels chez les patients en FA (1). Ils réduisent le risque d'AVC de 65% vs placebo au prix d'une augmentation du risque hémorragique de 3,5%. En comparaison, l'aspirine ne réduit ce risque que de 22%. Cependant, les AVK possèdent de nombreux aspects négatifs.

Leur effet anticoagulant n'est pas dose-dépendant et il existe une importante variabilité individuelle. Ils sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables en France. De plus, ils nécessitent un monitoring régulier avec le suivi de l'INR et présentent de nombreuses interactions médicamenteuses. Par ailleurs, leur zone thérapeutique est relativement étroite et le temps passé dans cette zone n'excède jamais plus de 65%, même dans les études randomisées les plus récentes. Autrement dit, pendant près de 40% du temps passé sous traitement, le patient est soit trop anticoagulé soit pas assez. Enfin, leur effet n'est pas immédiat et nécessite un traitement par héparine avec relais par les AVK.

Par conséquent, la recherche s'est portée sur des molécules présentant une relation dose effet prédictible, l'absence de nécessité de monitoring, une zone thérapeutique large, un délai d'action court, pas ou peu d'interactions médicamenteuses ou alimentaires et une efficacité supérieure ou égale aux AVK en privilégiant si possible la voie orale.

Trois AOD ont à ce jour l'AMM dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA.

Nous allons d'abord étudier particulièrement les AVK puis brièvement l'aspirine et les héparines non fractionnées (HNF) et enfin les AOD qui nous intéressent ici principalement.



## II.1 Thérapeutiques antérieures aux anticoagulants oraux directs

### II.1.1 Les antivitamines K

En 2011, 1,8% de la population française s'est vue prescrire un AVK (1). Les ventes d'AVK ont pratiquement doublé entre 2000 et 2012 (Figure 10). Le bénéfice des AVK a été démontré dans des indications précises, mais leur utilisation est à l'origine d'accidents iatrogènes majeurs. Leur prescription doit donc toujours être précédée d'une évaluation bénéfique/risque, faire l'objet d'une surveillance régulière, d'une information et d'une éducation approfondie du patient. Les AVK restent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène après 65 ans. Ils entraînent 17 000 hospitalisations par an, 4 000 décès par an et on les retrouve dans un AVC hémorragique pour un patient traité sur 200 chaque année.

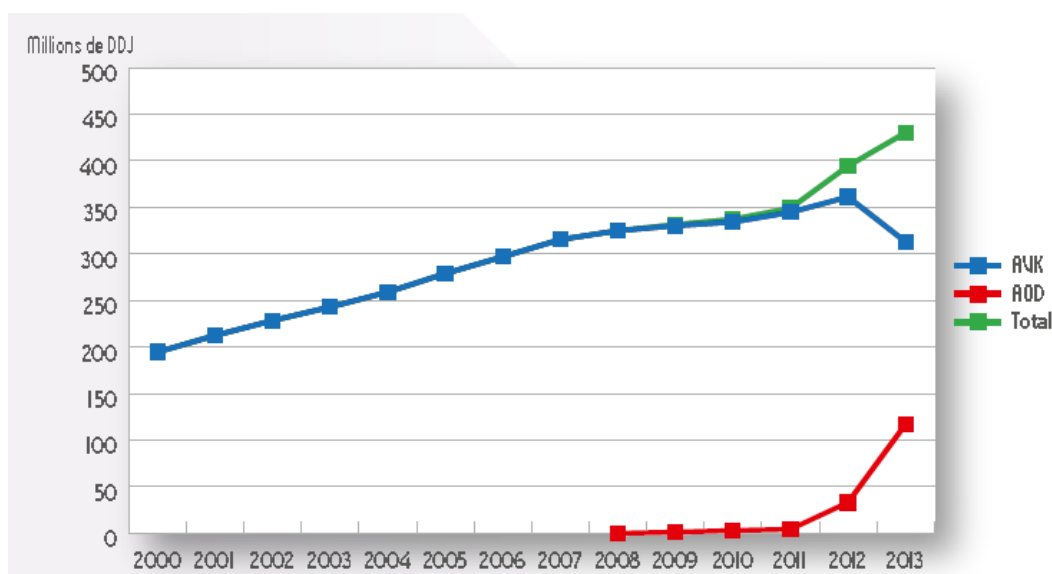
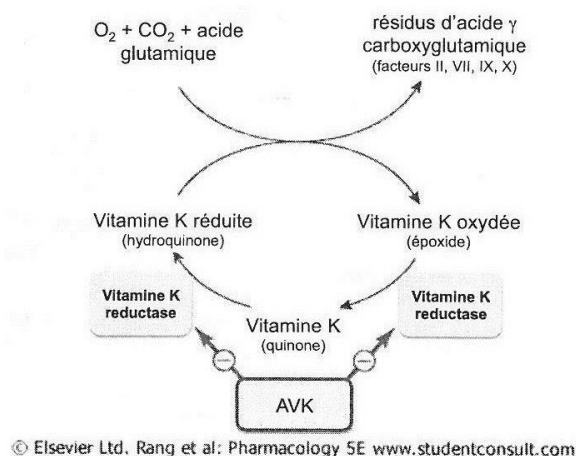


Figure 10 : évolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de doses définies journalières (DDJ) (2)

### II.1.1.1 Pharmacologie

Les AVK agissent au niveau de l'hépatocyte en inhibant la vitamine K époxyde réductase (Figure 11), enzyme qui permet à la vitamine K de passer d'un état inactivé à un état activé. Les AVK empêchent donc indirectement la synthèse des formes actives des facteurs II (Prothrombine), VII (Proconvertine), IX (facteur Stuart) et X (facteur antihémophilique B), facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Les protéines C et S sont aussi inactivées. Cela perturbe la cascade de coagulation et freine la formation du caillot. De part ce mécanisme d'action indirecte, les AVK présentent un délai d'efficacité de 24 à 48 heures. Ils ne constituent donc pas une thérapeutique d'urgence (24).



**Figure 11 : mécanisme d'action des AVK (25)**

On distingue classiquement les coumariniques (acénocoumarol= Sintrom<sup>®</sup>, Mini-sintrom<sup>®</sup> et warfarine= Coumadine<sup>®</sup>) et les indanediones (fluindione= Previscan<sup>®</sup>, utilisée dans environ 82% des cas en France).

Le métabolisme des AVK varie et ils se différencient par leur demi-vie (Tableau 6). Leur élimination est urinaire, sous forme de produit pur ou de métabolites dégradés. L'action anticoagulante après l'arrêt du traitement persiste 2 à 4 jours. L'obtention de l'état d'équilibre d'un traitement nécessite plusieurs jours. En effet, la demi-vie des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII et protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs II et X).

Tableau 6 : synthèse des caractéristiques des AVK

	acénocoumarol	warfarine	fluindione
½ vie	8-11h	35-45h	31h
Dosages	1 et 4 mg	2 et 5 mg	20 mg
Posologie journalière usuelle	1 à 8 mg en 1 ou 2 prises	2 à 15 mg	5 à 40 mg
Délai d'action	36-72h	36-72h	36-72h
Délai de retour à la normale	2-4 jours	4 jours	3-4 jours
Variabilité	Importante	Importante	Importante
Liaison aux protéines plasmatiques	Forte	Forte	Forte
Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
Élimination	60% rénale - 29% fécale	Rénale	Rénale

### II.1.1.2 Indications

Les AVK sont indiqués dans (26) :

- le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'EP, en relais de l'héparinothérapie,
- le traitement préventif de la formation ou de l'extension de la thrombose ou de l'ES dans les situations à risque suivantes : cardiopathies emboligènes, IDM, syndrome des anticorps antiphospholipides,
- la prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués.

La prescription d'un AVK est indiquée après recherche de contre-indication, évaluation du risque hémorragique et thrombotique et évaluation du rapport bénéfice/risque.

Seuls 50% des patients, avec FA à moyen ou haut risque emboligène, sont sous AVK. Un pourcentage non négligeable présente un temps passé dans la fenêtre thérapeutique < 60% et donc une efficacité partielle ou nulle. En effet, un taux d'au moins 60% est nécessaire pour que les AVK soient plus efficaces que l'association aspirine + clopidogrel. De plus, les AVK restent largement sous utilisés dans l'indication qui nous intéresse (Figure 12).

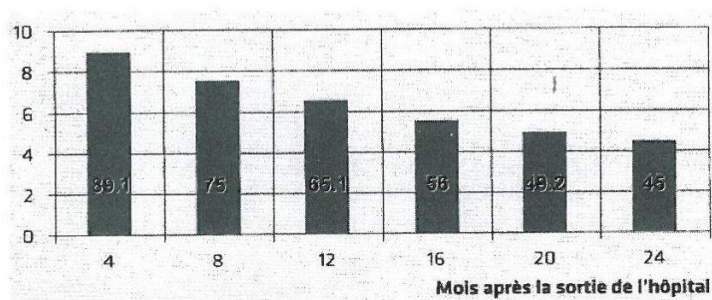


Figure 12 : proportion de patients poursuivant l'AVK à la sortie de l'hôpital (27)

**Nous nous intéresserons uniquement à l'indication « prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA ».**

Dans ce cas, les AVK sont instaurés en relais d'une héparine à l'hôpital 24 à 48 h après l'instauration de l'héparine. Un premier INR est réalisé 48 h après introduction de l'AVK. Il permet uniquement de déterminer l'hypersensibilité du patient au traitement. Un deuxième contrôle est effectué entre 3 et 6 jours après la première prise (en fonction de la molécule). Lorsque l'INR est à deux reprises dans la fourchette thérapeutique, l'héparine est arrêtée. Les contrôles ultérieurs seront pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR puis espacés progressivement jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. La posologie est adaptée par palier de 5 mg pour la fluindione, de 0,5 mg pour l'acénocoumarol et de 1 mg pour la warfarine.

### II.1.1.3 Ce qu'il faut savoir des AVK

Nous allons retrouver ici les principales informations qui vont notamment permettre d'évaluer le bénéfice/risque et l'intérêt de la prescription d'un AVK ou d'une autre thérapeutique. Il est possible de retrouver dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) des informations plus précises propres à chacune des molécules (26) (13).

- Les principales contre-indications (CI) sont : hypersensibilité connue au médicament, insuffisance hépatique sévère, allaitement pour le fluindione, prise d'acide salicylique à forte dose, de miconazole, d'AINS et de millepertuis (CI absolues à l'usage des AVK). Il existe des contre-

indications relatives qui sont : situation à risque hémorragique, HTA maligne, AVC récent, insuffisance rénale sévère, grossesse (surtout au 1<sup>er</sup> trimestre et les quinze derniers jours).

- En ce qui concerne les effets indésirables, le risque hémorragique est un problème de santé publique. Les accidents iatrogènes liés aux AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France. C'est d'ailleurs l'un des arguments qui a poussé les autorités à confier le suivi des patients aux pharmaciens. Il peut s'agir d'hémorragies mineures (hématomes, gingivorragies, épistaxis, saignements de petites plaies) ou plus graves (hémorragie intracérébrale, hématomèse, ...). Aucun évènement hémorragique ne doit être banalisé même si l'INR est normal. Une fatigue soudaine, une pâleur, des maux de tête inexpliqués, une diminution de la pression artérielle peuvent traduire une hémorragie interne.

Le risque de thrombose (sous dosage) est également à prendre en compte. Notons également d'autres effets indésirables possibles : nécrose des tissus, diarrhées, vascularite, atteinte hépatique, arthralgie, alopecie, embryopathie, manifestation immunoallergique...

- Notons que le sujet âgé doit présenter une attention particulière, d'autant qu'il représente une grande part des sujets traités. La décision d'un traitement par AVK et son suivi doivent prendre en compte les risques particuliers liés au terrain : fréquence des pathologies associées et des associations thérapeutiques, fréquence et gravité des accidents hémorragiques, liés en particulier au risque de chute, risque d'altération des fonctions cognitives entraînant un risque d'erreur de prise. L'INR cible est le même que chez le sujet jeune, mais la dose initiale sera diminuée de moitié.

- En cas de chirurgie ou actes médicaux invasifs, plusieurs attitudes doivent être discutées en fonction du risque thrombotique propre au patient et du risque hémorragique, lié en particulier au type de chirurgie et à l'indication de l'AVK. De manière générale et pour les interventions qui le nécessitent, le traitement doit être interrompu 3 à 4 jours avant l'intervention.

- Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux. Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après et, si besoin, adapter la posologie de l'AVK. Les interactions sont liées au mécanisme pharmacologique des médicaments associés ou aux interactions pharmacocinétiques. Tous les médicaments agissant sur la cascade de la coagulation ou de l'agrégation plaquettaire sont susceptibles d'augmenter le risque hémorragique. Les AVK étant métabolisés par le cytochrome P450, tous les médicaments induisant ou inhibant celui-ci sont susceptibles de modifier le métabolisme des AVK.

Il convient toujours de se rapporter au RCP du produit en cas de prescription d'un nouveau médicament ou de l'arrêt d'un médicament chez le patient. Il est important de rappeler au patient qu'il est indispensable de présenter son dossier pharmaceutique, de signaler la prise d'AVK à tous les professionnels de santé et même d'avoir toujours sur soi la carte signalant le traitement par AVK en cas d'urgence et pour éviter toute interaction médicamenteuse.

- La surveillance du traitement est basée sur le dosage régulier de l'INR, qui corrige la variabilité du TP en fonction du réactif utilisé et standardise les résultats. L'INR cible se situe entre 2 et 3 dans l'indication étudiée. Une fois équilibré, l'INR doit être déterminé au moins une fois par mois. Les doses doivent être adaptées et la surveillance accrue en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'hypoprotidémie ou d'évènement pathologique intercurrent en particulier infectieux.

- La conduite à tenir en cas de surdosage est résumée dans la figure 13. Quinze à trente pourcents des contrôles d'INR sont au-delà de la limite thérapeutique prédéfinie. La cause du surdosage doit être identifiée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. L'INR sera, les jours suivants, contrôlé de manière rapprochée.

INR mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ pas de saut de prise</li> <li>▸ pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ saut d'une prise</li> <li>▸ pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ pas de saut de prise</li> <li>▸ pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ arrêt du traitement</li> <li>▸ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ saut d'une prise</li> <li>▸ 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)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ arrêt du traitement</li> <li>▸ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▸ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

**Figure 13 : mesures correctrices en cas de surdosage (28)**

- L'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'un traitement sous AVK est primordiale. Dans le cadre de la loi Hôpital-Patient-Santé-Territoire (HPST), des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place pour l'accompagnement thérapeutique des patients sous AVK pour une durée supérieure ou égale à 6 mois. Ces entretiens visent à améliorer l'observance, optimiser le traitement, vérifier sa compréhension et ainsi diminuer les hospitalisations pour accident iatrogène. Un carnet patient disponible sur le site du Cespharm peut être remis (29).

Voici quelques-uns des conseils à spécifier au patient au comptoir de l'officine :

- prendre son traitement tous les jours à la même heure,
- surveiller régulièrement l'INR et si possible dans le même laboratoire,
- un INR trop élevé traduit un surdosage avec un risque hémorragique. Connaître les signes cliniques évoquant une hémorragie et consulter un médecin si tel est le cas,
- un INR trop bas traduit un effet anticoagulant insuffisant avec un risque de thrombose,
- consigner tous les résultats et attitudes thérapeutiques dans un carnet de suivi mentionnant l'INR cible et les coordonnées du médecin traitant,
- les voyages et les modifications alimentaires augmentent le risque de fluctuation de l'INR. La surconsommation d'aliments riches en vitamine K (brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, laitue, cresson, persil, épinards, huile de colza et soja, asperges, haricots verts, fèves...) pourrait également perturber l'équilibre du traitement,
- quel que soit le professionnel de santé rencontré, la prise de l'AVK doit être signalée,

- aucune automédication ne doit être prise sans avis médical,
- les sports ou activités à risque, susceptibles d'entraîner des blessures sont déconseillées. Les injections IM sont contre-indiquées,
- tout geste médical ou chirurgical invasif nécessite un avis.

## II.1.2 Autres thérapeutiques anti-thrombotiques

Nous décrivons ici rapidement les thérapeutiques, différentes des AVK, utilisées dans la thrombophylaxie des patients atteints de FA.

### II.1.2.1 L'aspirine

Les résultats obtenus avec les antiagrégants plaquettaires, et notamment l'aspirine, dans la prévention des AVC sont moins convaincants qu'avec les AVK (environ 22% de réduction du risque thromboembolique) (15). L'aspirine semble toutefois avoir un effet préventif aussi efficace que les AVK chez les sujets de moins de 65 ans sans cardiopathie. En revanche, après 70 ans, les AVK sont plus efficaces. L'aspirine augmente moins le risque hémorragique que les AVK.

L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un antiagrégant plaquettaire qui inhibe de manière irréversible (c'est-à-dire toute la durée de vie de la plaquette, environ 10 jours) la synthèse de la cyclo-oxygénase 1 (Cox1). La Cox1 est responsable de l'activation de l'agrégation plaquettaire via la formation de thromboxane A2 (Figure 14). Une fois ingérée, l'aspirine est disponible en environ 10 minutes avec un pic de concentration en 30 à 40 minutes.



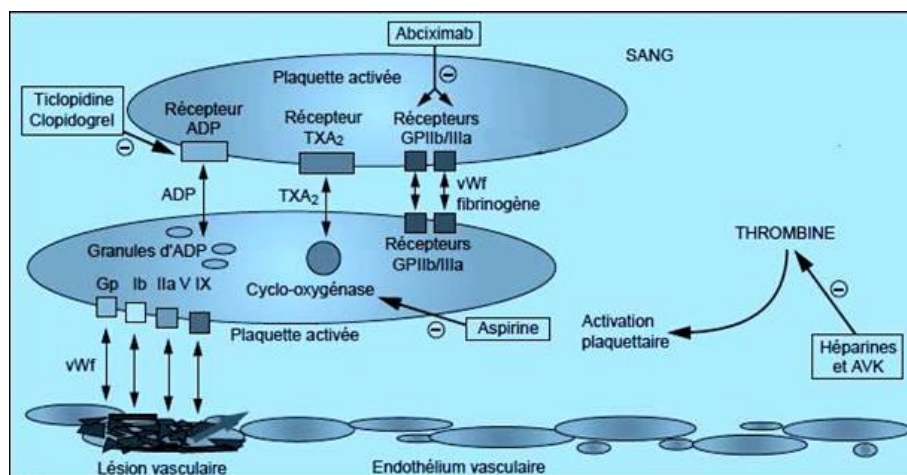


Figure 14 : mécanisme d'action de l'aspirine

(ADP : adénosine diphosphate ; AVK : antivitamine K ; Gp : glycoprotéine ; TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub> ; Wf : facteur de Willebrand)

En dépit du bénéfice modeste de ce traitement, les indications sont très larges, incluant tous les AVC ischémiques sans préjuger de l'étiologie. L'aspirine n'a pas ou peu d'effet dans la thrombose veineuse. Son efficacité est démontrée dans la thrombose artérielle.

Les indications reconnues sont :

- athérosclérose significative ou symptomatique quelle que soit la localisation de l'atteinte artérielle. La posologie recommandée est de 75 à 160 mg/j,
- traitement du syndrome coronaire aigu, d'un AVC transitoire ou constitué, ou de thrombose artérielle d'une autre localisation. La posologie est de 250 à 500 mg le plus souvent en IV,
- traitement de la FA lorsque le risque thromboembolique est faible, c'est-à-dire lorsque le score CHADS<sub>2</sub> est nul. Cette possibilité peut également être discutée lorsque le score est de 1. La dose recommandée varie de 75 à 325 mg/j.

Remarque : dans le cas d'un patient diabétique ou présentant une ischémie, un AVK associé à l'aspirine peut être proposé.

Nous allons exposer en bref les principales notions à connaître pour la prescription et la délivrance de l'aspirine. Des informations plus précises peuvent être retrouvées dans le RCP de chacune des spécialités.

- **Principales contre-indications** : allergie, patients ayant un risque hémorragique accru (trouble de la coagulation congénital ou acquis, thrombopathie sévère, thrombopénie sévère), situation à risque hémorragique accru (chirurgie cérébrale ou oculaire, traumatisme grave, ulcère gastroduodénal non contrôlé), insuffisance hépatique sévère, phénylcétonurie, dernier trimestre de grossesse.

- **Effets indésirables et complications** : effets gastro-intestinaux (hémorragies digestives patentes, gastrites, ulcères gastriques et perforations), effets sur le système nerveux central (céphalées, vertiges, sensation de baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille), effets hématologiques (syndromes hémorragiques), réaction d'hypersensibilité.

- **Interactions médicamenteuses** : méthotrexate > 15 mg par semaine (précaution d'emploi à dose antiagrégante), anticoagulants oraux et AINS si dose d'aspirine > 3 g/jour.

- **En résumé**, il est recommandé d'utiliser l'aspirine si le patient :

- est âgé de plus de 85 ans,
- est âgé de moins de 60 ans, ne présente aucun FDR et la FA est isolée,
- ne présente pas de FDR thromboembolique,
- présente un FDR hémorragique,
- présente un déclin cognitif identifié,
- présente un risque de chute élevé,
- n'a présenté qu'un seul épisode de FA,
- n'a pas présenté de récurrence sous antiarythmique.

L'aspirine la plus administrée est le Kardégic® (acétylsalicylate de DL lysine).

### II.1.2.2 Les héparines non fractionnées (HNF)

Les HNF sont des anticoagulants qui agissent par inhibition de l'antithrombine III (AT) (2). Elles peuvent être utilisées à la phase **aigüe** de la FA (**non traitée ici**). La calciparine en SC ou l'héparine Choay en IV seront alors utilisées. L'HNF est une chaîne polysaccharidique de haut poids moléculaire. Elle se lie à l'AT et augmente son effet inhibiteur sur les facteurs de la coagulation, essentiellement les facteurs Xa et IIa. L'héparine n'a donc aucune action directe sur les facteurs de la coagulation.

L'effet anticoagulant d'une même dose varie d'un patient à l'autre rendant donc nécessaire une surveillance biologique de son efficacité. La posologie indicative est alors de 500 UI/kg/j mais adaptée au TCA avec un TCA cible entre deux et trois fois la valeur du témoin. La voie SC n'est guère plus utilisée car contraignante (effet non immédiat et difficile à contrôler, plusieurs injections par jour, réactions au point d'injection...).

Intéressons-nous maintenant aux nouveaux anticoagulants oraux, appelés aujourd'hui AOD.

## II.2 Les anticoagulants oraux directs

Trois molécules sont aujourd'hui disponibles sur le marché : le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et le dabigatran (Pradaxa®). Les ventes de ces molécules sont passées d'un million de doses journalières en 2009 à 117 millions en 2013 (Figure 15).

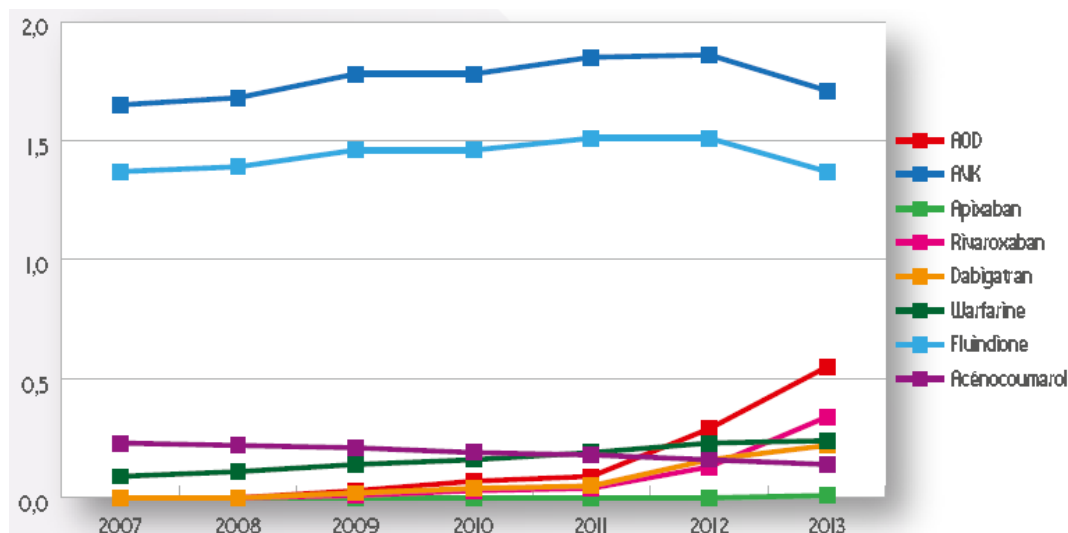


Figure 15 : évolution annuelle d'utilisation (en %) des AOD et AVK entre 2007 et 2013 (2)

Elles ont à ce jour toutes les trois l'indication dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que :

- antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES,
- fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %,
- âge  $\geq$  75 ans,
- âge  $\geq$  65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une HTA
- HTA,
- diabète,
- insuffisance cardiaque symptomatique de classe  $\geq$  II de la NYHA
- **soit un score CHA2 DS2 - VASc  $\geq$  1.**

## II.2.1 Présentation des trois molécules

### II.2.1.1 Le rivaroxaban = Xarelto®

Cette molécule est commercialisée par le laboratoire Bayer Healthcare (30). Il existe trois dosages et plusieurs présentations : 10 mg (5, 10 et 30 cpr), 15 mg (14 et 28 cpr) et 20 mg (14 et 28 cpr). Le service médical rendu (SMR) a été déterminé comme important et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) absent (niveau V) dans l'indication traitée ici. Le remboursement sécurité sociale est de 65% (31).

- Pharmacologie : le rivaroxaban est un inhibiteur compétitif direct et spécifique du facteur Xa. Son élimination est 1/3 rénale directe et 2/3 sous forme métabolisée par le CYP450. Ces deux tiers sont eux éliminés pour moitié par voie rénale et pour moitié par voie fécale. Sa demi-vie est de 5 à 13 heures. Avant l'instauration d'un traitement par Xarelto®, la fonction rénale doit être évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'adapter la posologie si nécessaire. L'utilisation n'est pas recommandée pour une ClCr < 15 ml/mn.

- Indications :

Le rivaroxaban a plusieurs indications :

- Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou. La posologie est de 10 mg par jour en une seule prise pendant 14 jours pour une prothèse de genou et 35 jours pour une prothèse de hanche, dès la 6<sup>ème</sup> à 10<sup>ème</sup> heure post-intervention, au moment ou en dehors des repas.
- Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FANV et présentant un ou plusieurs FDR. La posologie au long cours est de 20 mg en une seule prise par jour pendant les repas. Elle est abaissée à 15 mg en une seule prise par jour toujours pendant les repas chez les patients dont la ClCr est comprise entre 15 et 49 ml/mn

(insuffisance rénale modérée à sévère). Nous nous intéresserons à cette indication uniquement.

- Traitement des TVP et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aigüe chez l'adulte. La posologie est de 15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20 mg en une prise par jour pendant les repas ou 15 mg une seule fois par jour pendant les repas si ClCr comprise entre 15 et 49 ml/mn.

Remarque : l'absorption orale du rivaroxaban est presque totale et la biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé à 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. La biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés à 20 mg de Xarelto sont pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'AUC moyenne sont observées. À des doses plus élevées, l'absorption du rivaroxaban est limitée par sa dissolution. De ce fait la biodisponibilité du rivaroxaban ainsi que son taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose (32).

- Contre-indications (30) (communes aux trois molécules exposées) : hypersensibilité à la substance, saignement évolutif cliniquement significatif, atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, grossesse et allaitement, lésion ou affection considérée comme FDR significatif d'hémorragie majeure (ulcère gastro-duodéal actif, lésion cérébrale récente, varice œsophagienne...), traitement concomitant par un autre anticoagulant sauf dans le cas d'un relais ou d'un cathétérisme.

- Interactions médicamenteuses (30) :

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les :

- antiagrégants plaquettaires et anticoagulants suite à une augmentation du risque hémorragique,
- anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) également en raison d'augmentation du risque hémorragique,

- inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du CYP3A4, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH tel que le ritonavir car ils augmentent également le risque hémorragique,
- inducteurs enzymatiques (en particulier CYP3A4), carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis en raison d'une diminution de l'effet de l'anticoagulant et donc d'une augmentation du risque thrombotique.

- Effets indésirables (30) : toutes hémorragies confondues, nausées, anomalies de la fonction hépatique, thrombopénie, éruption cutanée... (pour plus de détails se référer au RCP de produit). L'arrêt du traitement est immédiatement discuté en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

- Surdosage (30) : l'utilisation de charbon actif peut être envisagée afin de limiter l'absorption en cas de surdosage. En cas de survenue de saignement, l'administration suivante de Xarelto® devra être différée ou le traitement interrompu. La prise en charge du saignement peut inclure un traitement symptomatique (compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire) et/ou une correction hémodynamique. En cas d'hémorragie engageant le pronostic vital et ne pouvant être contrôlée, l'administration d'un agent procoagulant (concentré de complexe prothrombinique activé ou non, facteur VIIa recombinant) pourra être envisagée. Cependant, il existe à ce jour peu d'expérience clinique sur ce point. Xarelto® n'est probablement pas dialysable étant donné sa forte fixation aux protéines plasmatiques. Tout ceci s'applique également à toute hémorragie potentiellement grave.

- Surveillance et dosage (30) : il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de la coagulation pendant le traitement. Si cela est cliniquement indiqué, la mesure de l'activité anti-Xa peut être réalisée au moyen d'un test anti-Xa (test Rotachrom® anti-FXa quantitatif et spécifique). Le TCA et le temps de quick (TQ) sont également modifiés par le rivaroxaban de façon dose-dépendante mais ces tests sont non interprétables. Le TQ est un test non spécifique qualitatif peu sensible.

### II.2.1.2 L'apixaban = Eliquis®

La molécule est commercialisée par le laboratoire Bristol-Myers Squibb en partenariat avec Pfizer (33). Il existe deux dosages et plusieurs présentations : 2,5 mg (10, 20 et 60 cpr) et 5 mg (60 cpr). Le SMR a été déterminé comme important et l'ASMR absent (niveau V) dans l'indication traitée ici. Le remboursement sécurité sociale est de 65% (34).

- Pharmacologie : l'apixaban est un inhibiteur compétitif direct, réversible et sélectif du facteur Xa. Son élimination est rénale à 25% et fécale à 45%. La biodisponibilité est de 50% environ et l'absorption est rapide. Sa demi-vie est de 8 à 15 heures après une prise par jour. Avant l'instauration d'un traitement par Eliquis®, la fonction rénale doit être évaluée par le calcul de la ClCr afin d'adapter la posologie si nécessaire. L'utilisation n'est pas recommandée pour une ClCr < 15ml/mn et s'il existe une insuffisance hépatique sévère.

- Indications :

L'apixaban a plusieurs indications :

- Prévention des ETEV chez les patients subissant une chirurgie pour une prothèse totale du genou ou de la hanche. La posologie est de 2,5 mg deux fois par jour en deux prises pendant 10 à 14 jours pour le genou et 32 à 38 jours pour la hanche.
- Prévention de l'AVC et de l'ES chez des patients adultes atteints de FANV ayant un ou plusieurs FDR. La posologie est de 5 mg deux fois par jour en deux prises ou 2,5 mg deux fois par jour si  $\geq 80$  ans, < 60kg et si ClCr comprise entre 15 et 29 ml/mn ; pendant ou en dehors des repas. Nous nous intéresserons à cette indication uniquement (35).

- Interactions médicamenteuses (33) :

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les :

- antiagrégants plaquettaires et anticoagulants en raison d'augmentation du risque hémorragique,



- anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) toujours suite à une augmentation du risque hémorragique,
- inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du CYP3A4, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH tel que le ritonavir car ils entraînent une augmentation du risque hémorragique,
- inducteurs enzymatiques (en particulier CYP3A4), carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis suite à une diminution de l'effet de l'anticoagulant et donc à une augmentation du risque thrombotique.

- Effets indésirables (33) : toutes hémorragies confondues, nausées, anomalies de la fonction hépatique, thrombopénie... (pour plus de détails se référer au RCP de produit). L'arrêt du traitement est immédiatement discuté en fonction de la gravité de l'effet indésirable.

- Surdosage (33) : il n'existe pas d'antidote pour le moment. Le traitement doit être interrompu et l'origine d'un possible saignement doit être recherchée. L'utilisation de charbon actif est possible. La prise en charge du saignement peut inclure un traitement symptomatique (compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire) et/ou une correction hémodynamique. Si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée. Cependant, l'utilisation de celui-ci n'est pas documentée à ce jour. Un nouveau dosage et un titrage du facteur VIIa recombinant doivent être envisagés en fonction de l'évolution du saignement. L'hémodialyse est probablement peu efficace pour la prise en charge d'un surdosage.

- Surveillance et dosage (33) : pas de surveillance de routine de l'activité anticoagulante mais dans certaines situations particulières un test Rotachrom® anti-FXa peut être réalisé (test quantitatif et spécifique). La relation entre les concentrations plasmatiques d'apixaban et l'activité anti-FXa est linéaire sur une large gamme de doses d'apixaban.

### II.2.1.3 Le dabigatran = Pradaxa®

La molécule est commercialisée par le laboratoire Boehringer Ingelheim France (36). Il existe trois dosages et plusieurs présentations : 75 mg (10, 30 et 60 gélules), 110 mg (10, 30 et 60 gélules) et 150 mg (60 gélules). Un SMR important et une ASMR nulle (niveau V) ont été attribués. Le remboursement sécurité sociale est de 65% (37). Une toute récente modification vient d'apparaître via la commission de transparence du 26 janvier 2015, elle est traitée dans la partie III.3 « dernières actualités ».

- Pharmacologie : le dabigatran étexilate est une prodrogue convertie en dabigatran par hydrolyse dans le plasma et le foie grâce à une estérase. Cet inhibiteur compétitif direct de la thrombine (IIa) empêche la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation. Il inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. Sa biodisponibilité n'est que de 6,5%, son élimination est à 80% urinaire. Sa demi-vie est de 12 à 17 h. Avant l'instauration d'un traitement par Pradaxa®, la fonction rénale doit être évaluée par le calcul de la ClCr afin d'adapter la posologie si nécessaire. L'utilisation est contre-indiquée pour une ClCr < 15ml/mn (38).

Attention : il est important de ne pas ouvrir les gélules car il existe une augmentation de la biodisponibilité.

- Indications :

Le dabigatran a, tout comme les autres AOD, plusieurs indications :

- Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou. La posologie est de 220 mg par jour en une prise à débiter 1 à 4 heures après l'intervention chirurgicale pendant 10 jours pour la prothèse de genou et pendant 28 à 35 jours pour la prothèse de hanche. La posologie est abaissée à 150 mg par jour en une prise, chez les sujets âgés de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée ou de traitement concomitant par vérapamil, amiodarone ou quinidine.

- Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FANV et présentant un ou plusieurs FDR. La dose quotidienne préconisée est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour au long cours. Elle peut être réduite à 220 mg si > 75ans, prise de vérapamil concomitante, présence d'insuffisance rénale modérée ou RGO, gastrite et œsophagite ou encore en cas de risque hémorragique élevé.
- Traitement des TVP et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP suite à une TVP aigüe chez l'adulte. La posologie est de 150 mg deux fois par jour ou 110 mg deux fois par jour en mangeant si >75ans, prise de vérapamil concomitante, présence d'insuffisance rénale modérée ou RGO, gastrite et œsophagite ou encore en cas de risque hémorragique élevé.

- Contre-indications (en dehors des contre-indications communes à tous les AOD et détaillées dans la partie II.2.1.1. Le dabigatran a quelques contre-indications qui lui sont propres) (36) : insuffisance rénale sévère, association au kétoconazole, à l'itraconazole, à la ciclosporine et à la dronédarone. Des études ont montré un doublement de la demi-vie du dabigatran en cas d'insuffisance rénale sévère. L'amiodarone augmente de 80% et la dronédarone double l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de dabigatran.

- Interactions médicamenteuses (36) :

Les principales interactions médicamenteuses sont avec les :

- antiagrégants plaquettaires et anticoagulants suite à l'augmentation du risque hémorragique,
- anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) toujours en raison de l'augmentation du risque hémorragique (+ 50%),
- inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du CYP3A4, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH tel que le ritonavir qui augmentent le risque hémorragique,

- inducteurs enzymatiques (en particulier Pg-p), carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis, qui diminuent l'effet de l'anticoagulant et donc augmentent le risque thrombotique.
  - Inhibiteurs de la Pg-p (dronédarone, amiodarone, quinidine, vérapamil, ciclosporine, tacrolimus), qui induisent une augmentation de l'effet anticoagulant et donc du risque hémorragique.
- Effets indésirables (36) : toutes hémorragies confondues, nausées, diarrhées, ulcère de l'œsophage, anomalies de la fonction hépatique, thrombopénie, IDM, angioedèmes, réaction anaphylactiques (pour plus de détails se référer au RCP de produit). L'arrêt du traitement est immédiatement discuté en fonction de la gravité de l'effet indésirable.
  - Surdosage (36) : la molécule est dialysable. Un anticorps monoclonal utilisable comme antidote est en cours d'étude. En cas de survenue de saignement, l'administration suivante de Pradaxa® devra être différée ou le traitement interrompu. La prise en charge du saignement peut inclure un traitement symptomatique (compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire) et/ou une correction hémodynamique. En cas d'hémorragie engageant le pronostic vital et ne pouvant être contrôlée, l'administration d'un agent procoagulant (concentré de complexe prothrombinique activé ou non, facteur VIIa recombinant) pourra être envisagée. Cependant, il existe à ce jour peu d'expériences cliniques à ce sujet.
  - Surveillance et dosage (36) (Tableau 7) : il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de la coagulation pendant le traitement. Si cela est cliniquement indiqué, le temps de thrombine (TT) peut être mesuré. Le TT calibré et dilué (test quantitatif et spécifique) fournit une estimation de la concentration plasmatique en dabigatran. Le temps d'écarine (ECT) fournit une mesure directe de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine (test quantitatif non spécifique). Le TCA permet d'obtenir une indication approximative de l'intensité de l'anticoagulation obtenue avec la dabigatran (test qualitatif et non spécifique). Cependant le TCA a une sensibilité limitée et n'est pas adapté pour quantifier avec précision l'effet anticoagulant, en

particulier en cas de concentrations plasmatiques élevées de dabigatran. On peut aussi pratiquer la mesure de l'activité anti-IIa (test quantitatif et spécifique).

**Tableau 7 : tests reflétant la coagulation dans le cas du dabigatran**

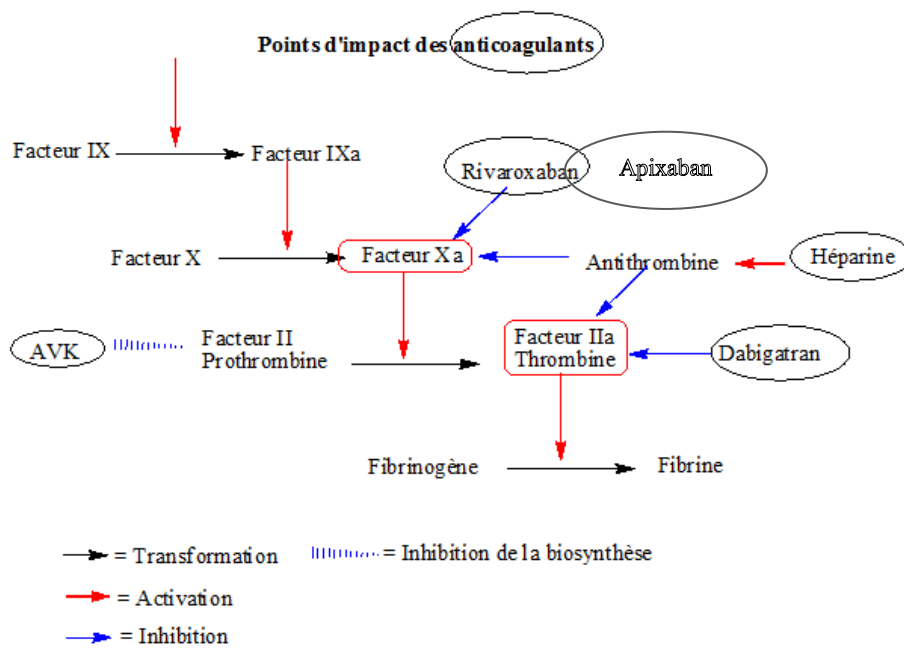
Test (valeurs à l'état résiduel)	Prévention de l'AVC et de l'ES
TT dilué (ng/ml)	>200
ECT (x fois la limite supérieure de la normale)	>3
TCA (x fois la limite supérieure de la normale)	>2
INR	Ne doit pas être pratiqué

Remarque : ces tests n'étant pas standardisés, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

A la suite d'une alerte émanant des autorités japonaises en août 2011, le RCP du dabigatran a été modifié et la fonction rénale doit être systématiquement évaluée avant la mise en place du traitement et pendant la thérapie.

#### II.2.1.4 En résumé pour les 3 molécules

Nous venons de présenter les trois nouveaux AOD existants aujourd'hui sur le marché. Nous retrouvons ci-dessous un récapitulatif du mécanisme d'action des 3 molécules (Figure 16) ainsi qu'un tableau récapitulatif de la pharmacocinétique des AOD (Tableau 8) (39) (40).



**Figure 16 : mécanisme d'action des anticoagulants (41)**

**Tableau 8 : récapitulatif de la pharmacocinétique des molécules**

	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Activité inhibitrice	Xa	Xa	Thrombine=IIa
Biodisponibilité	80-90%	50% environ	7% prodrogue
Liaison protéique	> 90%	87%	35%
Métabolisme	Important	Important (voies multiples)	Très faible (métabolite actif)
Métabolisme hépatique	5-13h	8-15h	7-17h
Substrat transporteur	P-gp	P-gp	P-gp
Délai d'obtention de la C <sub>max</sub>	2 à 4h	3 à 4h	0.5 à 2h
Demi-vie	5-9h (sujet jeune) 11-13h (sujet âgé)	12h	12-14h
Excrétion rénale active	33%	30%	>85%
Age>65ans	AUC*1.5	AUC*1.3	AUC*2
Sexe	Femme=homme	Femme AUC*1.2	Femme AUC*1.35
Remarques			Ouverture gélule : +75% AUC
Hémodialyse	Non dialysable	Possible (diminution AUC 50-60%)	Peu efficace

L'indication de ces AOD dans la prévention des AVC en cas de FA a été validée à partir d'études cliniques. Nous allons présenter quelques-unes de ces études dans la troisième et dernière partie de ce travail.

### III. A savoir sur les AOD et résultats des études

Dans un premier temps, nous allons voir ce qu'il faut savoir des AOD dans l'indication étudiée c'est-à-dire leur prescription et délivrance. Ensuite, nous allons exposer les trois principales études qui ont permis la mise sur le marché des trois molécules dans l'indication « prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA ».

## III.1 Ce qu'il faut savoir des AOD

Nous allons voir dans ce paragraphe les avantages et inconvénients des AOD, ainsi que tout ce qui concerne leur prescription et leur délivrance.

### III.1.1 Avantages et inconvénients des AOD

#### III.1.1.1 Avantages des AOD

Nous les listerons de manière arbitraire (42) :

- facile à manier à l'initiation du traitement (pas d'héparine en début de traitement),
- même dose pour tous les patients en fonction de leur état pathologique (à l'exception de l'adaptation en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère) et fixe pour une pathologie donnée,
- pas de dosage biologique à effectuer pour adapter la posologie,
- moins de contraintes pour le patient,
- pas d'interaction alimentaire,
- moins d'interactions médicamenteuses que les AVK.

#### III.1.1.2 Inconvénients des AOD

Nous les listerons également de manière arbitraire (42) :

- indications restreintes,
- administration en deux doses pour le dabigatran et l'apixaban,



- pas de mesure de l'efficacité du médicament via un test spécifique en routine (les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation),
- contre-indication chez l'insuffisant rénal sévère,
- toujours des interactions médicamenteuses importantes,
- manque de données sur les populations à risque (personne âgée, fonction rénale altérée, faible poids)
- moins de recul d'utilisation et méconnaissance des effets indésirables à long terme,
- du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise,
- aucun antidote validé et dans ce cas-là, sa demi-vie courte est un avantage,
- les données cliniques chez les patients âgés (> 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel (qui sont à risque de saignements plus élevé) sont actuellement limitées,
- coût élevé.

### III.1.2 Prescription des AOD

Avant toute prescription d'un AOD, un bilan biologique sanguin doit être réalisé, puis réévalué au moins une fois par an (43). Il comprend la mesure de la ClCr, le dosage de l'urée, un bilan hépatique, le TP et/ou TCA ainsi que le taux d'hémoglobine. Les patients traités par un AOD requièrent une surveillance clinique étroite, alors que l'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation peut conduire à espacer les consultations de suivi.

Aujourd'hui il est possible de prescrire en 1<sup>ère</sup> intention, après un AVC et si une FA a été découverte, un AOD en l'absence de contre-indication (44) (45).

Il est important de rappeler qu'il n'y a pas d'indication à effectuer un relais AVK vers AOD si (2) :

- l'INR est stable,
- s'il existe une dyspepsie, une gastrite, une œsophagite, un RGO récurrent,
- le patient présente une insuffisance rénale sévère,
- le patient est coronarien.

Le relais est envisageable s'il existe une difficulté majeure à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique, des problèmes logistiques pour surveiller l'INR, un antécédent d'hémorragie cérébrale sous AVK, un traitement concomitant faisant varier de manière importante l'INR.

Environ 1 000 000 patients sous AVK ont été répertoriés au 3<sup>ème</sup> trimestre de l'année 2013, contre 265 000 sous AOD et 100 000 patients traités par un AVK au préalable sont passés sous AOD au cours de l'année 2013 alors qu'il n'y avait pas lieu de modifier le traitement d'un patient équilibré sous AVK.

Il a été également montré qu'il existe un nombre non négligeable de patients sous AOD associés à un traitement majorant le risque hémorragique. L'ANSM souligne que dans ces situations, seule la prescription d'AVK permet de suivre le degré d'anticoagulation et de disposer d'un antidote.

La prescription de tout anticoagulant et en particulier des AOD, doit prendre en compte les conditions d'utilisation prévues par l'AMM, les recommandations de bon usage de la HAS et l'évaluation individuelle des risques thrombotiques et hémorragiques. Il est important de prêter attention à la posologie recommandée, aux mises en garde et précautions d'emploi, d'évaluer minutieusement le rapport bénéfice/risque chez chacun des patients (46).

Lors de sa prescription, le praticien doit tenir compte des données pharmacocinétiques des AOD dans les populations à risque (Tableau 9). Pour les trois molécules l'ASC, c'est-à-dire la concentration plasmatique de la drogue en fonction du temps, augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. Chez les sujets de plus de 75 ans, l'ASC augmente également pour les trois molécules. Dans l'insuffisance hépatique les résultats diffèrent en fonction des molécules. Pour le rivaroxaban, nous savons que l'ASC augmente avec la gravité de l'insuffisance hépatique. Le sexe féminin présente une augmentation des concentrations des trois molécules. En ce qui concerne le poids corporel, pour des poids supérieurs à 100 kg les concentrations du dabigatran et de l'apixaban sont diminuées. En revanche, l'ASC est augmentée pour un poids corporel inférieur à 50 kg. Il en découle des niveaux de contre-indication, de non-recommandation ou de prudence pour chacune des trois molécules.

**Tableau 9 : données pharmacocinétiques des AOD dans les populations particulières et recommandations de prescription (2)**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Insuffisance rénale</b>			
ClCr normale (ClCr $\geq$ 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 13,4h (11,0-21,6)		
Légère (50 $\leq$ ClCr < 80 mL/min)	$t_{1/2\text{vie}}$ 15,3h (11,7-34,1)	ASC + 40 %	ASC + 16 %
Modérée (30 $\leq$ ClCr < 50 mL/min)	ASC + 80-130 % $t_{1/2\text{vie}}$ 18,4h (13,3-23,0)	ASC + 50 %	ASC + 29 %
Sévère (15 $\leq$ ClCr < 30 mL/min)	ASC + 500 % $t_{1/2\text{vie}}$ 27,2h (21,6-35,0)	ASC + 60 %	ASC + 44 %
<b>Sujets âgés (<math>\geq</math> 75-80 ans)</b>			
ASC	ASC + 40-60 %	ASC + 50 %	ASC + 32 %
Cmax	C max + 25 %		Pas d'augmentation Cmax
Cmin	C min + 31 %		
<b>Insuffisance hépatique</b>			
Légère (stade A de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 20 %	Prudence
Modérée (stade B de Child et Pugh)	Pas d'influence. Non recommandé	ASC + 130 %	Prudence
Sévère (stade C du Child et Pugh)	Contre-indiqué	Contre-indiqué si coagulopathie associée, y compris Child B & C	Non recommandé sauf si coagulopathie : contre-indiqué
<b>Poids extrêmes</b>		Incidence mineure	
> 100-120 kg	Cmin - 20 %		ASC - 30 %
< 50 kg	Augmentation ASC		ASC + 30 %
<b>Femmes</b>	Augmentation	Augmentation mineure	Augmentation mineure
ASC	ASC + 40-50 %		ASC + 18 %
Cmin	Cmin + 30-50 %		

Code couleur : Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique.

\* Voir les modalités d'ajustement posologique, de surveillance ou de contre-indication dans les RCP car elles ne s'appliquent pas toujours à tous les dosages, ni à toutes les indications, et peuvent s'appliquer uniquement à certaines situations ou catégories de patients.

(ASC : aire sous la courbe ; ClCr : clairance de la créatinine ; Cmax : concentration maximale ; Cmin : concentration minimale ;  $t_{1/2\text{vie}}$  : temps de demi-vie)

Les AVK gardent leur indication pour la FA valvulaire, en cas de prothèse valvulaire et de valvulopathie, en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique.

### III.1.3 Délivrance des AOD et éducation thérapeutique

- A l'initiation d'un traitement :

Dans un premier temps, on doit vérifier le schéma posologique (dosage, posologie et durée du traitement) en fonction de l'indication, de l'âge du patient, de son poids, de sa fonction rénale (pas forcément disponible à l'officine), des médicaments et des pathologies associées.

Ensuite, il faut expliquer le traitement au patient : mécanisme d'action, posologie, moment de prise, intervalle de temps entre chaque prise et durée du traitement. Il faut insister sur l'importance de l'observance du traitement. Il est possible d'expliquer les mesures à prendre en cas d'oubli ou proposer de se référer dans ce cas au pharmacien ou médecin.

Il faut rappeler au patient que l'absence de surveillance biologique de l'équilibre du traitement n'exclut pas un suivi de la fonction rénale. Les éventuels effets indésirables seront brièvement expliqués. Le pharmacien doit insister sur les signes évocateurs de saignement et sur la nécessité de prévenir alors le médecin. Comme pour les AVK, il faut attirer l'attention sur la nécessité de signaler la prise d'un AOD avant toute automédication ou intervention.

Les laboratoires distributeurs des AOD et les comités LIVE (Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique) et GITA (Groupe interdisciplinaire Trousseau sur les anti-thrombotiques) mettent à disposition des patients des carnets et des cartes de surveillance (annexe carnet patient LIVE/GITA p 92-94) (47). Il est indispensable de les remettre aux patients. La carte de surveillance du patient fournit à tout professionnel de santé les informations son traitement anticoagulant. Elle contient les informations importantes sur les personnes à contacter en cas d'urgence. Le patient doit détenir cette carte en permanence sur lui et la présenter à tout professionnel de santé (y compris en cas de chirurgie, de geste invasif, d'automédication...).

- Au renouvellement de l'ordonnance:

Le rôle du pharmacien sera alors de dialoguer avec le patient quant à la tolérance du traitement. Il doit s'assurer qu'un suivi de la fonction rénale est réalisé, voir également de la fonction hépatique et des paramètres de coagulation si besoin. Le risque hémorragique doit être étroitement surveillé pendant toute la durée du traitement.

Le pharmacien doit, à l'occasion des renouvellements, évaluer l'observance du patient au traitement. Si elle semble insuffisante, il faut insister sur l'importance de celle-ci, voire contacter le médecin prescripteur pour l'en avertir.

Les AOD font l'objet d'un plan de gestion des risques au niveau européen et d'un suivi rapproché de pharmacovigilance (48) (49). Le pharmacien doit participer en déclarant tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise du médicament au CRPV de rattachement géographique. Les patients peuvent également le faire via le CRPV.

Le travail du pharmacien au comptoir ou lors d'un entretien spécifique fait partie de l'éducation thérapeutique du patient. Elle vise à l'aider à gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique et à le rendre plus autonome par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne acteur de son changement de comportement, à l'occasion d'évènements majeurs de la prise en charge (initiation du traitement, modification du traitement, événements intercurrents,...). Elle est un processus continu qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.

- Quelques conseils destinés aux patients :

- prendre la/les prise(s) à la même heure chaque jour et en mangeant pour le rivaroxaban 15 mg et 20 mg,
- trouver des moyens pour faciliter une bonne observance,
- pour le dabigatran, ne pas ouvrir la gélule (pour ne pas augmenter la biodisponibilité), ne pas la mâcher ni l'écraser et l'avaler entière avec un grand verre d'eau,
- pour le dabigatran, ne pas ouvrir le blister (risque de diminution de la biodisponibilité) pour mettre les gélules dans un pilulier,
- rappeler le suivi annuel de la fonction rénale (ou plus si populations sensibles),
- pour une femme en âge de procréer nécessité de suivre une contraception correctement,
- éviter les activités ou les sports pouvant entraîner un risque élevé de blessure,

- en cas d'interventions chirurgicales programmées avec un risque de saignement, rappeler au patient que certains cas nécessitent l'arrêt du traitement pendant quelques jours,
- au cas où il s'agirait d'un relais AVK/AOD, s'assurer que l'AVK soit arrêté avant de commencer le traitement par AOD,
- si le patient présente des saignements mineurs, s'assurer qu'ils ne perdurent pas et lui recommander vivement d'en parler avec un médecin,
- si le patient présente des saignements majeurs, il doit se rendre aux urgences.

## III.2 Etudes ayant permis la mise sur le marché des AOD

Il a été choisi de traiter les quatre études principales ayant permis la mise sur le marché des trois AOD. Dans l'ordre, nous présenterons d'abord l'étude ROCKET-AF, puis les études AVERROES et ARISTOTLE et enfin l'étude RE-LY (50).

### III.2.1 Etude ROCKET-AF

L'étude ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) est une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur 14 264 patients en FA dans 45 pays avec au moins deux FDR emboligènes ou un antécédent d'AVC (51). Le score CHADS-VASC est supérieur ou égal à 2. Cette étude compare l'efficacité du rivaroxaban 20 mg/j (ou 15 mg/j si la ClCr est comprise entre 30 et 49 ml/mn) vs warfarine avec un INR cible entre 2 et 3. Le patient reçoit au hasard l'une des deux molécules et un placebo (en plus de l'anticoagulant). Un INR fictif ou non (en fonction du traitement reçu) lui est transmis régulièrement.

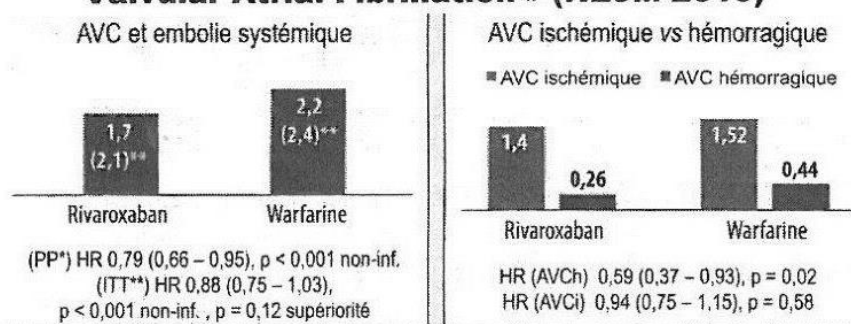
Le premier critère d'efficacité est la survenue d'AVC ou d'ES. Le suivi moyen est d'environ deux ans, l'âge moyen de 73 ans et 21% des patients ont une ClCr inférieure à 50ml/mn. Les patients sont à haut risque d'évènement thromboembolique (ETE) avec un CHADS-VASC moyen de 3,48. Plus de 50% des patients sont insuffisants cardiaques, 91% hypertendus, 40% diabétiques, 17% ont eu un IDM et 54,8% ont déjà eu un AVC (donc traités en prévention secondaire). La durée médiane de traitement est de 19 mois et la durée globale de traitement atteint jusqu'à 41 mois.

La population est évaluée « selon le protocole » ou en intention de traiter. Dans le 1<sup>er</sup> cas, sont exclus tous les patients violant le protocole. Dans le second cas, on accepte les patients non adhérents selon des critères.

Dans les résultats de l'étude (Figure 17), pour la population en intention de traiter, on retrouve (52) :

- aucune différence significative pour les AVC ischémiques et les ES (2,12% pour le rivaroxaban vs 2,42% par an pour la warfarine,  $p=0,117$ ),
- une réduction significative des AVC hémorragiques (0,26% vs 0,44% par an avec  $p=0,024$  en faveur du rivaroxaban),
- aucune différence significative sur les saignements majeurs (3,6% vs 3,45% par an avec  $p=0,576$ ),
- une réduction significative des saignements majeurs menaçant le pronostic vital (0,24% vs 0,48% par an avec  $p=0,003$  en faveur du rivaroxaban). Notons que l'on observe moins d'AVC hémorragiques qui sont en partie la cause des saignements majeurs menaçant le pronostic vital,
- une réduction significative des saignements intracrâniens (0,49% vs 0,74% par an avec  $p=0,019$  en faveur du rivaroxaban),
- une augmentation des saignements induisant une baisse de l'hémoglobine  $\geq 2\%$  (2,77% vs 2,26% par an avec  $p=0,019$  en défaveur du rivaroxaban) ou nécessitant une transfusion (1,65% vs 1,32% par an avec  $p=0,044$  en défaveur du rivaroxaban),
- aucune différence significative sur les IDM (1,02% vs 1,11% par an avec  $p=0,464$ ).

**ROCKET-AF: « Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban With Adjusted-Dose Oral Warfarine for the Prevention of Stroke in Subjects With Non-Valvular Atrial Fibrillation » (NEJM 2010)**



**Figure 17 : résultats de l'étude ROCKET-AF**

(AVCh : AVC hémorragique ; AVCi : AVC ischémique ; HR : hazard ratio ; ITT : en intention de traiter (population) ; PP : per protocol (population évaluée selon le protocole) ; p : valeurs déterminant la significativité)



Une sous-étude montre que le rivaroxaban présente la même efficacité que la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients atteints de FA et d'insuffisance rénale (53). Dans ce cas, la dose de rivaroxaban administrée est de 15 mg par jour. Ces patients sont à plus haut risque d'AVC ischémiques (score CHADS-VASC plus élevé) et de saignements. Il s'agit d'une population souvent sous-traitée, d'âge élevé, avec des antécédents de saignements et d'AVC ou d'ES et qui présente des comorbidités (HTA, insuffisance cardiaque congestive, diabète). Il a même été prouvé dans ce cas que le rivaroxaban entraîne moins de saignements intracrâniens et d'hémorragies fatales.

Conclusion : le rivaroxaban montre une non infériorité face à la warfarine dans la prévention des AVC. Devant ces résultats positifs, le rivaroxaban a obtenu l'AMM à la dose de 20 mg par jour dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients avec FA à risque d'ETE.

### III.2.2 Etudes AVERROES et ARISTOTLE

- L'étude AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Reduce the Risk Of Stroke) compare l'apixaban à l'aspirine sur une population de 5 598 patients non autorisés à recevoir des AVK (50). Elle évalue l'efficacité et la tolérance de l'apixaban par rapport à l'aspirine (ou acide acétylsalicylique ASA) dans la prévention des AVC et ES, chez des patients en FA à risque emboligène (antécédent d'AVC ou d'AIT, âge  $\geq$  75 ans, HTA, diabète ou insuffisance cardiaque). C'est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle.

Les patients sont répartis dans deux groupes : apixaban 2 fois 5 mg/j (ou 2 fois 2,5 mg chez les patients de plus de 80 ans, chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg et chez les patients dont la créatine sérique est supérieure ou égale à 1,5 mg/dL) ou ASA 81 à 324 mg/j. La population est à risque d'AVC mais plus de 30% des patients ne nécessitent que de l'ASA selon les recommandations européennes ( $\text{CHADS-VASC} \leq 1$ ). La moyenne d'âge des patients est de 69,9 ans, les patients sont exposés en moyenne 14 mois au médicament, le score CHADS-VASC moyen est égal à 2 et 13,6% des patients présentent des antécédents d'AVC ou d'AIT.

L'étude a été interrompue prématurément selon les recommandations du comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves suffisantes d'une réduction des AVC et des ES associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable pour l'apixaban.

En effet, à 21 mois (Figure 18), il a été mis en évidence une diminution de plus de 50% du risque relatif d'AVC ou d'ES pour les patients traités par l'apixaban par rapport à l'ASA.

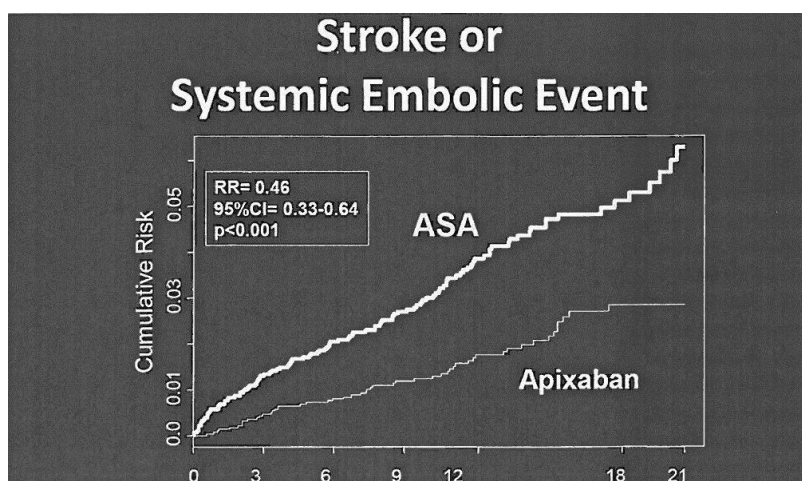


Figure 18 : incidence des AVC ou des ES dans l'étude AVERROES (50)

Dans les résultats de l'étude il est retrouvé (54) :

- une réduction significative des AVC ischémiques et des ES (1,62% par an pour l'apixaban vs 3,63% par an pour l'ASA avec  $p < 0,001$  en faveur de l'apixaban),
- une réduction significative des AVC hémorragiques (0,19% vs 0,2/% par an avec  $p \leq 0,001$  en faveur de l'apixaban),
- aucune différence significative sur les saignements majeurs (1,41% vs 0,92% par an avec  $p = 0,0716$ ),
- une augmentation des hémorragies mineures (5,2% vs 4,1% par an avec  $p = 0,04$  en défaveur de l'apixaban),
- aucune différence significative en ce qui concerne les saignements intracrâniens et les hémorragies fatales,
- une diminution significative des hospitalisations pour causes cardiovasculaires sous apixaban (11,8% vs 14,9% par an avec  $p < 0,001$  en faveur de l'apixaban).

Notons que dans une méta-analyse sur des études randomisées, les AVK diminueraient de 39% le risque d'AVC vs ASA mais jamais sans atteindre les résultats obtenus avec l'apixaban.

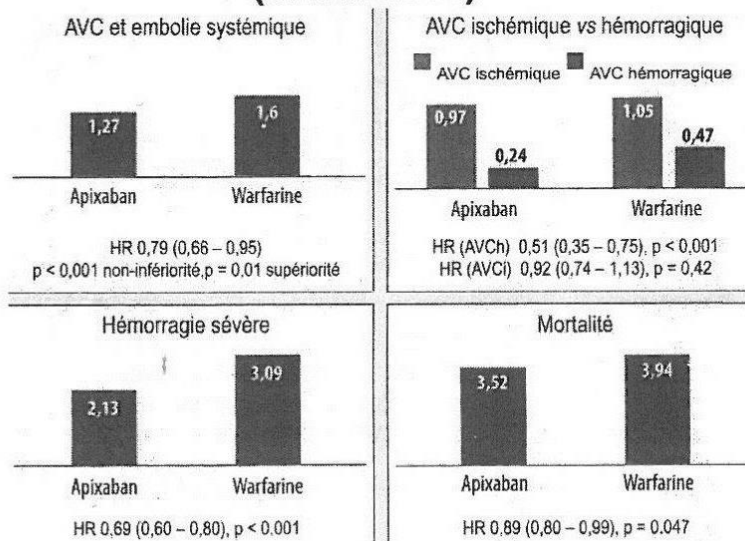
- L'étude ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) est une étude randomisée, réalisée en double aveugle sur 18 201 patients dans deux groupes différents. Le premier groupe reçoit 5 mg 2 fois/j d'apixaban (ou 2,5 mg 2 fois/j chez les patients de plus de 80 ans, chez ceux dont le poids est inférieur à 60 kg et chez les patients dont la créatine sérique est supérieure ou égale à 1,5 mg/dL) et le deuxième groupe reçoit de la warfarine en visant un INR entre 2 et 3. La moyenne d'âge des patients est de 69,1 ans, le score CHADS-VASC moyen est égal à 2,1 et 18,9% des patients présentent un antécédent d'AVC ou d'AIT. Les patients en ACFA ont au moins un FDR d'AVC comme défini dans le score CHADS-VASC. Les patients sont en moyenne exposés au médicament pendant 20 mois.

Le critère principal d'évaluation est le taux d'AVC et d'accidents emboliques périphériques.

Les résultats montrent une supériorité de l'apixaban sur la warfarine dans la prévention des AVC au cours de la FA. Il a été observé (Figure 19) (55) :

- une réduction significative des AVC ischémiques et des ES (1,27% pour l'apixaban vs 1,60% par an pour la warfarine,  $p=0,0114$  en faveur de l'apixaban),
- une réduction significative des AVC hémorragiques (0,24% vs 0,47% par an avec  $p\leq 0,001$  en faveur de l'apixaban),
- une réduction significative des saignements majeurs (2,13% vs 3,09% par an avec  $p\leq 0,001$  en faveur de l'apixaban),
- une réduction significative des saignements intracrâniens (0,33% vs 0,80% par an avec  $p\leq 0,001$  en faveur de l'apixaban).

**ARISTOTLE: « Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation »  
(NEJM 2011)**



**Figure 19 : résultats de l'étude ARISTOTLE**

(AVCh : AVC hémorragique ; AVCi : AVC ischémique ; HR : hazard ratio ; p : valeurs déterminant la significativité)

Conclusion : devant ces résultats positifs, l'apixaban a obtenu l'AMM à la dose de 5 mg deux fois par jour dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients avec FA à risque d'ETE.

### III.2.3 Etude RE-LY

L'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) est une étude randomisée en groupes parallèles sur 18 113 patients (dans 44 pays) en FA avec risque d'ETE, comparant l'efficacité du dabigatran (110 mg 2 fois/j et 150 mg 2 fois/j délivrés à l'aveugle) à la warfarine (avec un INR cible entre 2 et 3) (50). L'âge moyen des patients est de 71,5 ans, le score CHADS-VASC moyen est de 2,1 et 32.4% des patients ont un CHADS-VASC  $\geq 3$ . Les patients présentent au moins un antécédent d'AVC ou d'AIT, une insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%, un âge supérieur à 75 ans ou supérieur à 65 ans avec un diabète, une HTA ou une maladie coronaire. Le suivi moyen est de deux ans, 20% des patients sont traités en prévention secondaire et plus de 50% sont initialement naïfs de tout

AVK. Plus d'un tiers des patients présentent une insuffisance cardiaque. L'objectif principal est d'observer la survenue d'AVC ou d'ES.

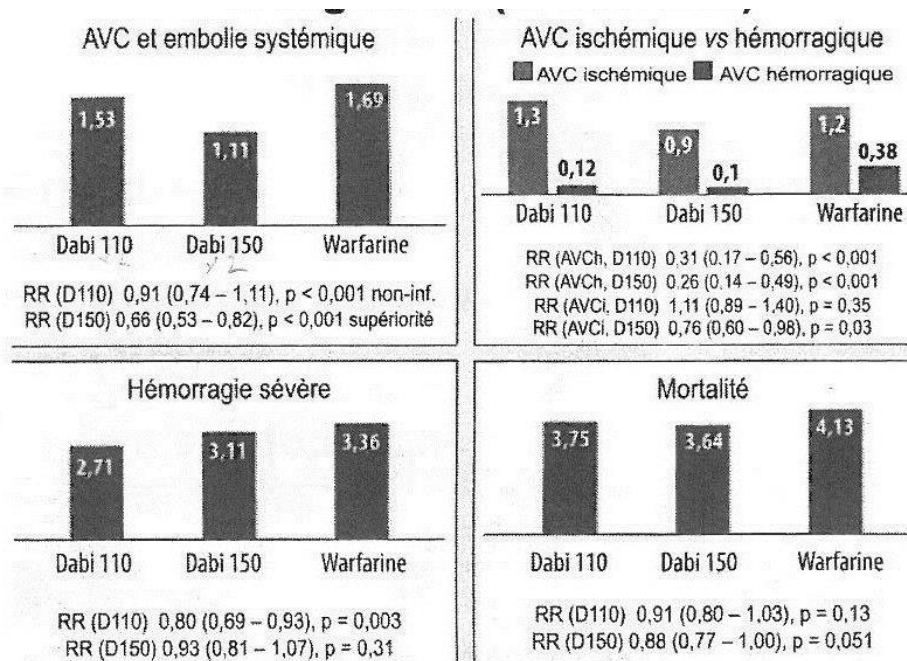
Pour le dabigatran 110 mg 2 fois/j, on retrouve comparativement à la warfarine (Figure 20) (56) :

- aucune différence significative en ce qui concerne les AVC ischémiques et ES (1,53% pour le dabigatran vs 1,69% par an pour la warfarine avec  $p=0,2943$ ),
- une réduction significative des AVC hémorragiques (0,12% vs 0,38% par an avec  $p\leq 0,001$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des saignements majeurs menaçant ou non le pronostic vital (2,71% vs 3,36% par an avec  $p=0,003$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des saignements intracrâniens (0,23% vs 0,76% avec  $p<0,001$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des hospitalisations (19,4% vs 20,8% par an avec  $p=0,003$  en faveur du dabigatran),
- aucune différence significative en ce qui concerne les saignements gastro-intestinaux (1,12% vs 1,02% par an avec  $p=0,43$ ),
- une légère augmentation du taux d'IDM en défaveur du dabigatran.

Pour le dabigatran 150 mg 2 fois/j, on retrouve comparativement à la warfarine (Figure 20) :

- une réduction significative des AVC ischémiques et ES sans sur-risque hémorragique majeur (1,11% pour le dabigatran vs 1,69% par an pour la warfarine avec  $p=0,0001$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des AVC hémorragiques (0,10% vs 0,38% par an avec  $p\leq 0,001$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des saignements majeurs menaçant le pronostic vital (1,45% vs 1,8% avec  $p=0,003$  en faveur du dabigatran),
- une réduction significative des saignements intracrâniens (0,32% vs 0,76% avec  $p<0,001$  en faveur du dabigatran),
- aucune différence significative sur les saignements majeurs ne menaçant pas le pronostic vital (3,11% vs 3,36% avec  $p=0,31$ ),

- une augmentation des saignements gastro-intestinaux (1,57% vs 1,07% par an avec  $p=0,0008$  en défaveur du dabigatran),
- une réduction significative des décès d'origine vasculaire (2,28% vs 2,69% par an avec  $p=0,043$  en faveur du dabigatran) et de la mortalité de manière générale (3,64% vs 4,13% par an avec  $p=0,051$  en faveur du dabigatran),
- une légère augmentation du taux d'IDM en défaveur du dabigatran.



**Figure 20 : résultats de l'étude RE-LY (NEJM 2009)**

(AVCh : AVC hémorragique ; AVCi : AVC ischémique ; D : dabigatran ; p : valeurs déterminant la significativité ; RR : risque relatif)

Deux études post-hoc ont permis d'apporter d'autres informations. Quel que soit le TTR (time Therapeutic Ratio) du patient sous AVK (même avec un TTR > 76%), le dabigatran 150 mg 2 fois/j demeure plus efficace que la warfarine dans la prévention des AVC et des ES (57). Pour une dose de dabigatran 110 mg 2 fois/j, la réduction des AVC ischémiques et des saignements majeurs ou des hémorragies intracrâniennes est similaire au groupe warfarine.

Une sous-étude (issue de l'étude RE-LY) a cherché à montrer l'efficacité du dabigatran dans la prévention secondaire des AVC (patients ayant déjà présenté un AVC ischémique) (58). Elle a recruté 3 623 patients sur 18 113 dont 3 246 avaient un score CHADS-VASC  $\geq 3$ . Ces patients sont à haut risque de récurrence et sont plus sensibles aux hémorragies cérébrales. Les résultats sont similaires à ceux des premières conclusions de l'étude RE-LY : à la dose de 150 mg 2 fois/j, les hémorragies intracrâniennes sont moins élevées que dans le groupe warfarine mais les hémorragies gastro-intestinales sont plus fréquentes. La dose 150 mg 2 fois/j apporte une meilleure protection envers les récurrences d'AVC que la warfarine (la dose 110 mg 2 fois/j étant similaire) sans augmenter le risque d'AVC hémorragique. Bien qu'il existe un risque plus élevé d'hémorragies majeures à la dose de 150 mg 2 fois/j (par rapport à 110 mg 2 fois/j), cette dose est préférée car on retrouve une réduction plus importante de l'ischémie sans augmenter le risque d'AVC hémorragique.

L'étude propose une dose de 110 mg 2 fois/j chez les patients ayant des antécédents de saignements digestifs ou de saignements importants à la dose de 150 mg 2 fois/j. Notons qu'il n'y a pas de résultat sur l'efficacité du dabigatran dans la première phase après un AIT, un AVC ou une ES, car les patients ayant eu un événement dans les 14 jours précédents n'ont pas été retenus dans l'étude.

Remarque : une étude animale a montré que le dabigatran pris avant une hémorragie intracrânienne n'augmente pas le volume de l'hématome contrairement à la warfarine (étude réalisée sur deux modèles de souris) (59). Une hypothèse concernant le mécanisme d'action a été évoquée : la warfarine agit sur 4 facteurs de la coagulation alors que le dabigatran sur un seul, ce qui préviendrait l'extension de l'hématome en induisant tout de même une anticoagulation suffisante. Cependant, rien n'a été réellement élucidé concernant ce mécanisme.

Conclusion : devant ces résultats positifs, le dabigatran a obtenu l'AMM à la dose de 150 mg deux fois par jour dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients avec FA à risque d'ETE.

**En résumé et pour conclure (tableau 10) :**

Il est compliqué de comparer les résultats des différentes études, la méthodologie et les populations étant différentes. Par exemple, la population de l'étude ROCKET-AF est plus à risque d'ETE (population plus âgée, plus de comorbidités, plus de prévention secondaire) et d'AVC, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie majeure. On peut cependant souligner quelques points majeurs :

- pour le dabigatran à la dose de 150 mg 2 fois/j et l'apixaban à la dose de 5 mg 2 fois/j, il a été démontré une supériorité face à la warfarine sans sur-risque hémorragique. Ceci permet de switcher les patients sous AVK dont l'INR n'est pas stable ou pour lesquels le traitement n'est pas convenablement toléré,
- pas d'augmentation des saignements majeurs. Pour le dabigatran à la dose de 110 mg 2 fois/j, on observe même une diminution des saignements majeurs avec une efficacité comparable à la warfarine,
- il existe une diminution significative des AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes sous AOD.



**Tableau 10 : récapitulatif des études**

	ROCKET-AF (rivaroxaban)	ARISTOTLE (apixaban)	AVERROES (apixaban)	RE-LY (dabigatran)
Type d'essai	Non infériorité (et supériorité) Double aveugle	Non infériorité (et supériorité) Double aveugle	Supériorité Double aveugle	Non infériorité (et supériorité) ouvert
Effectif	14 264	18 201	5 598	18 113
Mécanisme action	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct du facteur Xa	Inhibiteur direct de facteur IIa
Posologie	20mg/j (ou 15mg/j si ClCr 30-49ml/mn)	5mg 2 fois/j (ou 2.5mg 2 fois/j si âge>80ans, <60kg ou ClCr 15-49ml/mn)	5mg 2 fois/j	150mg 2 fois/j ou 110mg 2 fois/j
Traitement comparé	Warfarine (INR 2-3)	Warfarine (INR 2-3)	Aspirine 81-324mg/j	Warfarine (INR 2-3)
Population	FA ATCD AVC ou ≥2 FDR	FA ≥1 FDR	FA ≥1FDR indication AVK non retenue	FA ≥1 FDR
Critère de jugement principal	AVC et ES	AVC et ES	AVC et ES	AVC et ES
Age moyen	73 ans	69,1 ans	69,9 ans	71.5ans
CHADS- VASC moyen	3,48	2,1	2	2,1
Femmes	40%	35%		36%
AVK naïfs	38%	43%		50%
FA paroxystique	18%	15%		33%
ATCD AVC/AIT	54,8%	18,9%	13,6%	20%
Diabète	40%	25%		23%
ATCD d'insuffisance cardiaque	62%	35%		32%
Hypertension	91%	87%		79%
Risque d'AVC et ES	Non infériorité	Non infériorité et supériorité démontrée	Non infériorité et supériorité démontrée	Non infériorité Supériorité du D150
Risque hémorragique	Pas de différence significative	Risque inférieur	Pas de différence significative	Pas de différence avec D150 Risque plus faible avec D110

Il y a peu d'études comparatives avec la fluindione la plus utilisée en France actuellement.  
Peut-on donc extrapoler les résultats des études pour la fluindione ?

### III.3 Dernières actualités

Le dernier bilan de suivi de pharmacovigilance pour le dabigatran et le rivaroxaban (12 novembre 2013) (60) a montré que les effets hémorragiques sont les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés, mais que leur taux de notification reste stable dans le temps. Des FDR ont été mis en évidence : insuffisance rénale, sujets âgés, interactions médicamenteuses et posologies excessives ou non respectées.

Le dernier bilan de l'apixaban (18 février 2014) (61) quant à lui ne met en évidence aucun signalement particulier. Les effets indésirables sont attendus et conformes à l'information produit.

Selon les dernières données de vente (communiqué ANSM du 27 novembre 2013) (43), 30% des anticoagulants utilisés en 2013 sont des AOD. De manière générale, les utilisateurs d'AOD sont légèrement plus jeunes que ceux d'AVK et ceci sûrement du fait du maintien sous AVK des patients stabilisés sous ce traitement et d'une proportion croissante d'initiation de traitement sous AOD.

Une réévaluation des AOD menée par la HAS a permis de les différencier entre eux selon leur efficacité (communiqué HAS du 26 janvier 2015) (62). Le SMR est désormais jugé important pour l'apixaban et le rivaroxaban, et modéré pour le dabigatran. L'amélioration du service médical rendu de l'apixaban est mineure par rapport aux AVK. Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK pour le rivaroxaban et le dabigatran. Selon les conclusions de la HAS, les AVK restent le traitement de référence. A compter du 1<sup>er</sup> septembre 2015, le taux de remboursement du dabigatran passe de 65 % à 30 %. Cette baisse de taux suit l'avis de la Commission de la Transparence émis en décembre 2014, selon lequel le SMR du dabigatran est modéré dans les indications suivantes :

- en prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou,
- en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FA non valvulaire présentant un ou plusieurs FDR. L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une

majoration du risque de syndrome coronaire aigu et d'hémorragie digestive, par rapport à la warfarine (étude pivot RE-LY). L'apixaban est l'anticoagulant qui a le mieux démontré, en terme de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine.

Une nouvelle réévaluation est prévue début 2016.

Des antidotes sont en cours de développement :

- pour le dabigatran, un anticorps monoclonal, l'idarucizumab, généré chez la souris puis humanisé,
- pour l'abixaban en particulier mais sûrement aussi applicable au rivaroxaban, un leurre recombinant du facteur Xa. L'andexanet alfa est un facteur Xa recombinant modifié.

## CONCLUSION

Les AOD sont d'utilisation complexe. C'est une classe de médicaments hétérogènes en ce qui concerne leur profil pharmacologique et leurs recommandations d'utilisation. Le problème le plus important rencontré aujourd'hui reste la prise en charge des saignements graves sous AOD.

En effet, il n'existe aujourd'hui aucun antidote spécifique ni protocole validé permettant de faire face à ces situations. Les professionnels de santé doivent être attentifs au quotidien au rapport bénéfice/risque des AOD et autres anticoagulants. Ce rapport doit rester positif et c'est pour cela que l'ANSM recommande :

- une très bonne connaissance des AOD,
- le strict respect par les prescripteurs des conditions d'utilisation des AMM de ces médicaments,
- le respect des recommandations de bon usage de la HAS et la non dérive des prescriptions,
- un usage adapté à chaque patient,
- la surveillance en cours de traitement avec réévaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité,
- une coordination optimale du parcours de soins,
- une bonne adhésion des patients en pratiquant notamment l'éducation thérapeutique.

Les AVK ont toujours leur place dans la FA valvulaire chez les patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque, chez les insuffisants rénaux sévères, chez les patients stables sous AVK. On les utilise également en cas de contre-indication aux AOD et en cas de dyspepsie, de reflux gastro-œsophagien ou d'antécédent d'IDM dans le cas du dabigatran.

La HAS a mis à jour sa fiche « Fiche bon usage des médicaments, fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux ? » le 3 septembre 2015 (63). Elle recommande l'usage des AVK en 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention secondaire des AVC chez les patients atteints de FA. La HAS rappelle qu'il n'existe aujourd'hui aucun argument scientifique

pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré au profit d'un AOD. Les AOD sont une alternative et sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves.

Une fois des antidotes développés et validés, et quand des données plus précises concernant l'ensemble des populations existeront, les AOD ne seront surement plus qu'une simple alternative aux AVK.

Les AOD font l'objet d'un plan d'actions avec une surveillance renforcée au niveau national et européen. Un plan de gestion des risques a été mis en place, des études de pharmaco-épidémiologie, des surveillances des ventes et des données d'utilisation sont en cours. Des systèmes d'information des professionnels de santé existent et diffusent le plus possible d'informations en faveur du bon usage des AOD.

On cherche toujours aujourd'hui à se rapprocher de l'anticoagulant idéal. C'est à dire :

- monoprise,
- efficacité rapide et prédictive,
- action réversible,
- faible risque hémorragique,
- peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires,
- pas de monitoring biologique,
- élimination extra-rénale possible,
- antidote disponible,
- rapport coût-efficacité favorable.



# BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANSM. Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance, rapport thématique. 26 juillet 2012. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- (2) ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- (3) Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Le plan national AVC 2010-2014. 21 avril 2010. Disponible sur [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- (4) Danziger N, Alamowitch S. Infarctus cérébral. Dans « Neurologie ». 7<sup>ème</sup> édition actualisée. MEDLINE. Juin 2012, p 245- 298.
- (5) [www.chirurgie-vasculaire-caen/anatomie-1/systeme-artériel/cou-face-cerveau/](http://www.chirurgie-vasculaire-caen/anatomie-1/systeme-artériel/cou-face-cerveau/). Vascularisation cérébrale.
- (6) [www.chirurgie-vasculaire-caen/anatomie-1/systeme-artériel/cou-face-cerveau/](http://www.chirurgie-vasculaire-caen/anatomie-1/systeme-artériel/cou-face-cerveau/). Circulation artérielle, cervicale et cérébrale.
- (7) Fédération Française de Cardiologie. L'accident vasculaire cérébral. Disponible sur [www.fedecardio.org](http://www.fedecardio.org).
- (8) Danziger N, Alamowitch S. Infarctus cérébral. Dans « Neurologie ». 7<sup>ème</sup> édition actualisée. MEDLINE. Juin 2012, p 261.
- (9) [www.guidedudiabète.net/la-micro-angiopathie-et-la-macro-angiopathie/](http://www.guidedudiabète.net/la-micro-angiopathie-et-la-macro-angiopathie/). Athérosclérose.
- (10) HAS. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébrale. Juin 2002. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (11) Saliou *et al.* Généralités sur les infarctus artériels cérébraux. Dans « Guide pratique des urgences neurovasculaires ». Springer. Janvier 2011, p 19-59.
- (12) HAS. Recommandation de bonne pratique : prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. Juillet 2014. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (13) Vidal. Recommandations et pratique : 125 stratégies thérapeutiques. Septembre 2007. Vidal recos 2<sup>ème</sup> édition.
- (14) [www.avcvitele15.fr](http://www.avcvitele15.fr).
- (15) HAS. Guide parcours de soin : fibrillation atriale. Février 2014. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (16) Société française de cardiologie. Troubles du rythme. Dans « Cardiologie et maladies vasculaires ». 2007, p 1041-1047.

- (17) Mekel *et al.* Aspects cliniques de la tachycardie atriale, du flutter et de la fibrillation auriculaire. Dans « Précis de rythmologie de la Société française de cardiologie ». Sauramps medical. 2005, p 221-241.
- (18) European society of cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart journal 2010, 31, p 2369-2429.
- (19) <https://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89lectrocardiographie>
- (20) Wallois. Cours 1<sup>ère</sup> année PACES UPJV. Méthode d'étude en électrophysiologie jusqu'à l'ECG.
- (21) <http://www.besancon-cardio.org/cours/30-fibrillation-atriale.php#03>
- (22) National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of Atrial Fibrillation. Nice clinical guideline. Juin 2006, n°36.
- (23) <http://www.sfcardio.fr>
- (24) Hirsch *et al.* Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest. 2001, 119 (1 suppl), p 22-38.
- (25) Range *et al.* Haemostasis and thrombosis, drugs that act on the coaguation cascade. Dans « Pharmacology ». 5th edition. Churchill livingstone. 2003, p 317-322.
- (26) ANSM. Bon usage des antivitamine K (AVK). Juillet 2012. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
- (27) Glader *et al.* Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. Stroke. Février 2010, 41, p 397-401.
- (28) HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (29) Cespharm. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). Disponible sur [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr).
- (30) Bayer santé. Résumé des caractéristiques du produit : rivaroxaban (Xarelto®). Disponible sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- (31) HAS. Commission de transparence : avis Xarelto®. 17 décembre 2014. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (32) Mismetti P, Laporte S. Rivaroxaban : données pharmaco-cliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. Elsevier- Masson. Décembre 2008, 27 (3 suppl).
- (33) Bristol-Myers Squibb/ Pfizer. Résumé des caractéristiques du produit : apixaban (Eliquis®). Disponible sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- (34) HAS. Commission de transparence : avis Eliquis®. 17 décembre 2014. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).



- (35) Bristol-Myers Squibb/ Pfizer. Eliquis® (apixaban) 5mg : nouveau dosage et nouvelle indication. Janvier 2014.
- (36) Boehringer Ingelheim. Résumé des caractéristiques du produit : dabigatran (Pradaxa®). Disponible sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
- (37) HAS. Commission de transparence : avis Pradaxa®. 17 décembre 2014. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (38) Mismetti P, Laporte S. Dabigatran : données pharmaco-cliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. Elsevier- Masson. Septembre 2009, 28 (9 suppl), p 8-14.
- (39) Samana *et al.* Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. Journal des maladies vasculaires. Elsevier- Masson. Décembre 2011, 36, (1 suppl), p10-15.
- (40) Delavenne X, Zufferey P. Nouveaux anticoagulants oraux : mécanisme d'action et données pharmacocinétiques. La lettre du pharmacologue. Juillet- août- septembre 2012, 3, p 78-82.
- (41) <http://www.pharmacorama.com/ezine/20110213170621.php>. Point d'impact des anticoagulants.
- (42) Altman R, Vidal H. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. Thrombosis journal. Juillet 2011, 9.
- (43) ANSM, CNAMTS, HAS. Communiqué de presse NACO : point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux : Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban). 27 novembre 2013.
- (44) HAS. Bon usage du médicament, fibrillation auriculaire non valvulaire : quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K, apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) ? Juillet 2013. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (45) Heidbuchel *et al.* Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. Europace. Mai 2013, 15, p 625-651.
- (46) Delavenne *et al.* Nouveaux anticoagulants oraux : données pharmacologiques à connaître pour la pratique clinique. Revue médicale suisse. Février 2014, p 319-324.
- (47) [http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5\\_carnetA5.pdf](http://www.gita-thrombose.org/Data/upload/images/carnetA5_carnetA5.pdf).
- (48) ANSM. Les nouveaux anticoagulants oraux (Pradaxa, Xarelto, Eliquis) : Des médicaments sous surveillance renforcée, point d'information. Septembre 2013. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
- (49) ANSM. Plan d'actions de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014. Novembre 2013. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
- (50) Messas E. Les nouveaux antithrombotiques dans la fibrillation auriculaire, mise au point. L'impact santé, neurones. Janvier 2012, 2.

- (51) Becker *et al.* Rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *American Heart journal*. 2010, 159, p 340-347.
- (52) Patel *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *The new England journal of medicine*. 2011, 365 (10 suppl), p883-891.
- (53) Fox *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European heart journal*. 2011, 32, p 2387-2394.
- (54) Connolly *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The new England journal of medicine*. March 2011, 364, p 806-817.
- (55) Granger *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The new England journal of medicine*. September 2011, 365, p 981-992.
- (56) Connolly *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The new England journal of medicine*. September 2009, 361 (12 suppl), p 1139-1151.
- (57) Wallentin *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. September 2010, 376, p 975-983.
- (58) Diener *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke : a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol*. December 2010, 9, p 1157-1163.
- (59) Lauer *et al.* Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *Circulation*. October 2011, p 1654-1662.
- (60) ANSM. Comptes-rendus du dabigatran et du rivaroxaban. 12 novembre 2013. Disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
- (61) ANSM. Compte-rendu de l'apixaban. 18 février 2014. Disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
- (62) HAS. Les « NACO », anticoagulants d'action directe, n'ont pas tous démontré la même efficacité. 26 janvier 2015. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
- (63) HAS. Fibrillation auriculaire valvulaire : quelle place pour les anticoagulants oraux. Disponible sur [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux).

# ANNEXES

Fiche  
technique

N°11

Score NIHSS

Sur la responsabilité de leur auteur

## Score NIHSS

P. Nidot, service de neurologie, hôpital Lariboisière, Paris.

L'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) a été décrite par T. Brott, en 1989, pour servir à évaluer les patients ayant un accident ischémique cérébral en phase aiguë (1). Elle peut être utilisée dans les accidents ischémiques carotidiens et vertébro-basilaires. Le temps de passation de l'échelle est de 6 minutes 30 en moyenne. La reproductibilité interobservateurs a été améliorée par la mise au point d'un apprentissage par vidéo et l'adjonction de consignes de passation (2). Il existe une corrélation entre le score obtenu dans les 24 premières heures et le volume de tissu cérébral infarcté mesuré sur le scanner réalisé au 7<sup>e</sup> jour (3). Le score initial permet une prédiction plus fiable du handicap résiduel du patient que les autres échelles existantes (4). Son utilisation au cours d'essais thérapeutiques a permis de délimiter des seuils, qui demandent cependant à être confirmés : un score inférieur à 10 avant la 3<sup>e</sup> heure permet d'espérer 40 % de guérisons spontanées, alors que celles-ci sont exclues par un score supérieur à 20 (5). Un score supérieur à 15 dans les 24 heures initiales entraîne un risque d'hématome intra-infarctus symptomatique de 15 % si le patient est traité par anticoagulants à doses curatives : ceux-ci devraient donc être prohibés devant un tel déficit (6).

Les limites de l'échelle tiennent à plusieurs facteurs. Sa validité est limitée : la corrélation entre la sévérité du score et la taille de l'infarctus peut être prise en défaut, certains accidents étendus entraînant des déficits modérés (un infarctus complet de l'artère cérébrale postérieure droite donne un score inférieur à 10). En outre, un score donné peut témoigner d'un déficit de signification pronostique variable (paralysie faciale modérée et aphasie sévère peuvent correspondre à un score de 2). La sensibilité de l'échelle est limitée par le nombre restreint d'items testés et par le faible nombre de gradations pour chaque item ; cette limite a cependant l'avantage d'assurer la reproductibilité interobservateurs élevée nécessaire aux essais thérapeutiques. Ce défaut de sensibilité de l'échelle diminue son intérêt dans le dépistage de l'amélioration ou de l'aggravation clinique (1), sauf dans les accidents de faible gravité qui ne perturbent que très peu les activités de la vie quotidienne, et où les échelles fonctionnelles ne sont d'aucune utilité du fait d'un effet plafond.

1. Brott T, et coll. Measurement of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 1989 ; 20 : 864-70.

2. Lyden P, et coll. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. *Stroke* 1994 ; 25 : 2220-6.

3. Brott T, et coll. Measurement of acute cerebral infarction : lesion size by computed tomography. *Stroke* 1989 ; 20 : 871-5.

4. Muir K.W, et coll. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 1996 ; 27 : 1817-20.

5. The MINDS-NRA Stroke Study Group. Generalized efficacy of NRA for acute stroke. Subgroup analysis of the MINDS-NRA stroke trial. *Stroke* 1998 ; 29 : 2119-25.

6. The publication committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998 ; 279 : 1265-72.

## Niveau de conscience

- 0 vigilance normale, réponses aisées
- 1 non vigilant, éveillable par des stimulations mineures pour répondre ou exécuter les consignes
- 2 non vigilant, requiert des stimulations répétées pour maintenir son attention ; ou bien est obnubilé et requiert des stimulations intenses ou douloureuses pour effectuer des mouvements autres que stéréotypés
- 3 répond seulement de façon réflexe, motrice ou autonome ; ou totalement aréactif, flasque et aréflexique

### QUESTIONS

Le patient est questionné sur le mois et son âge

- 0 réponses correctes aux deux questions
- 1 réponse correcte à une question
- 2 aucune réponse correcte

### CONSIGNES

Le patient doit ouvrir et fermer les yeux puis serrer et relâcher la main non parétique

- 0 exécute les deux tâches correctement
- 1 exécute une tâche correctement
- 2 n'exécute aucune tâche correctement

## Commentaires

L'investigateur doit choisir une réponse, même si une évaluation complète est impossible du fait d'obstacles tels qu'un tube endotrachéal, une barrière linguistique, un traumatisme ou un bandage oro-facial. Le score de 3 n'est appliqué que si le patient ne fait aucun mouvement autre qu'un réflexe de posture en réponse aux stimulations douloureuses.

Les réponses doivent être correctes, une réponse approximative n'a aucune valeur. Les patients aphasiques ou stuporeux qui ne comprennent pas les questions ont un score de 2. Les patients incapables de parler du fait d'une intubation endotrachéale, d'un traumatisme oro-facial, d'une dysarthrie sévère quelle qu'en soit la cause, d'une barrière linguistique ou de tout autre problème non secondaire à une aphasie, ont un score de 1. Il est important que seule la réponse initiale soit cotée et que l'examinateur n'aide pas le patient par des indices verbaux ou non verbaux.

Utiliser une autre consigne si les mains ne peuvent être utilisées. Une tentative non équivoque mais incomplète du fait d'une paralysie est acceptée. Si le patient n'obéit pas à la consigne, les tâches doivent lui être montrées et l'imitation qui s'en suit évaluée (effectuée une, deux ou aucune consigne). Les patients ayant un traumatisme, une amputation, ou d'autres problèmes physiques doivent être évalués par des consignes adaptées. Seule la première tentative est cotée.

## Oculométrie

Seuls les mouvements oculaires horizontaux sont évalués

- 0 normal
- 1 paralysie oculomotrice partielle. Score donné quand le regard est anormal sur un œil ou sur les deux, sans déviation forcée du regard ni paralysie complète.
- 2 déviation forcée ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques

## Commentaires

Les mouvements volontaires ou réflexes (oculo-céphaliques) sont testés, mais les tests colorés ne sont pas effectués. Si le patient a une déviation conjuguée des yeux qui peut être surmontée par une activité volontaire ou réflexe, le score est de 1. Si le patient a une paralysie périphérique totale (nerf cranien III, IV ou VI) le score est de 1. L'oculométrie est évaluable chez tous les aphasiques. Les patients ayant un traumatisme oculaire, des bandages, une cécité probable ou un autre trouble de la vue ou du champ visuel sont testés par les mouvements oculaires réflexes, et un choix est fait par l'examinateur. Établir le contact oculaire puis se déplacer d'un côté à l'autre du patient peut parfois aider à préciser l'existence d'une paralysie oculomotrice partielle.

## Vision

- 0 aucun trouble du champ visuel
- 1 hémianopsie partielle
- 2 hémianopsie complète
- 3 double hémianopsie (incluant cécité corticale)

## Commentaires

Le champ visuel (quadrant supérieur ou inférieur) est testé par confrontation, en utilisant les mouvements des doigts ou, en cas de besoin, le digne ment à la menace. Le patient doit être encouragé ; s'il regarde de côté ou bouge le doigt, le score est considéré comme normal. En cas de cécité unilatérale ou d'insubordination, le champ visuel est évalué sur l'œil indemne. Ne noter à 1 qu'en cas d'asymétrie franche ou de quadranoopsie. Si le patient est aveugle, quelle qu'en soit la cause, noter à 3. Une stimulation simultanée des deux hémichamps doit être pratiquée. En cas d'extinction, le score est de 1, et ce résultat est utilisé pour répondre à la question 11.

## Paralysie faciale

- 0 mouvement normal et symétrique
- 1 paralysie mineure (affaissement du sillon naso-génien, asymétrie du sourire)
- 2 paralysie partielle (paralysie complète ou presque de l'hémiface inférieure)
- 3 paralysie complète d'un ou des deux côtés

## Commentaires

Demander ou user d'une pantomime pour encourager le patient à montrer les dents ou froncer les sourcils et fermer les yeux. Tester la symétrie de la grimace à la manœuvre de Pierre Marie et Foix chez les patients non coopérants ou ayant des troubles de la compréhension. Si un traumatisme facial ou un bandage, un tube orotrachéal ou toute autre barrière physique recouvre le visage, il convient autant que possible de l'enlever.

## Motricité des membres

La cotation est effectuée aux quatre membres

• 5a MSG et 5b MSD

- 0 pas de chute, bras tenus à 90° (ou 45° en décubitus) pendant 10 secondes
- 1 chute, le bras tenu à 90 ou 45°, chute vers le bas avant 10 secondes, sans heurter le lit ou un autre support
- 2 effort contre la pesanteur possible, mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position à 90° ou 45°, et tombe sur le lit
- 3 aucun effort contre la pesanteur, le membre tombe
- 9 aucun mouvement  
amputation, arthrodèse, explication

• 6a MSG et 6b MSD

- 0 pas de chute, jambes tendues à 30° pendant 5 secondes
- 1 chute, les jambes tombent avant 5 secondes mais ne heurtent pas le lit
- 2 effort contre la pesanteur, les jambes tombent dans les 5 secondes
- 3 pas d'effort contre la gravité, les jambes tombent sur le lit immédiatement
- 4 pas de mouvement
- 9 amputation, arthrodèse, explication

## Commentaires

Le membre est placé dans la position appropriée : bras tendu (pouces vers le bas) à 90° en position assise, à 45° en décubitus, et pour les jambes à 30° en décubitus. Une chute est prise en compte si elle se produit dans les 10 secondes au membre supérieur, dans les 5 secondes au membre inférieur. Le patient aphasique est encouragé d'une voix vigoureuse et par la pantomime, mais sans utiliser de stimulation nociceptive. Chaque membre est testé successivement en commençant par le bras non parétique. Le score est de 9 uniquement en cas d'amputation ou d'arthrodèse de l'épaule ou de la hanche, et l'examinateur doit clairement tenir le raisonnement de cette cotation.

## Ataxie des membres

- 0 absente
- 1 présente sur un membre
- 2 présente sur deux membres

Si elle est présente, l'ataxie siège :

- au bras droit
  - 1 oui
  - 2 non
  - 9 amputation, arthrodèse, explication
- au bras gauche
  - 1 oui
  - 2 non
  - 9 amputation, arthrodèse, explication
- au membre inférieur gauche
  - 1 oui
  - 2 non
  - 9 amputation, arthrodèse, explication
- au membre inférieur droit
  - 1 oui
  - 2 non
  - 9 amputation, arthrodèse, explication

## Commentaires

Cet item a pour but de mettre en évidence une lésion cérébelleuse unilatérale. Tester les yeux ouverts. En cas de déficit visuel, s'assurer que le test est effectué dans le champ visuel intact. L'épreuve doigt-nez et talon-genou est effectuée des deux côtés, l'ataxie étant cotée seulement si elle est hors de proportion avec le déficit moteur. L'ataxie est absente en cas de paralysie complète ou de troubles de la compréhension. Seuls les cas d'amputation ou d'arthrodèse sont cotés 9, l'examinateur devant clairement tenir l'application de ce score. En cas de cotage, tester en touchant le nez à partir de la position bras tendu.

## Sensibilité

- 0 normal, pas de déficit sensitif
- 1 hypoesthésie minimale à modérée : le patient sent que la piqûre est moins nette ou atténuée du côté atteint ; ou bien il n'y a pas de sensation douloureuse à la piqûre, mais le patient est conscient d'être touché.
- 2 hypoesthésie sévère ou anesthésie : le patient n'est pas conscient d'être touché sur la face, le bras et la jambe

## Commentaires

Sensibilité au grincement de la piqûre quand elle est testée ; réaction de retrait après stimulation nociceptive chez le patient obnubilé ou aphasique. Seule la perte de sensibilité attribuable à l'occlusion est cotée comme anormale, et l'examinateur doit tester autour d'autres corporelles (bras - à l'exclusion des mains -, jambes, tronc, face) qui l'est nécessaire pour mettre en évidence une hémihypoesthésie. Un score de 2 (sévere au total) doit être donné seulement si une perte majeure ou totale de la sensibilité est clairement mise en évidence. Les patients stupéurés et aphasiques auront donc le plus souvent un score de 0 ou 1. Le patient ayant un accident du tronc cérébral, qui a une perte bilatérale de sensation, est coté à 2. Si le patient ne répond pas et s'il est quadriplégique, le score est de 2. Les patients comateux (Item 1a = 3) ont un score de 2.

## Le langage

- 0 pas d'aphasie, langage normal
- 1 aphasie minimale à modérée : perte de fluence ou difficulté de compréhension, sans limitation des idées exprimées ni de la forme de l'expression. La réduction du discours ou de la compréhension rend cependant la conversation, à partir de thèmes imposés par l'examinateur, difficile voire impossible. L'examinateur peut identifier des images à partir des réponses du patient.
- 2 aphasie sévère : l'expression est fragmentaire. Des interférences, des questions et des déductions sont sans cesse nécessaires de la part de l'examinateur. L'étendue des informations échangées est limitée ; l'examinateur supporte tout le poids de la conversation. Il ne peut identifier les objets dénommés à partir des réponses du patient.
- 3 mutique, aphasie globale : pas de langage utile ni de compréhension du langage oral

## Commentaires

Beaucoup d'informations sont obtenues sur la compréhension durant les épreuves précédentes. Le patient décrit les événements se produisant sur la figure adjointe, dénomme les items sur la page suivante et doit lire quelques phrases. La compréhension est jugée aussi bien d'après les réponses que d'après l'évaluation des tests précédents de l'échelle. Si une perte visuelle interfère avec les tests, demander au patient d'identifier des objets placés dans la main, de répéter et de produire un discours. Demander au patient intubé d'écrire. Le patient dans le coma (Item 1a = 3) a un score de 3. L'examinateur doit choisir un score si le patient est stupéur ou s'il a une coopération limitée, mais le score de 3 est réservé aux patients mutiques n'ayant aucun acte simple.

## Dysarthrie

- 0 normal
- 1 minimale à modérée : le patient bute sur certains mots et, au pire, est compris avec quelques difficultés
- 2 sévère : le discours est si perturbé qu'il est incompréhensible, sans proportion avec une éventuelle aphasie ou en l'absence de celle-ci ; ou bien le patient est mutique-anarthrique
- 3 patient intubé ou autre barrière physique, explication

## Commentaires

Si le patient semble normal quant à cet item, un échelon de langage adéquat doit être obtenu en lui demandant de répéter les mots d'une liste. Si le patient a une aphasie sévère, la précision de l'articulation du langage spontané peut être évaluée. Le score 9 n'est appliqué que si le patient est intubé ou s'il existe une autre barrière physique à la production du langage, l'examinateur devant fournir une explication écrite de ce score. Ne pas dire au patient qu'il est en train d'être testé.

## Extinction et négligence

- 0 pas d'anomalie
- 1 négligence ou extinction visuelle, tactile, auditive, ou personnelle aux stimulations bilatérales simultanées dans l'une des modalités sensorielles
- 2 hémignégligence sévère ou extinction dans plusieurs modalités sensorielles. Ne reconnaît pas sa propre main ou s'orienté vers un seul hémiespace

## Commentaires

Une information suffisante pour identifier la négligence peut être obtenue durant les tests précédents. Si le patient a une perte visuelle sévère empêchant la stimulation simultanée des deux hémichamps visuels et si les stimuli cutanés sont normaux, le score est normal. Si le patient est aphasique, mais est attentif de manière égale aux deux côtés, le score est normal. La présence d'une négligence visuo-spatiale ou d'une amorphosie peut aussi être considérée comme anormale. Comme l'anomie n'est cotée que si elle est présente, l'Item n'est jamais instable.

• Carnet patient LIVE/GITA

**Vous et VOTRE NOUVEAU TRAITEMENT  
anticoagulant**  
Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto®

Carnet-conseils appartenant à : .....

Adresse : .....

Tel : .....

Médecin Généraliste : ..... Médecin Spécialiste : .....

Adresse : ..... Adresse : .....

Tel : ..... Tel : .....

## Comité de relecture

sous la présidence du Pr M.-M. Samama

Conseil et comité scientifiques de la Ligue française  
contre la maladie VEineuse thrombo-embolique (LIVE)  
et  
Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau  
sur les Antithrombotiques (GITA)

Dr A. Achkar Pr P. Albaladejo Pr J.-F. Bergmann Pr J.-P. Bassand Dr J.-P. Benigni Pr H. Boccalon Pr A. Bura-Rivière Dr M. Cazaubon Dr J. Conard Pr J. Constans Dr F. Couturaud Dr I. Crassard Pr J.-L. Diehl Pr H. Decousus Pr L. Drouet Pr I. Elalamy Pr J. Emmerich Pr E. Ferrari Dr P. Girard Pr J.-C. Gris Pr Y. Gruel Pr G. Helft Dr M.-H. Horellou	Mme S. Laporte Pr G. Le Gal Pr T. Lecompte Pr A. Leizorovicz Dr J. Lepercq Pr C. Leroyer Dr E. Marret Pr G. Meyer Pr P. Mismetti Pr D. Mottier Pr D. Musset Dr P. Nicolini Dr F. Parent Pr I. Querré Dr M.-P. Revel Pr P.-M. Roy Pr C.-M. Samama Pr A. Sautet Pr F. Schiele Pr P. Sié Pr M. Vayssairat Pr C. Vielpeau Pr D. Wahl
--	--

# « Mieux vaut prévenir que guérir »

À lire attentivement et à relire souvent.

- Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un anticoagulant.
- Ce carnet-conseils a pour but de vous informer sur ce que vous devez savoir et respecter concernant votre traitement.
- Les médicaments anticoagulants vous protègent contre la survenue de « caillots » ou thromboses dans les vaisseaux (phlébites, qui peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux par infarctus cérébral, etc...).
- Les 3 nouveaux médicaments disponibles **par voie orale** sont le :  
Pradaxa® ou dabigatran éxilate  
Xarelto® ou rivaroxaban  
Eliquis® ou apixaban
- Votre médecin vous a prescrit l'un de ces médicaments pour une période limitée, ou prolongée dans le temps.

Dans votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces 3 nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement que les antivitamines K. Il est au moins aussi efficace et sûr que ceux-ci, et d'utilisation plus commode puisqu'il ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (INR), ni d'adaptation de posologie. Néanmoins, c'est un anticoagulant puissant et, à ce titre, il doit faire l'objet d'une attention particulière.

**Il est recommandé de lire et de relire régulièrement la notice de votre médicament.**

## Les saignements sont le principal risque de tout traitement anticoagulant

De ce fait, les nouveaux, comme les anciens anticoagulants, peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères - ecchymoses au niveau de la peau, hématomes musculaires, saignements de plaies ou de blessures, saignement en cas d'intervention

Ne prenez pas un autre médicament sans interroger votre médecin, qui est bien informé, de façon à éviter des associations médicamenteuses non recommandées.

Vous pouvez aussi consulter votre pharmacien.

## Prises médicamenteuses

Il faut respecter la dose qui vous a été prescrite. Il ne faut pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin. Le suivi régulier attentif du traitement est nécessaire pour assurer son succès. Il ne faut pas oublier de prendre le médicament régulièrement au rythme prescrit par votre médecin. Soyez attentif à prendre le médicament toujours à la même heure (une ou deux heures d'écart sont acceptables).

En cas d'oubli, prenez quand même votre médicament si vous vous rendez compte de l'oubli assez rapidement (moins de 8 heures si votre médicament a été prescrit 1 fois par jour et moins de 4 heures si vous le prenez habituellement 2 fois par jour).

**Si ce délai est dépassé, prenez la prise suivante à l'heure prévue, sans doubler la dose.**

## Femmes enceintes - Femmes qui allaitent Enfants de moins de 16 ans

Les nouveaux médicaments sont pour l'instant contre-indiqués dans ces trois cas. Des études sont en cours.

## Les nouveaux anticoagulants oraux et le laboratoire d'analyses médicales

Votre anticoagulant exerce un effet attendu et détectable sur la coagulation de votre sang. En cas de prescription d'exams de la coagulation, leurs résultats risquent d'être modifiés par votre traitement. Votre médecin et votre biologiste sont informés. Dans certaines situations, votre médecin peut avoir besoin de mesurer l'action anticoagulante de votre traitement, comme en cas de survenue de saignement ou de nécessité d'une chirurgie en urgence. Il saura alors prescrire et interpréter les examens nécessaires.

chirurgicale, de traumatisme, de chute, de sport violent... Il est conseillé de surveiller la couleur de vos urines et de vos selles. Les injections intramusculaires et les infiltrations sont contre-indiquées.

La survenue d'un saignement extériorisé ou l'apparition de signes évocateurs d'un saignement interne non visible (voir tableau) doit vous conduire à informer votre médecin. S'il vous est possible de voir votre médecin dans un délai de 12 heures, alors vous pouvez ajourner la prise de votre médicament jusqu'à la consultation.

Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques :

- en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et
- en évitant **la prise de certains médicaments courants comme l'Aspirine et médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin.** Le paracétamol sous toutes ses formes (Doliprane, Efferalgan, etc...) est autorisé.

Saignements visibles	Saignements internes non visibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• saignement des gencives</li> <li>• saignement du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale)</li> <li>• apparition de « bleus » (écchymoses, hématomes)</li> <li>• présence de sang dans les urines</li> <li>• règles anormalement abondantes</li> <li>• présence de sang rouge dans les selles ou selles noires</li> <li>• vomissements ou crachats sanglants</li> <li>• saignement qui ne s'arrête pas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue inhabituelle</li> <li>• essoufflement anormal</li> <li>• pâleur inattendue</li> <li>• mal de tête ne cédant pas au traitement</li> <li>• malaise insolite</li> </ul>

## Régime alimentaire

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de régime alimentaire particulier.

## Médicaments associés

Certains médicaments peuvent modifier l'action de votre médicament, c'est-à-dire augmenter son action (risque de saignement) ou la diminuer (risque d'échec du traitement).

## Vos reins et votre foie vis-à-vis des nouveaux anticoagulants oraux

Les nouveaux anticoagulants oraux sont éliminés en plus ou moins grande partie par le foie et surtout par le rein. Une maladie de ces organes peut contre-indiquer leur emploi.

Au-delà de 60 ans la fonction rénale est souvent diminuée. Avant de commencer le traitement, le médecin vérifie s'il le juge nécessaire l'état de fonctionnement de vos reins.

En cas de survenue d'une éventuelle affection médicale, le médecin peut être conduit à révéifier le fonctionnement de vos reins ou de votre foie pour éviter une accumulation du médicament dans votre sang, que le laboratoire pourra alors confirmer.

## Que faire en cas d'intervention chirurgicale ?

Prévenez le chirurgien et l'anesthésiste de votre traitement.

## Que faire en cas de saignement inopiné ?

Consultez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches en indiquant le nom du médicament, la dose du médicament et l'heure de la dernière prise.

En cas d'hémorragie importante, faites le 15 et précisez à l'urgentiste du SAMU le traitement anticoagulant que vous prenez.

## Que faire en cas de chirurgie dentaire ?

Demandez au médecin qui vous a prescrit l'anticoagulant l'attitude à adopter.

## Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?

En cas de déplacement, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.







