

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**L'utilisation des anticoagulants oraux directs dans le traitement de la
fibrillation atriale non valvulaire va-t-elle supplanter les anti-vitamines K?**

Présenté par :
REHAB Dounya
ABBOU Nour Alhouda

Soutenu le 02/06/2016

Le Jury

Président :

Dr. L.HENAOUI

Maitre de conférences B en Epidémiologie

Membres :

Dr. N.ABOURIJEL

Maitre assistante en Toxicologie

Dr. T.M.YLES

Maitre assistante en Réanimation Anesthésie

Dr. N.BORSALI

Maitre assistant en Pharmacologie

Encadreur

Dr. N.TALEB BENDIAB

Maitre assistante en Cardiologie

Co-encadreur

Dr. N. CHABNI

Maitre de conférences A en Epidémiologie



Remerciements

Remerciements

Nous remercions le «Bon Dieu» tout puissant pour nous avoir accordé la foi et la force de pouvoir réaliser ce travail et l'achever à terme.

C'est avec un grand plaisir que nous réservons ces lignes en signe de gratitude et de reconnaissance aux personnes que nous avons rencontré à l'occasion de la réalisation de ce mémoire.

*Un vif remerciement à **Pr BERBER .N** doyen de la faculté de médecine de Tlemcen.*

*Nos remerciements s'adressent tout d'abord à **Dr. TALEB BENDIAB N**, maître assistante en cardiologie et notre directeur de mémoire, de nous avoir soutenu et guidé tout au long de ce travail. Nous vous remercions de nous avoir accordé votre temps, toute votre confiance et votre aide pertinente. Nous n'oublierons jamais votre disponibilité et votre réactivité face aux problèmes rencontrés au cours de ce travail. Soyez assurée de notre profond respect et de notre sincère estime pour votre soutien personnel et vos conseils.*

*Ces remerciements seraient incomplets si nous n'en adressions pas à notre co-encadreur **Dr.CHABNI N**, maître de conférences A Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos encouragements, pour le temps que vous nous avez consacré.*

*Nous remercions très sincèrement **Dr. ABOURIJEL N**, adjointe de chef d'département de pharmacie, de nous avoir soutenues au cours notre cursus, par ses conseils, sa rigueur scientifique ainsi que sa disponibilité et d'avoir accepté d'être membre du jury de ce mémoire.*

*Nous remercions **Dr. HENAOUI L**, maître de conférences B d'avoir accepté d'être le président de jury.*

***DR.T.M.YLES**, maître assistante en anesthésie réanimation, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ce mémoire.*

***Dr. BORSALI N**, maître assistant en pharmacologie, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ce mémoire.*

Il nous est difficile de placer une limite à ces remerciements et de citer chaque personne qui a par ses encouragements, ses conseils, son aide, son intervention, ou par le temps passé à relire ce manuscrit, contribué à ce travail.

*Enfin, un remerciement spécial à **ADIL, MOHAMED et DAJALEL** du service de photocopie.*

A close-up photograph of a fountain pen nib, likely made of gold or a similar metal, resting on a light-colored, textured fabric surface. The nib is positioned in the upper right corner of the frame, pointing towards the left. The texture of the fabric is clearly visible, showing a fine, grid-like pattern.

DEDICACE



DÉDICACE

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédis mon travail :

À mon père, Ce travail n'est qu'une faible expression de tes efforts, tes sacrifices, tant de jours et de nuits de travail dur consenti pour que rien ne nous manque, Je t'aime très fort PAPA.

À ma mère, Tu as guidé mes premiers pas dans la vie et travaillé durement afin que tes filles aient une assise solide pour affronter le dur combat de la vie, tout ce que je peux t'offrir ne pourra exprimer l'amour et la reconnaissance que je te porte, Puisse Dieu, te procure santé, bonheur et longue vie...

PAPA, MAMA, Aucune dédicace, ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond amour que je vous porte, Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir...

À mes chers frères, Mohammed, Bilal, Ayoub, À ma soeur Ahlam Aicha. Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé, longue vie et succès le long de votre parcours.

À ma chère, Hanan Yalaoui et sa famille. Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.

À ma chère copine, Asma Ouasti et sa famille. Je n'oublierai jamais votre aide et Je vous souhaite une bonne continuation et un avenir plein de succès.

À ma sœur, Soriya Hamoutrari, merci pour tout et je t'aime beaucoup ma chérie.

À mes amies et collègues, Salwa Bouani, Fatima Gargabou, Yasmina Bensabar, Hadjer Boudi, Siham Djoubir, Amina et Saraa Mous, Fayza, Houda, Zoulikha, Iman, Dalal, Hanan, Hayat Je vous souhaite tous un avenir plein de succès.

À Monsieur le pharmacien Boughalem Fouad et sa famille, merci pour vos conseils nombreux et judicieux, pour votre soutien et pour votre disponibilité permanente jour et nuit. Je n'oublierai jamais votre aide. Le temps passé avec vous j'ai beaucoup appris d'un point de vu scientifique mais aussi personnel. Merci pour votre sympathie et votre bonne humeur.

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

À tous ceux qui m'aiment, À tous ceux que j'aime,

REHAB DOUNYA....

TABLE DES MATIERES

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

La liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Chapitre 1 : INTRODUCTION1

REVUE DE LA LETERATURES

I. Généralités

1. Anatomie du cœur	3
1.1. Structure du cœur.....	3
1.2. Système de conduction.....	4
2. La physiologie du cœur	5
2.1. Principes de l'électrophysiologie cardiaque	5
2.2. Electrocardiogramme.....	12
2.3. Genèses des arythmies.....	14
2.4. Caractéristiques de la pompe cardiaque.....	18
3. La fibrillation auriculaire.....	18
3.1. Définition.....	18
3.2. Physiopathologie.....	19
3.3. Symptômes.....	20
3.4. Les types de fibrillation auriculaire	20
3.5. Etiologies.....	20
3.6. Conséquences.....	21
4. Stratification du risque hémorragique et thromboembolique	23
4.1. Stratification du risque thromboembolique	23
4.2. Stratification du risque hémorragique	24

II. Traitement de la FA non valvulaire para les AVK

1. Définition et classe des AVK.....	26
1.1. Définition des AVK.....	26

1.2. Classe des AVK.....	26
2. Pharmacologie et mécanisme d'action	27
2.1. Propriétés pharmacologiques.....	27
2.2. Mécanisme d'action	29
3. Interactions médicamenteuse et posologie.....	30
4. Indication d'administration et posologie.....	32
4.1. Indication des AVK.....	32
4.1.1. Indication des AVK vis-à-vis l'aspirine.....	32
4.1.2. Indication des AVK proprement dit.....	32
4.2. Posologie des AVK.....	35
4.2.1. Rythme d'administration	35
4.2.2. Choix de la dose	35
5. Effets secondaires des AVK.....	35
5.1. Hémorragies.....	35
5.2. Nécrose cutané.....	36
5.3. Manifestation immun allergique	37
5.4. Troubles digestifs.....	37
6. Surveillance biologique	37
6.1. INR : International Normalized Ratio	38
6.2. Facteurs influant l'INR.....	38
6.3. Rythme de surveillance de l'INR.....	38
 III. Traitement de la Fa non valvulaire par les AOD	
1. Définition des AOD et leurs émergences	40
1.1. Définition des AOD.....	40
1.2. Les études sur AOD pour AMM.....	41
1.2.1. Rivaroxaban.....	41
1.2.2. Dabigatran.....	41
1.2.3. Apixaban.....	42
2. Les classes thérapeutiques des AOD.....	44
3. Pharmacologie et mécanisme d'action des AOD.....	45
3.1. Mécanisme d'action des AOD.....	45
3.2. Propriétés pharmacologiques.....	47
4. Principales interactions médicamenteuses.....	49
4.1. Principales interactions communes atouts les AOD.....	49

4.2. Principales interactions du dabigartron.....	49
4.3. Principales interactions du révaroxban.....	50
5. Indications et posologies des AOD.....	51
5.1. Indications des AOD.....	51
5.1.1. Indications communes.....	51
5.1.2. Indications spécifique au rivaroxban.....	51
5.2. Posologie des AOD.....	52
5.3. Les facteurs limitant l'usage des AOD.....	52
5.4. Modalités du relais des AVK par un AOD.....	53
5.5. Surveillance clinique des AOD.....	54
6. Effets secondaire des AOD.....	55
6.1. Hémorragie.....	56
6.2. Effets gastro-intestinaux.....	56
6.3. Effets hépatiques.....	56
6.4. Thrombopénie.....	56
6.5. Insuffisance rénale.....	57
6.6. Absence d'antidote.....	57

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

1. Présentation de l'étude	58
1.1. Problématique	58
1.2. Intérêt de l'étude	59
1.3. Objectifs	59
2. Patients et méthodes.....	60
2.1. Schéma général de l'étude.....	60
2.2. Recueil des donnés.....	60
2.3. Analyse statique.....	60

Chapitre 3 : Résultats

1. Description de la population.....	61
2. Analyse descriptive de la population 1.....	61
3. Analyse descriptive de la population 2.....	66
4. Analyse comparative des deux population	71

Chapitre 4 : Discussion

1. Biais et limites.....	78
2. Interprétation et discussion.....	79

Conclusion.....93

Recommandation.....94

Bibliographie

Annexe

Liste des abréviations

AAS : acide acétylsalicylique

AIT : accident ischémique transitoire

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments

AOD : anticoagulants oraux directs

AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs

ARIC : the atherosclerosis risk in communities

ATCD : antécédents

ATP : adénosine triphosphate

AV : auriculo-ventriculaire

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti vitamine K

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

CHA2Ds : cardiac hypertension age diabetes score du risque of stroke in patients with atrial fibrillation

CHMP : comité médicale des produits à usage humain

CP : comprimé

CR : créatinine

CM : cout moyen

DC : débit cardiaque

DI : décilitre

ECG : électrocardiogramme

ENGAGE AF-TIMI: effective anticoagulation with factor A next generation in atrial fibrillation

EP : emploi pulmonaire

EPAR : European public assessment reports

ES : embolie systémique

FA : Fibrillation auriculaire

FC : fréquence cardiaque

FDA : Food and drug administration

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

FANV : fibrillation atriale non valvulaire

J : jour

HAS : haute autorité de santé

HC : hérédité colonnaire

HDL : high density lipids

HTA : hypertension artérielle

IC : insuffisance cardiaque

IC : intervalle de confiance

IDM : infarctus de myocarde

IH : insuffisance hépatique

IMC : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IR: insuffisance rénale

ISTH : international society on thrombosis and hoemostasis

IVG : Insuffisance gauche ventriculaire

Kg : kilogramme

L : litre

LDL : low density lipids

mg : milligramme

min : minute

ml : millilitre

NEJM : New England Journal of Médecine

OAP : œdème aigu pulmonaire

OMS : organisation mondiale de santé

OR : odds ratio

P : précision

P-gp : p – glycoprotéine

POP : population

RR : risque relatif

SR : sexe ratio

TCA : le temps de céphaline activée

TQ : le temps de quick

TVP : thrombose veineuse profonde

USA : united states of America

VES : volume d'éjection systolique

LISTE DE FIGURES

Figure 1: Structure du cœur.....	3
Figure 2: Conduction électrique du cœur.....	5
Figure 3: Schéma d'une cellule cardiaque au repos.....	6
Figure 4: Schéma d'une cellule cardiaque.....	7
Figure 5: Schéma d'une cellule cardiaque repolarisée.....	7
Figure 4 Schéma d'une cellule cardiaque dépolarisée:.....	7
Figure 6 : Les phases du potentiel d'action d'une cellule du muscle cardiaque.....	8
Figure 7: Les phases du potentiel d'action d'une cellule du nœud SA.....	8
Figure 8: Potentiel d'action myocardique (A) et conductances ioniques de la membrane du cardiomyocyte (B).....	9
Figure 9: Couplage excitation contraction dans la cellule du muscle cardiaque.....	12
Figure 10: Electrocardiogramme normal.....	14
Figure 11 : arbre décisionnel du choix de l'anticoagulant.....	34
Figure 12: Mécanisme d'action des AOD.....	46
Figure 13: répartition de la population 1 selon le sexe.....	61
Figure 14: répartition du diabète, hypertension, cardiopathie et HC dans la population 1.....	62
Figure 15: Le pourcentage de la dyslipidémie dans la population 1.....	63
Figure 16: le pourcentage des complications observées chez la population 1 selon la gravité.....	63
Figure 17: le pourcentage de la bonne et la mauvaise tolérance dans la population 1.....	64
Figure 18: le score de CHADs2VASc2 de la population 1.....	65
Figure 19: le pourcentage des patients ayant un ATCD d'AVC et d'AOMI chez la population 1.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20: répartition de la population 2 selon le sexe.....	66
Figure 21: répartition du diabète, hypertension, cardiopathie et HC dans la population 2.....	67
Figure 22: Le pourcentage de la dyslipidémie dans la population 2.....	68
Figure 23: le pourcentage des complications observées chez la population 2 selon la gravité.....	68
Figure 24: le pourcentage de la bonne et de la mauvaise tolérance dans la population 2.....	69
Figure 25 : pourcentage des patients ayant un ATCD d'AVC et d'AOMI chez la population 2.....	70

Figure 26 : Le score de CHADs2VASc2 de la population 2.....	70
Figure 27: la répartition selon le sexe dans les deux populations.	71
Figure 28: le pourcentage des tranches d'âge dans les deux populations.	72
Figure 29: le pourcentage du diabète, HTA, cardiopathie, HC dans les deux populations.	72
Figure 30: le pourcentage de la dyslipidémie dans les deux populations.....	73
Figure 31 : le pourcentage des patients ayant un ATCD d'AVC et d'AOMI dans les 2 populations.	74
Figure 32: le coût de traitement des divers anticoagulants oraux en France.....	76
Figure 33:Augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale en fonction de l'âge dans les grandes cohortes internationales	81

La liste des tableaux

Tableau 1 : Score CHA2-DS2-VASc :	23
Tableau 2 : Score de HAS BLED.....	24
Tableau 3 : Les AVK commercialisés et leurs indications	28
Tableau 4 : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK.	31
Tableau 5 : Indication du traitement anticoagulant :	33
Tableau 6 : Estimation du risque hémorragique d'un patient non hospitalisé sous AVK ...	36
Tableau 7 : Les molécules de la famille des AOD commercialisées.....	44
Tableau 8 : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs.....	48
Tableau 9 : Interactions médicamenteuses du dabigatran	50
Tableau 10 : Interactions médicamenteuses du rivaroxaban	50
Tableau 11 : Posologies des AOD en l'absence de facteurs de risque de saignement.....	52
Tableau 12 : Modalités du relais des AVK par un AOD	54
Tableau 13 : La répartition d'âge.	62
Tableau 14 : Répartition de la population selon l'âge.	67
Tableau 15 : Les différents types de la FA non valvulaire.....	72
Tableau 16 : Comparaison de tolérance des deux traitements.....	74
Tableau 17 : Comparaison des complications des deux traitements.	74
Tableau 18 : Progression de prescription des AOD.	77
Tableau 19: Comparaison des AOD/AVK.	88

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Introduction générale

La fibrillation atriale (FA) non valvulaire est un problème de santé publique et l'arythmie la plus fréquente qui touche les sujets adultes et âgés. Elle correspond à une désorganisation de l'activité auriculaire entraînant un risque thromboembolique qui s'aggrave avec la présence de certains facteurs dont l'âge avancé, l'HTA, le diabète etc. et peut mener à des complications plus graves comme le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).(1)

La fibrillation auriculaire touche environ 1 à 2 % de la population à travers le monde, en effet, près de 10 % des patients de plus de 80 ans sont en fibrillation auriculaire et le risque moyen annuel de faire un accident vasculaire ischémique lorsqu'on est porteur de ce trouble du rythme est de 5 %. (2)

Les risques de cette maladie étant traités médicalement par les anticoagulants oraux qui occupent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du médecin.

Jusqu'à présent les anticoagulants administrables par voie orale étaient uniquement représentés par les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Le traitement par AVK est le traitement antithrombotique adapté aux prises en charge au long cours. Actif par voie orale, il impose une surveillance biologique précise pour définir la dose optimale permettant d'éviter les deux risques thérapeutiques : l'inefficacité (dose trop faible), l'hémorragie (dose trop élevée). Ce traitement ne se conçoit donc que dans le cadre d'une solide éducation thérapeutique du patient.

L'efficacité des AVK a été largement démontrée par des données cliniques robustes, mais dont les effets indésirables, notamment hémorragiques, sont importants, en raison de leur marge thérapeutique étroite et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

La surveillance de ce type de traitement, notamment via l'équilibration de l'INR, paramètre sanguin reflétant le niveau d'anticoagulation et dont le dosage doit être réalisé au minimum chaque mois.

INTRODUCTION GENERALE

L'usage de ces anticoagulants, dont le bénéfice thérapeutique n'est pas discuté, est cependant considéré en France comme la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène et comme responsable de 5000 décès/an par accidents hémorragiques.

C'est dans ce contexte que font leur apparition, sur le marché entre 2008 et 2013 de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), médicaments hétérogènes annoncés comme révolutionnaires dans la prise en charge des patients sous traitement anticoagulant du fait de leur délai d'action rapide, de leurs posologies fixes et de l'absence de nécessité de suivi biologique. (3)

Bien que les anticoagulants aient tous en commun la propriété d'anticoagulante et le risque hémorragique qui lui est inéluctablement associé, ils diffèrent par leurs mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques, d'où une utilisation pratique différente selon l'anticoagulant considéré, tant dans les indications et modes de prescription que dans la surveillance et la conduite à tenir en cas d'effet indésirable.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité des AOD chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque, et l'objectif secondaire est de comparer la survenue des AVC et d'embolie systémique et l'évaluation de la tolérance chez les patients atteints d'une FA non valvulaire, et de savoir la place actuelle des AOD dans la stratégie thérapeutique dans le service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

Il est nécessaire de connaître les spécificités de chaque anticoagulant pour sa bonne utilisation pratique.

Ce travail est organisé en deux parties : tout d'abord une partie théorique englobant trois chapitres comme suit ; un rappel physiopathologique, le traitement de la FA non valvulaire par les AVK puis le traitement de la FA non valvulaire par les AOD.

Ensuite nous aborderons dans un deuxième temps la partie pratique de cette étude ainsi que les résultats obtenus pour garantir le bon usage du traitement de la FA non valvulaire.

CHAPITRE 1 : GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

1. Anatomie du cœur :

1.1. Structure du cœur :

Le cœur est un muscle qui se contracte sans cesse, dès les premiers mois de notre conception jusqu'à notre mort. Dans une vie entière, il battra environ 3 milliards de fois. Il a pour fonction de pomper et propulser le sang vers tous les organes de notre corps. Il pompe environ 5 litres de sang à la minute.

Le cœur comporte quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules. À chaque battement, il y a d'abord les oreillettes qui se contractent et forcent plus de sang dans les ventricules qui se contractent à leur tour et propulsent le sang vers tout le corps. Mais le mouvement du sang se fait en circuit fermé, car il n'y a pas de communication entre la partie droite et la partie gauche du cœur.(4) (Voir figure 1).

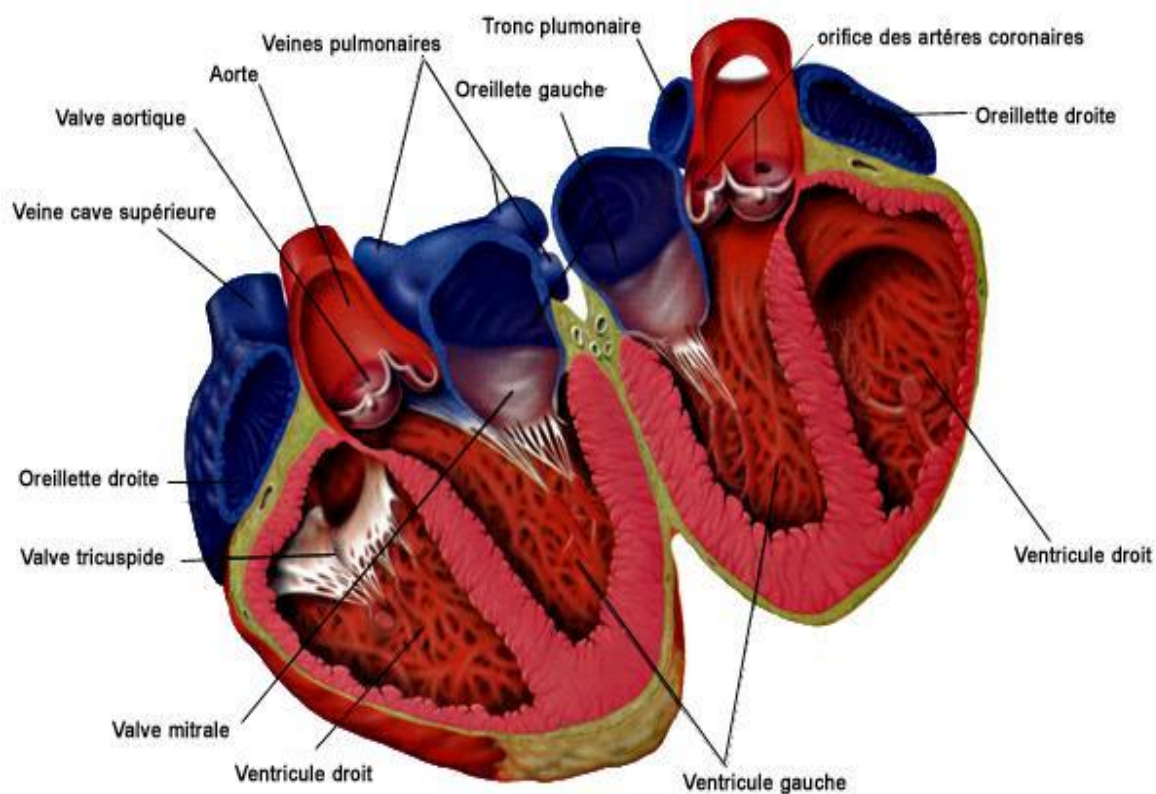


Figure 1: Structure du cœur.(4)

INTRODUCTION

Le sang non oxygéné entre dans l'oreillette droite par les **veines caves** supérieure et inférieure. Les oreillettes se contractent et le sang dans l'oreillette droite passe alors dans le ventricule droit. À l'entrée du ventricule droit, il y a une valve, la **valve tricuspide** (ou **auriculo-ventriculaire**) qui empêche le reflux du sang vers l'oreillette droite. Lorsque les ventricules se contractent, le sang est ensuite dirigé, dans l'**artère pulmonaire**, vers les poumons pour y être oxygéné. Juste à l'entrée de l'artère pulmonaire, il y a une autre valve, la **valve sigmoïde** (ou **pulmonaire**) qui prévient le reflux du sang dans le ventricule droit. Puis, le sang revient au cœur dans l'oreillette gauche par la **veine pulmonaire**. Lors de la contraction auriculaire, le sang dans l'oreillette gauche passe dans le ventricule gauche, et là aussi il y a une valve qui prévient le reflux du sang vers l'oreillette, c'est la **valve mitrale** (ou **auriculo-ventriculaire**). Finalement, lors de la contraction ventriculaire, le sang est propulsé dans l'**aorte** et se dirigera vers tout le corps. Encore une fois, il y a une valve juste à l'entrée de l'aorte, la **valve aortique**, qui prévient le reflux du sang dans le ventricule gauche.

Tout ceci, bien sûr, se passe en moins d'une seconde, ou environ une seconde en comptant le temps de relaxation du cœur. La phase de contraction du cœur se nomme la **systole**, et la phase de relaxation se nomme la **diastole**. Cette succession de systoles et diastoles se produit de façon autonome. En effet, le cœur bat par lui-même, tout ce dont il a besoin pour battre c'est du sang bien oxygéné, et ayant suffisamment de nutriments, circulant dans son propre muscle. En passant, la circulation sanguine dans le cœur lui-même se nomme la circulation **coronarienne**. L'automatisme du cœur relève de deux principales structures : le nœud sinusal et le réseau de **Purkinje** qui innerve le muscle cardiaque des ventricules.(5)

1.2. Le système de conduction :

Certains myocytes spéciaux assurent la conduction électrique intracardiaque (Voir figure 2). Le nœud sinusal est situé à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite et assure la fréquence cardiaque. L'impulsion électrique va se propager dans les deux oreillettes jusqu'au nœud auriculo-ventriculaire. Ce dernier est la seule connexion électrique possible entre les oreillettes et les ventricules, qui sont par ailleurs séparés par un anneau fibreux AV. le nœud AV est situé à la base de l'oreillette droite ; juste au dessus de la valvule septale de la valvule tricuspide. Le faisceau de His part du nœud AV ; descend le long du septum membraneux et divise en une branche droite et une branche gauche. Cette dernière se divise ensuite en deux branches antérieure gauche et postérieure gauche. Le

INTRODUCTION

réseau de Purkinje qui fait suite aux branches droite et gauche diffuse enfin les impulsions électriques dans l'endocarde des ventricules droit et gauche.(6)

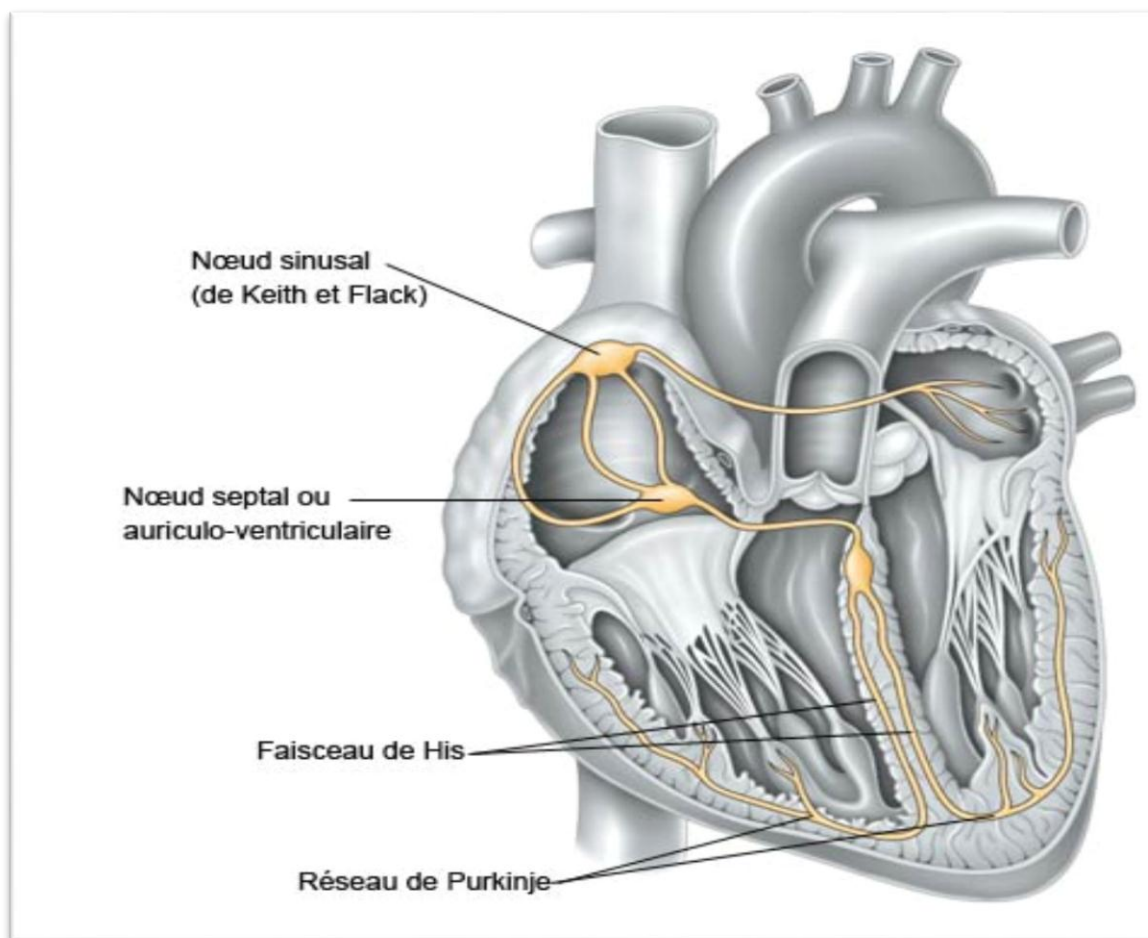


Figure 2: Conduction électrique du cœur (48)

2. Physiologie du cœur :

2.1. Les principes de l'électrophysiologie cardiaque :

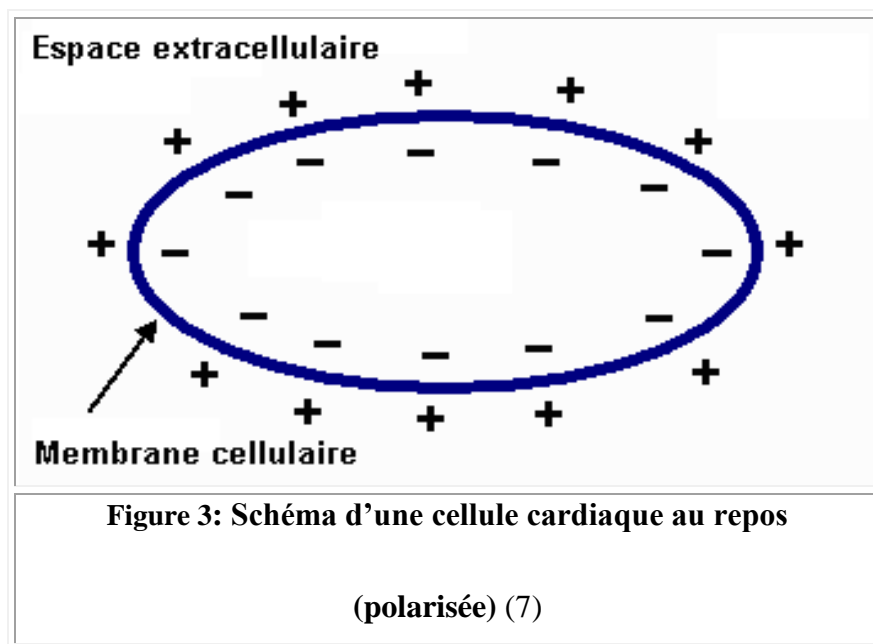
a. Les bases de l'excitabilité de la membrane cellulaire cardiaque :

Comme c'est le cas pour toutes les cellules excitables, les propriétés des cellules cardiaques dépendent des interactions entre les multiples charges électriques des milieux intra- et extracellulaires. Lorsqu'un stimulus électrique excite une cellule cardiaque, un grand nombre d'ions pénètre dans la cellule à travers des canaux ioniques spécifiques. Ce sont principalement des canaux pour le sodium Na^+ , le potassium K^+ et le calcium Ca^{++} .

INTRODUCTION

➤ La polarisation membranaire :

Dans la cellule cardiaque au repos, la charge positive nette entre les espaces extra- et intracellulaire est en faveur de l'intracellulaire. Pour résumer, ceci est le résultat d'un équilibre électrochimique entre plusieurs ions diffusibles à travers la membrane cellulaire cardiaque. En simplifiant, on peut dire que la membrane cellulaire cardiaque au repos est principalement perméable aux ions potassium dont la concentration intracellulaire est très supérieure à la concentration extracellulaire. Il s'ensuit un flux sortant d'ions potassium positifs qui n'est pas complètement contrebalancé par le flux entrant des ions potassium rappelés par l'excès de charges négatives internes que leur départ a engendré. En conséquence, au repos, la membrane cellulaire cardiaque est légèrement et uniformément positive à l'extérieur et uniformément négative à l'intérieur. C'est l'état de polarisation de la cellule. (Voir figure 3).



➤ La dépolarisation :

Lorsqu'elle est stimulée, la cellule cardiaque se dépolarise, c'est-à-dire que la perméabilité de la membrane augmente et des ions positifs, principalement le sodium et dans certaines cellules le calcium, dont les concentrations extracellulaires sont supérieures aux concentrations intracellulaires, entrent dans la cellule. La membrane cellulaire devient négative à l'extérieur et positive à l'intérieur (Voir figure 4). (7)

INTRODUCTION

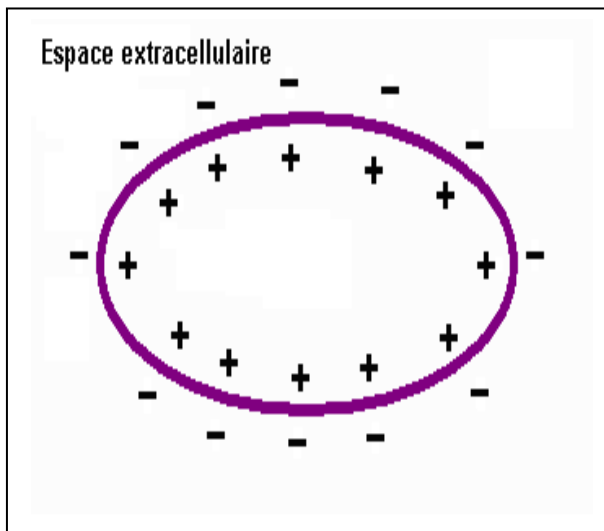


Figure 5 Schéma d'une cellule cardiaque repolarisée.(6)

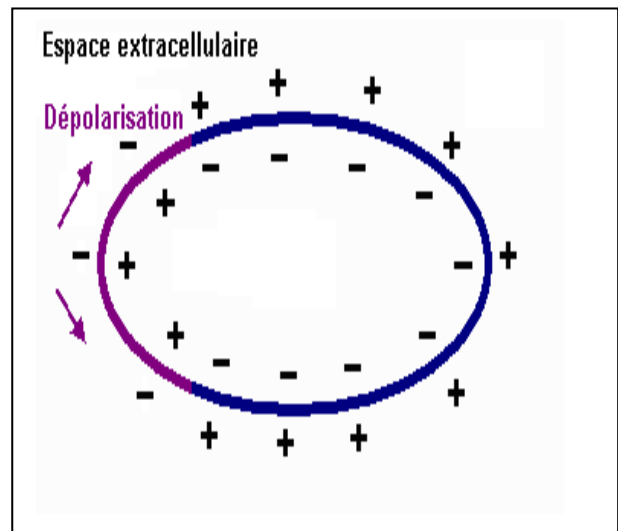


Figure 4: Schéma d'une cellule cardiaque dépolarisée.(6)

➤ La repolarisation :

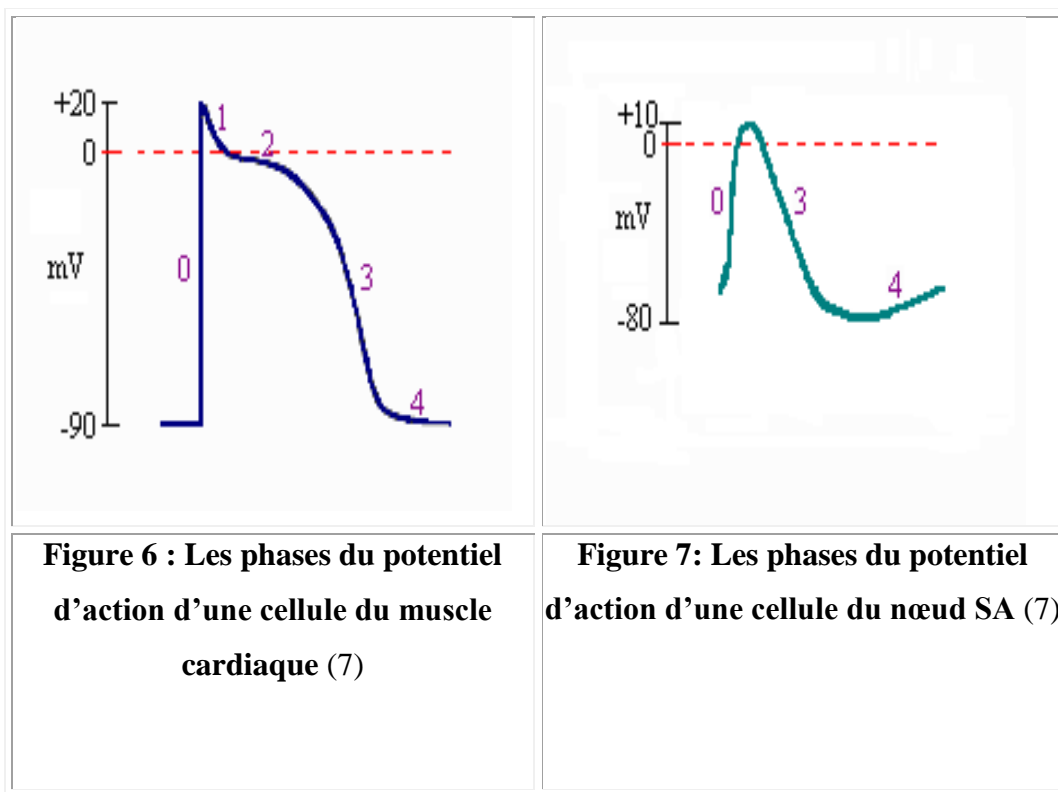
La membrane cellulaire perd alors sa perméabilité au sodium et au calcium. L'ouverture de canaux potassiques permet le flux sortant d'ions potassium positifs dans le sens du gradient de concentration et dans le sens du gradient électrique. La restitution de la polarité de la membrane cellulaire cardiaque est appelée la repolarisation. Cette étape peut être vue comme une vague de positivité enveloppant les cellules. En conséquence, l'extérieur de la cellule est à nouveau uniformément positif. Il y a, en outre, restauration de la distribution ionique membranaire de repos : le sodium est pompé à l'extérieur de la cellule en échange du potassium. Des pompes et échangeurs calciques rediminuent la concentration en ions calciques libres dans le cytoplasme. (Voir figure 5)

b. Le Potentiel d'action des cellules cardiaques :

Au repos, le potentiel transmembranaire de la cellule cardiaque varie entre -70 et -90 millivolts selon le type de cellule. L'excitation de la membrane cellulaire engendre un potentiel d'action. Le potentiel d'action est une perturbation dans la distribution des charges ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la membrane cellulaire (voir figure 8). Cette perturbation correspond à l'enchaînement dépolarisation puis repolarisation cellulaire

INTRODUCTION

que nous venons de décrire. Sur le tracé d'enregistrement d'un potentiel d'action, on peut distinguer 5 phases de la phase 0 à la phase 4 (Voir figure 6 et 7). (7)



Phase 0: dans les cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules, la dépolarisation brusque de la membrane est due à une ouverture des canaux sodiques et à un afflux de Na^+ vers l'intérieur de la cellule (I_{Na}). Dans le nœud du sinus et dans le nœud atrio-ventriculaire, au contraire, la dépolarisation est liée à l'ouverture des canaux calciques (I_{Ca}).

Phase 1: le début de la repolarisation est démarré par la fermeture des canaux Na^+ ou Ca^{2+} , et l'ouverture partielle des canaux potassiques.

Phase 2: le plateau de la repolarisation est une phase d'équilibre électrique entre l'influx de Na^+ et de Ca^{2+} qui rentrent dans la cellule et l'efflux de K^+ qui en sort.

Phase 3: la repolarisation est terminée par la fermeture des canaux Na^+ et Ca^{2+} et l'ouverture des canaux potassiques qui assurent un efflux massif de K^+ .

INTRODUCTION

Phase 4: les cellules myocardiques des oreillettes et des ventricules restent normalement hyper polarisées par la pompe Na/K dépendant de l'ATP. Le potentiel de repos de la membrane myocardique est de -65 à -95 mV. Dans le nœud sinusal et le nœud atrio-ventriculaire (AV), le potentiel de repos n'est que de -50 mV; les cellules du nœud sinusal et du nœud AV se dépolarisent spontanément jusqu'à atteindre le seuil de dépolarisation brusque qui initie le potentiel d'action; la dépolarisation spontanée est le résultat des courants I_{Ca} , I_K et I_f .

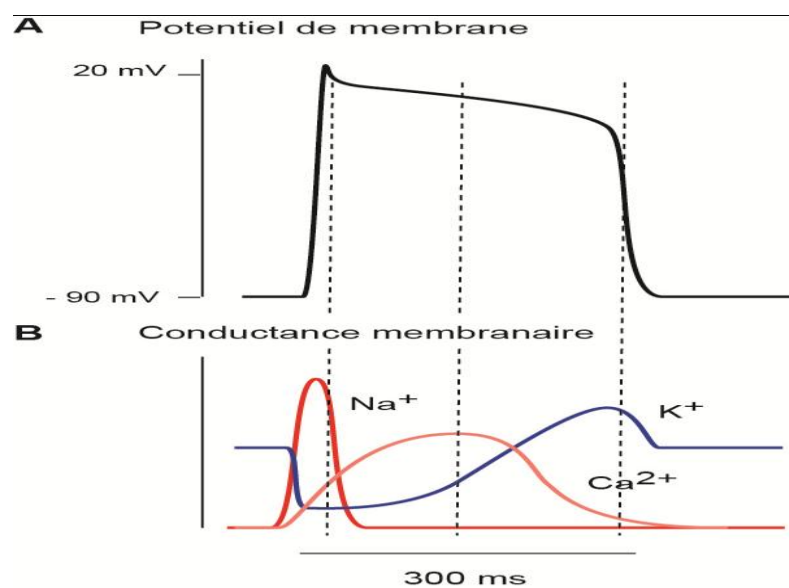


Figure 8: Potentiel d'action myocardique (A) et conductances ioniques de la membrane du cardiomyocyte (B) (7)

c. les propriétés électriques des cellules cardiaques :

Le muscle cardiaque présente les propriétés physiologiques suivantes : automatisme, excitabilité, conductivité, contractilité et tonicité.

Les deux dernières propriétés sont de nature mécanique. Nous parlerons surtout des trois premières propriétés qui sont de nature électrique et déterminent les mécanismes de formation et de conduction de l'influx cardiaque.

INTRODUCTION

➤ **Automatisme :**

Toutes les cellules cardiaques présentent un seuil d'automatisme mais seules certaines cellules dites automatiques sont capables de l'atteindre spontanément. Dans les conditions physiologiques, les cellules non automatiques atteignent ce seuil sous l'effet de la stimulation électrique des cellules voisines. Elles peuvent aussi atteindre ce seuil sous l'effet d'une stimulation électrique externe ou l'atteindre spontanément dans le cas d'une maladie, d'une hyperactivité du système nerveux orthosympathique ou sous l'effet d'une drogue. Le battement spontané des cellules automatiques résulte de la dépolarisation membranaire diastolique spontanée lente de la phase 4 du potentiel d'action. Cette dépolarisation spontanée est la plus pentue dans certaines cellules automatiques du nœud SA et ces cellules constituent le pacemaker physiologique du cœur qui entraîne la dépolarisation de toutes les autres cellules cardiaques. Les autres cellules automatiques constituent des pacemakers latents qui peuvent prendre la commande cardiaque dans des conditions pathologiques.(8)

➤ **Excitabilité et période réfractaire :**

La capacité de répondre à un stimulus et d'engendrer un potentiel d'action est appelée excitabilité. C'est aussi la capacité de répondre à un influx cardiaque propagé depuis une cellule voisine. Comme nous l'avons vu précédemment, le potentiel d'action lui-même est le stimulus qui amène le potentiel transmembranaire des cellules voisines à son potentiel seuil et ce processus se répète jusqu'à ce que le cœur entier soit dépolarisé. Cette propriété est inhérente aussi bien aux cellules du tissu nodal et de conduction spécialisée qu'aux cellules myocardiques.

La période réfractaire correspond à l'état d'inexcitabilité d'une cellule qui suit une excitation spontanée ou passive. La cellule est inexcitable tant que la repolarisation est incomplète car les courants sodiques rapides I_{Na} et calciques lents I_{Ca} sont inactivés. Le voltage de l'intérieur de la cellule n'est pas devenu suffisamment négatif pour initier ou propager un potentiel d'action. La période réfractaire est liée à l'excitabilité en ce que la cellule est inexcitable quand le voltage est moins négatif que le seuil de potentiel mentionné précédemment. Cette période est connue comme la période réfractaire absolue et correspond à la phase 2 et au début de la phase 3 du décours du potentiel d'action. L'état de période réfractaire absolue est suivi par la période réfractaire relative lorsque la cellule

INTRODUCTION

est capable de répondre à un stimulus plus fort que la normale. A mesure que le voltage de la cellule devient plus négatif à la fin de la phase 3, le potentiel transmembranaire peut ne pas avoir atteint sa valeur normale de repos mais être cependant suffisamment négatif pour qu'un stimulus puissant puisse évoquer une réponse. (9)

➤ **Conduction :**

La conduction de l'influx cardiaque résulte de la propagation de l'activité électrique d'une cellule spécialisée à une autre et finalement aux cellules myocardiques elles-mêmes. La vitesse de conduction est reliée à la valeur du potentiel transmembranaire de repos quand le potentiel d'action commence. Dans les cellules où le potentiel transmembranaire de repos est moins négatif, la pente de la phase 0 est diminuée et la vitesse de conduction est plus faible. (9)

d. les propriétés mécaniques des cellules cardiaques :

➤ **Mécanisme régulant la contractilité cardiaque (Couplage excitation-contraction –relaxation)**

Les événements cellulaires de la contraction du muscle cardiaque sont comparables à ceux du muscle squelettique. La propagation du potentiel d'action, arrivant d'une cellule voisine et gagnant le sarcolemme et les tubules T, initie la contraction.

Dans un premier temps, la dépolarisation de la membrane des tubules T provoque l'ouverture de canaux calciques sensibles à la tension (récepteurs aux dihydropyridines). Ceci induit un courant calcique entrant transmembranaire, qui provoque l'activation des récepteurs à la ryanodine (RyR2) localisés dans la membrane des citernes latérales du réticulum sarcoplasmique. Ceci provoque la libération de calcium du réticulum vers le cytoplasme (voir figure 9). Ce processus dans lequel l'entrée de calcium extracellulaire induit le relargage du calcium sarcoplasmique est qualifié de *Calcium induced calcium release*.

L'augmentation de la concentration cytosolique en calcium permet la libération des sites de combinaison de l'actine à la myosine et donc l'enchaînement des processus moléculaires de la contraction musculaire.

INTRODUCTION

La contraction dure tant que la concentration cytoplasmique de Ca^{2+} reste élevée.

La relaxation se produit lorsque le taux de Ca^{2+} diminue par séquestration dans le réticulum sarcoplasmique (Ca^{2+} - ATPase) ou par expulsion de la cellule (Ca^{2+} - ATPase ou échangeur).

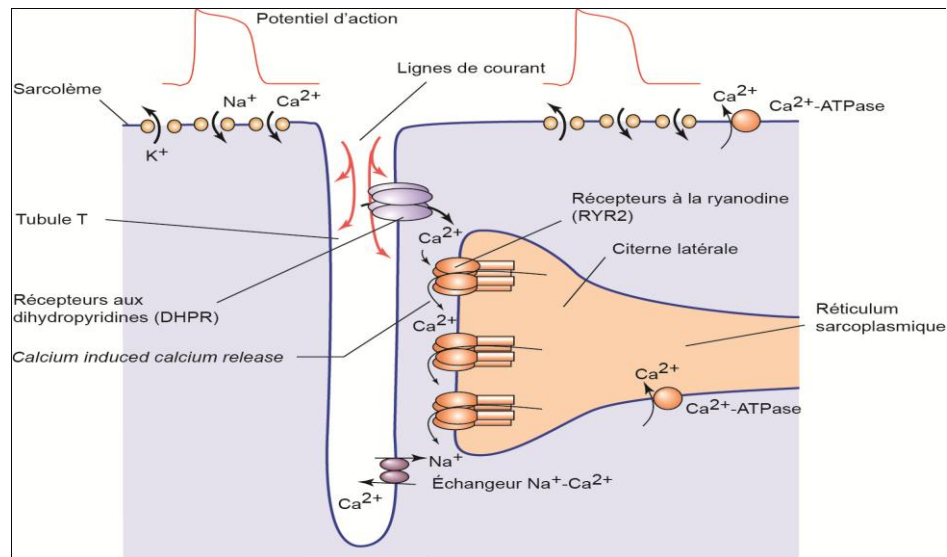


Figure 9: Couplage excitation contraction dans la cellule du muscle cardiaque.(6)

2.2. Electrocardiogramme:

Un électrocardiogramme (ECG) est un examen médical qui étudie l'activité électrique du cœur. Il permet aussi de chercher des signes de surcharge du cœur (au niveau des ventricules et des oreillettes), ou de voir s'il y a des signes de souffrance myocardique.(10)

🚦 Lecture de l'électrocardiogramme : (11)

L'ECG classique enregistre la dépolarisation et la repolarisation du massif musculaire auriculaire et du massif musculaire ventriculaire. L'ECG ne permet pas d'enregistrer l'activité électrique spécifique du tissu de conduction, nœud d'Aschoff-Tawara, nœud sinusal, tronc du faisceau de His... Ces phénomènes sont suivis d'un repos électrique, la ligne de base étant isoélectrique qui correspond à la diastole.

a. Onde P : Elle est liée à la dépolarisation auriculaire. C'est une onde de petite amplitude, arrondie, parfois diphasique. Le rythme physiologique est dit sinusal. Dans ce cas les ondes P auriculaires précèdent régulièrement les complexes ventriculaires.

INTRODUCTION

Les ondes P dites « sinuses » sont toujours positives en D1 et en D2. La repolarisation auriculaire n'est pas visible sur l'ECG normal car elle est masquée par la dépolarisation ventriculaire.

b. Intervalle P-Q : C'est un court segment iso électrique qui sépare l'onde P du complexe ventriculaire.

c. Complexe QRS : Il témoigne de la dépolarisation ventriculaire, et se compose de plusieurs déflexions rapides :

*L'onde Q : Physiologiquement, elle est de faible amplitude (moins du tiers du complexe QRS) et de durée brève (inférieure à 0,04 seconde).

*L'onde R : Elle est par définition la première onde positive, qu'elle soit ou non précédée d'une onde Q. Lorsqu'il existe deux ondes positives, la seconde est dénommée R.

*L'onde S : est une onde négative qui fait suite à une onde R.

L'onde Q, l'onde S, ou les deux peuvent manquer. Lorsque le complexe se résume à une seule onde négative il est dénommé onde QS.

***Point J :** c'est le point de jonction entre la fin du QRS et la ligne isoélectrique. Il marque le début du segment ST. Ce point est normalement sur la ligne isoélectrique.

***Segment ST :** il correspond au début de la repolarisation ventriculaire. Il est généralement isoélectrique et suit horizontalement la ligne de base.

***Onde T :** elle est le témoin électrique de la repolarisation ventriculaire. Sa durée est imprécise du fait de sa fin progressive. Elle est généralement dirigée dans le même sens que le complexe QRS. Sa forme est asymétrique, avec un premier versant en pente faible, un sommet arrondi et un 2ème versant descendant en pente rapide.

***Onde U :** c'est une onde positive de faible amplitude, inconstante, qui débute à la fin de l'onde T, et dont l'origine demeure discutée.

INTRODUCTION

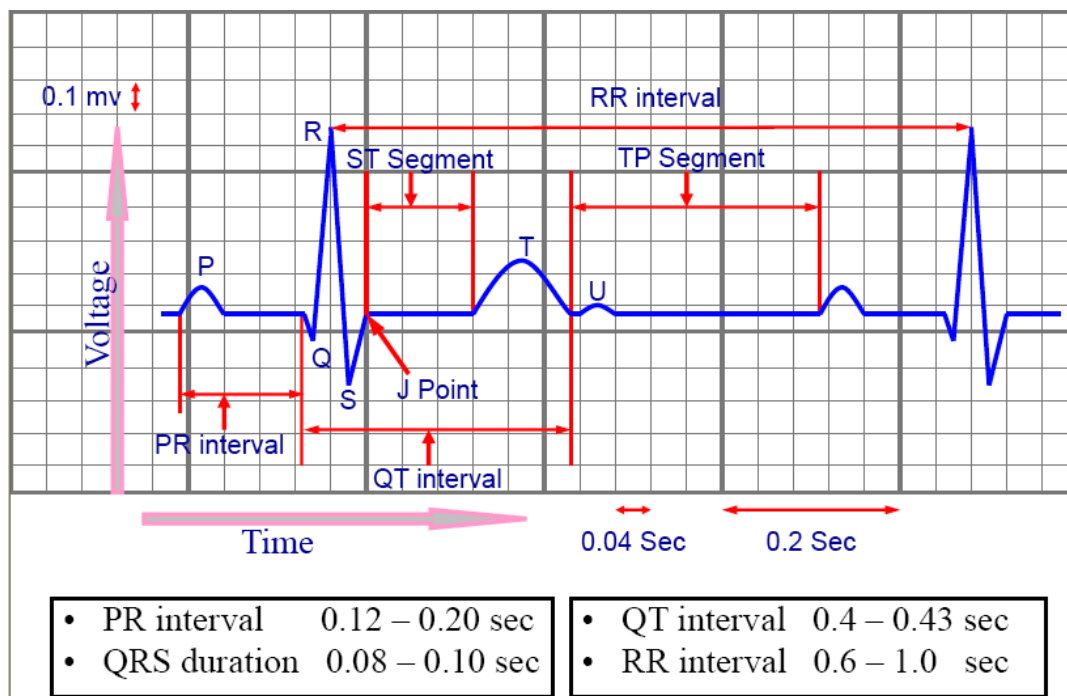


Figure 10: Electrocardiogramme normal (12)

2.3. Genèse des arythmies :

Une arythmie cardiaque est un problème dû à un fonctionnement anormal de l'électricité cardiaque. Le cœur bat normalement entre 50 et 80 fois à la minute au repos. Une arythmie peut ralentir les battements cardiaques (bradycardie, soit moins de 50 battements à la minute), les accélérer (tachycardie, soit plus de 100 battements à la minute) ou provoquer un rythme irrégulier (fibrillation auriculaire, extrasystole).(13)

a. Les bradycardies :

Il y a bradycardie lorsque le sang circule à moins de 60 battements de cœur la minute. Un rythme cardiaque plus lent que la normale ne met pas nécessairement la vie en danger. Il peut même être le signe d'une excellente santé du cœur. Certains athlètes, par exemple, ont une fréquence cardiaque au repos de 40 battements par minute et ont une forme physique remarquable.

Par contre, dans les cas où le cœur n'arrive pas à alimenter adéquatement les organes en oxygène, on parle de bradycardie symptomatique. Les formes suivantes sont les plus courantes. (7)

INTRODUCTION

➤ **Le dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire :**

Cela cause généralement un battement cardiaque inférieur à 50 à la minute. La cause la plus courante est un tissu cicatriciel qui perturbe ou remplace le nœud sino-auriculaire. (7)

➤ **Le bloc auriculo-ventriculaire (BAV) :**

Ce défaut de transmission de l'influx électrique (ralentissement, interruptions occasionnelles ou interruption complète) entre les oreillettes et les ventricules cause un ralentissement des battements du cœur. (14)

b. Les tachycardies :

Il y a tachycardie lorsque le cœur bat à un rythme supérieur à 100 pulsations à la minute. Certaines tachycardies surviennent aux **oreillettes**. Les formes les plus courantes sont les suivantes.

➤ **La fibrillation auriculaire (FA) :**

Des signaux électriques désordonnés sont déclenchés en succession rapide, ce qui cause une fibrillation, c'est-à-dire des contractions anarchiques du muscle, qui donnent au cœur l'apparence d'un sac grouillant de vers. L'oreillette cesse alors de pomper efficacement le sang, mais une quantité suffisante de sang est acheminée dans les ventricules pour maintenir la fonction cardiaque. La fibrillation auriculaire est potentiellement dangereuse parce que le sang risque de s'accumuler dans l'oreillette, et d'y former un caillot. Si un de ces caillots atteint le cerveau, il peut causer un accident vasculaire cérébral. La fibrillation auriculaire est la forme d'arythmie dangereuse la plus courante, et son incidence est de 1 %. Elle est plus fréquente chez les personnes âgées. Une étude a démontré qu'une personne âgée de plus de 40 ans sur 4 développera une FA.(15)

➤ **Le flutter auriculaire :**

Dans le cas du flutter auriculaire, une impulsion électrique supplémentaire ou précoce se propage autour de l'oreillette selon un trajet circulaire plutôt que vers le bas, sa trajectoire normale. Ce signal électrique fait palpiter l'oreillette, qui se contracte à un rythme bien supérieur à la normale. Le flutter auriculaire ne met pas la vie en danger, mais peut tout de

INTRODUCTION

même provoquer des douleurs thoraciques, des évanouissements et d'autres problèmes plus graves. Dans le cas du flutter auriculaire, une impulsion électrique supplémentaire ou précoce se propage autour de l'oreillette selon un trajet circulaire plutôt que vers le bas, sa trajectoire normale. Ce signal électrique fait palpiter l'oreillette, qui se contracte à un rythme bien supérieur à la normale.(16)

➤ **La tachycardie supra-ventriculaire**

Il en existe plusieurs formes. Elle provoque en général de 160 à 200 contractions par minute et peut durer de quelques minutes à quelques heures. Elle survient davantage chez les jeunes et ne met généralement pas la vie en danger. La plus fréquente est la tachycardie supra-ventriculaire **paroxystique** ou **maladie de Bouveret** (une sorte de court-circuit se crée et stimule les ventricules de façon très rapide et régulière). Le **syndrome de Wolff-Parkinson-White** en est une autre forme. Il survient lorsque des impulsions électriques passent de l'oreillette au ventricule sans transiter par le nœud auriculo-ventriculaire. (17)

➤ **La tachycardie sinusale**

Elle se caractérise par une **augmentation du rythme cardiaque** au-delà de 100 battements par minute. La tachycardie sinusale est normale dans un cœur sain après un effort physique, en cas de déshydratation, de stress, de consommation de stimulants (café, alcool, nicotine, etc.) ou de certains traitements médicamenteux. Il arrive toutefois qu'elle soit le signe d'un problème de santé majeur au cœur, comme une embolie pulmonaire ou une insuffisance cardiaque. (18)

➤ **L'extrasystole auriculaire**

Une extrasystole est une contraction prématurée du cœur, généralement suivie d'une pause plus longue que la normale. L'extrasystole se glisse parfois entre les pulsations normales, sans altérer leur succession. Il est normal d'en avoir quelques-unes par jour. Avec l'âge, elles sont plus fréquentes, mais demeurent souvent inoffensives. Cependant, elles peuvent être causées par un problème de santé (cardiaque ou autre). L'extrasystole auriculaire prend naissance dans l'oreillette, tandis que l'extrasystole ventriculaire (voir plus bas) provient des ventricules.

INTRODUCTION

D'autres tachycardies surviennent dans les **ventricules**, c'est-à-dire dans les cavités inférieures du cœur. (19)

➤ **La tachycardie ventriculaire :**

La tachycardie ventriculaire survient lorsque les ventricules (les cavités inférieures du cœur) battent trop rapidement. Ce problème peut être très sérieux parce que les ventricules sont responsables de pomper le sang vers le reste de l'organisme. Si la tachycardie devient assez sévère pour empêcher les ventricules de pomper efficacement, elle peut mettre la vie en danger. La tachycardie ventriculaire peut être traitée à l'aide de médicaments. Parmi les autres traitements possibles, on compte l'implantation d'un défibrillateur interne, l'ablation par cathéter, des interventions non chirurgicales visant la destruction des cellules défectueuses et la chirurgie d'ablation du tissu cardiaque endommagé. (20)

➤ **La fibrillation ventriculaire**

Ces contractions rapides et désorganisées des ventricules cardiaques constituent une **urgence médicale**. Le cœur n'arrive plus à pomper et le sang ne circule plus. La plupart des personnes perdent immédiatement connaissance et requièrent une assistance médicale immédiate, dont la **réanimation cardiorespiratoire**. Le rythme cardiaque doit être rétabli avec un défibrillateur, sinon la personne meurt en quelques minutes. (21)

➤ **Le syndrome du QT long**

Ce problème fait référence à la longueur de l'espace QT sur un électrocardiogramme (ECG), soit le temps entre la charge et la décharge électrique des ventricules. Il est souvent causé par un **trouble génétique** ou une **malformation congénitale du cœur**. En outre, les effets secondaires de plusieurs médicaments peuvent entraîner ce syndrome. Il provoque des battements accélérés et irréguliers du cœur. Il peut mener à la perte de connaissance et même provoquer une mort subite. (12)

➤ **L'extrasystole ventriculaire**

Une contraction prématurée peut survenir dans les ventricules. L'extrasystole ventriculaire est plus fréquente que celle d'origine auriculaire. Comme pour l'extrasystole auriculaire,

INTRODUCTION

elle peut être anodine dans un cœur sain. Il est cependant nécessaire d'explorer plus loin lorsqu'elle est très fréquente.(22)

2.4. Caractéristiques de la pompe cardiaque:

La quantité suffisante d'oxygène qui arrive aux tissus, est le résultat de la fonction de la pompe cardiaque. Une adaptation de cette pompe et du système cardiovasculaire permet l'apport adéquat aux tissus.

Le débit cardiaque (DC) se définit comme étant le volume de sang éjecté par chaque ventricule (VES) par unité de temps. Lorsqu'il est rapporté à la minute il est calculé à partir du produit VES par la fréquence cardiaque (Fc) ; il est exprimé en L/mn.

Il diminue suite au passage en orthostatisme et âge et à partir de l'adolescence.

La fréquence cardiaque : est le nombre de battements, c'est à dire de contractions, que le cœur émet par minute. La fréquence cardiaque se mesure en nombre de battements par minute. Lors de chaque battement le cœur éjecte du sang oxygéné dans les artères du corps via l'aorte et du sang désoxygéné vers le poumon via l'artère pulmonaire. (23)

3. La fibrillation auriculaire :

3.1. Définition :

La fibrillation auriculaire est une affection bénigne, qui se traduit par une fréquence cardiaque irrégulière, et qui expose à des complications parfois graves. Celles ci sont de deux types : une altération de la fonction cardiaque d'une part, le risque d'embolies c'est à dire de migration de caillots du cœur vers les artères périphériques d'autre part.

La fréquence des récurrences et les difficultés du traitement doivent conduire à la plus grande prudence.(24)

Plus la fibrillation est prolongée, plus les chances de voir réapparaître le rythme normal (spontanément ou sous traitement) sont faibles (remodelage électrique).(25)

INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire peut être permanente, sans arrêt spontané, ou paroxystique, survenant par accès pouvant aller de quelques secondes (se répétant éventuellement plusieurs fois par jour), à plusieurs jours. Plus la fibrillation auriculaire se prolonge, plus elle s'arrête difficilement.(21)

La fibrillation auriculaire est le plus fréquente des troubles du rythme (hors extrasystoles). Cette fréquence augmente avec l'âge, passant de 3 % avant 60 ans à 13 % au delà de 70 ans.

3.2. Physiopathologie :

Cette anomalie du système électrique du cœur se situe au niveau des cellules myocardiques contractiles des oreillettes qui ne sont plus synchronisées

A l'origine, un phénomène électrique spécifique de certaines cellules du cœur et qui se passe dans le nœud sinusal, permet de stimuler les cellules du muscle cardiaque (cellules myocardiques) et ainsi d'obtenir leur contraction.(26)

Cette stimulation se transmet suivant des circuits bien déterminés et de manière coordonnée d'abord au niveau des oreillettes et ensuite des ventricules. Ce phénomène électrique se nomme la dépolarisation des cellules : la fréquence en est très rapide, autour de 600 par minute.

Deux phénomènes peuvent altérer ce processus parfait : des foyers de dépolarisation spontanée ou des circuits annexes anormaux. En cas d'atteinte des oreillettes, la fibrillation auriculaire survient lors d'une désorganisation complète de ces très nombreux circuits devenus indépendants : désynchronisation des dépolarisations et fréquence différente dans toute l'oreillette.

Dernier point de régulation de ce système : la transmission de la dépolarisation aux ventricules est " filtrée " par un amas de cellules spéciales, le nœud auriculo-ventriculaire.

Sur l'ECG, les ondes P sont remplacées par des oscillations ou ondes " f " de fibrillation, très rapides et variant dans leur fréquence (400 à 600 par min), leur forme et leur amplitude : parfois assez amples " FA à grosses mailles " ; parfois à peine visibles lorsque les oreillettes sont très altérées. (27)

INTRODUCTION

3.3. Les symptômes :

- Palpitations survenant quelques heures ou de manière permanente.
- Asthénie, essoufflement, angoisses.
- Syncope.

Comme complication il est possible d'observer un œdème pulmonaire ou accident vasculaire cérébral.

3.4. Les types de fibrillation auriculaire : (28) (19)

Selon la durée de la fibrillation auriculaire, cette dernière peut être subdivisée en plusieurs catégories :

Fibrillation auriculaire paroxystique (moins de 7 jours) : rythme sinusal normal la majorité du temps entrecoupé par de brefs épisodes de fibrillation auriculaire cédant spontanément.

Fibrillation auriculaire persistante (de 7 jours à 3 mois) : épisodes de fibrillation auriculaire persistant pendant des périodes prolongées avec passages en rythme sinusal.

Fibrillation auriculaire permanente (plus de 3 mois) : fibrillation auriculaire continue malgré les diverses tentatives de cardioversion (voir ci-dessous), le rythme sinusal ne pouvant alors plus être restauré de façon définitive.

3.5. Etiologies : (29)

- ✚ **Valvulopathies mitrales :** au premier plan (aortiques beaucoup plus rarement).
 - Rétrécissement mitral associé ou non à une insuffisance mitrale, que la FA décompense (l'échocardiogramme précise la taille de l'oreillette gauche).
 - Prolapsus valvulaire mitral
- ✚ **Hyperthyroïdie**
- ✚ **Cardiopathies ischémiques** (en particulier à la phase aigüe de l'infarctus de myocarde)
- ✚ **Myocardiopathies chroniques** (hypertrophiques ou dilatées), ou aigües

INTRODUCTION

- ✚ **Cardiopathies hypertensives évoluées**
- ✚ **Péricardites (aigue ou chronique constrictives)**
- ✚ **Affections pulmonaires** : pneumopathie aigue, embolie pulmonaire, cancer, poussées d'insuffisance respiratoire des bronchites chroniques.
- ✚ **Communication inter auriculaire**
- ✚ **Syndrome de Wolff-parkinson-white**
- ✚ **Arythmies par hyperstimulation vagale ou au contraire sympathique** (émotion, effort)
- ✚ **Post chirurgie cardiaque**
- ✚ **FA idiopathiques** : elles restent un diagnostic d'élimination, font rechercher une consommation excessive d'alcool. Elles peuvent rester isolées ou s'associer à un bloc sino auriculaire pour constituer une maladie rythmique de l'oreillette.

On peut ainsi distinguer les FA liées à une cardiopathie organique chronique secondaire à une cause aigue (péricardite, pneumopathie, myocardite aigue, alcool).

3.6. *Conséquences* : (30)

➤ **Sur le rythme ventriculaire**

Celui-ci devient irrégulier, rapide (tachyarythmie complète) ; la fréquence ventriculaire dépend de la perméabilité du nœud auriculo-ventriculaire qui filtre les influx auriculaires.

➤ **Hémodynamiques :**

- Le remplissage ventriculaire gauche est diminué du fait de l'absence de systole auriculaire efficace.
- En raison de la tachyarythmie ventriculaire (durée de la diastole diminuée).
- En aval, on constate une baisse du débit cardiaque, expliquant la possibilité d'IVG, d'autant plus que le rythme ventriculaire est rapide, que le myocarde est déjà altéré, qu'il existe une valvulopathie mitrale.
- En amont, la pression capillaire pulmonaire s'élève (risque d'OAP).
- Un retentissement coronarien est possible (athérosclérose coronarienne préexistante, tachyarythmie complète).

INTRODUCTION

➤ **Thrombus intra-auriculaire**

- Sa formation est favorisée par une OG dilatée, une FA ancienne.
- Le risque d'embolies périphériques est majeur.

La fibrillation auriculaire comporte un risque d'embolie important, en moyenne multiplié par **5**, mais variable en fonction de la maladie cardiaque sous-jacente ; elle peut être multipliée par 18 en cas de rétrécissement mitral.

Le sang stagne dans les oreillettes ce qui favorise l'agrégation des plaquettes, la formation de caillots (thrombus), qui vont migrer dans les poumons s'ils se forment dans l'oreillette droite, ou dans le cerveau, les reins et les membres s'ils se forment dans l'oreillette gauche.

Ce phénomène se nomme l'embolie et le risque embolique est la principale complication de la fibrillation auriculaire.

L'embolie est d'autant plus grave que le caillot obstrue une artère unique, sans possibilité de suppléance avec des signes tels des douleurs traduisant l'obstruction de l'artère et la destruction inéluctable (nécrose ou infarctus) de la zone qu'elle vascularise.

Le cerveau est souvent touché, des embolies minimales étant responsables de séquelles importantes car touchant des zones très stratégiques. Ces embolies se révèlent par des troubles moteurs à type de paralysies ; parfois inaperçues elles peuvent à terme être responsables de troubles neurologiques tels des démences dites vasculaires.

INTRODUCTION

4. Stratification du risque thromboembolique et hémorragique :

4.1. Stratification du risque thromboembolique :

✓ **Score CHA2-DS2-VASc :**

Tous les patients présentant une FA doivent avoir une estimation du risque thromboembolique, quel que soit le rythme cardiaque au moment de l'examen. L'estimation du risque thromboembolique est essentielle à la prise en charge thérapeutique. Elle repose sur le score CHA₂DS₂-VASc.

Tableau 1 : Score CHA2-DS2-VASc : (31)

<i>Facteur de risque</i>	Scores
Insuffisance cardiaque congestive	1
Hypertension	1
Sexe (femme)	1
Âge > 64ans	1
Âge ≥ 75 ans	2
Diabète sucré	1
AVC/accident ischémique transitoire/thromboembolie	2

Les patients souffrant de FA sont de 3 à 5 fois plus à risque de subir un AVC que les sujets du même âge non atteints de FA. 15 % des cas d'AVC sont dus à la FA (25 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans). Les AVC qui se produisent chez les patients atteints de FA ont tendance à être plus graves et à entraîner davantage d'incapacité permanente. La plupart des patients atteints de FA devraient recevoir une anticoagulation. Il est recommandé d'utiliser un score de risque : score CHA2-DS2-VASc pour évaluer le risque thromboembolique en fonction de la présence de différents facteurs favorisants.

INTRODUCTION

4.1. Stratification du risque hémorragique :

✓ Score de HAS BLED :

Tous les patients présentant une FA doivent avoir une évaluation formelle du risque hémorragique. Le score HAS-BLED est recommandé.

Ce score permet de faire une évaluation éclairée du risque hémorragique. (Voir tableau 2)

Tableau 2 : Score de HAS BLED (32)

Caractéristiques	Scores
Hypertension (systolique \geq 160 mmHg)	1
Anomalie de la fonction rénale	1
Anomalie de la fonction hépatique	1
65 ans ou plus	1
Antécédents d'AVC	1
Antécédents d'hémorragie ou prédisposition aux hémorragies	1
INR labile	1
Utilisation concomitante de médicaments	1
Consommation d'alcool	1

- ✓ L'HTA est définie par une pression systolique $>$ 160 mmHg.
- ✓ La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique \geq 200 μ mol/L.

INTRODUCTION

- ✓ La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > 3 fois la normale).
- ✓ Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition. (anémie).
- ✓ Médicaments : antiplaquettaires, AINS.

Un traitement au long cours par antiagrégant ou anticoagulant entraîne un risque d'accident hémorragique. Le score HAS BLED à un intérêt majeur et doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique.

***CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DE
LA FA NON VALVULAIRE PAR
LES AVK***

INTRODUCTION

1. Définition et classe des AVK :

1.1. Définition des AVK :

Le traitement par AVK est le traitement anti thrombotique adapté aux prises en charge au long cours.

Ce traitement est actif par voie orale, il impose une surveillance biologique précise pour définir la dose optimale permettant d'éviter les 2 risques thérapeutiques :

* l'inefficacité (dose trop faible),

*l'hémorragie (dose trop élevée).

Ce traitement ne se conçoit donc que dans le cadre d'une solide éducation thérapeutique du patient.

La vitamine K a été découverte en 1929 de façon fortuite. La vitamine K1 (phylloquinone) et la vitamine K2 (ménaquinone) ont été isolées et caractérisées dans la décennie suivante. Le premier AVK, la Warfarine a été découverte au début des années 1940. Pourtant, son mécanisme d'action ne sera compris que 30 ans plus tard. Les AVK sont utilisés depuis de nombreuses années dans la prévention des complications thromboemboliques de la FA non valvulaire.(33)

Les médicaments AVK sont des anticoagulants actifs par vois orale. Ils inhibent au niveau hépatique la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X).

1.2. Les classes des AVK :

Il existe deux grandes classes des AVK : (voir tableau 1)

- Les coumariniques regroupent l'acénocoumarol commercialisé sous le nom de sintrom® et minisintrom® et la warfarine commercialisée sous le nom de coumadine®.
- Un dérivé de l'indanedione, la fluindione, est commercialisée sous le nom de previscan®.

INTRODUCTION

Les AVK dérivés coumariniques ou de l'indanedione peuvent être classés en deux catégories :

- ✓ Composés à demi-vie courte : durée d'action de l'ordre de deux jours.
- ✓ Composés à demi-vie longue : durée d'action de l'ordre de quatre jours.

Ces derniers présentent l'avantage d'une seule prise quotidienne et permettent un traitement plus facile à équilibrer.(34)

Ils sont indiqués dans :

- la prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde compliqués. (35)

- le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que la prévention de leurs récives.(36)

La posologie des AVK dépend de la molécule utilisée et de la sensibilité du patient au médicament.

La dose initiale est généralement d'un comprimé par jour, pris le soir de préférence à heure fixe, de façon à pouvoir effectuer les contrôles d'INR le matin, d'en avoir le résultat dans l'après-midi et de pouvoir si besoin modifier la dose le soir même. On débute généralement par une dose plus faible chez les sujets âgés, les patients de petit poids (<50 kg), les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux.(37)

INTRODUCTION

Tableau 1 : Les AVK commercialisés et leurs indications:(38)

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Non commercial	Indication
coumariniques	Acénocoumarol	SINTROM 4 mg, comprimé quadri sécable	<p>Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale),</p> <p>- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</p> <p>- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.</p>
		MINISINTROM 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	COUMADINE 2 mg, comprime sécable	
		COUMADINE 5 mg, comprime sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	PREVISCAN 20 mg, comprimé sécable	

INTRODUCTION

2. Pharmacologie et mécanisme d'action:

2.1. Propriétés Pharmacologiques :

- ✚ Plus de 90 % des AVK circulent dans le plasma, liés à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive mais devient active lorsqu'elle se dissocie. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître lors de la prescription d'autres médicaments se liant à l'albumine.
- ✚ Leur fixation aux protéines plasmatiques est importante. Elles sont donc présentes dans le plasma sous deux formes :
 - Une libre : active
 - L'autre inactive liée aux protéines plasmatiques.(39)
- ✚ Les AVK présentent une résorption digestive rapide et presque complète.
- ✚ Le volume de distribution est faible, de l'ordre de 0,14L/kg pour la warfarine et 0,22-0,34 L/kg pour l'acénocoumarol.
- ✚ Les AVK traversent le placenta et passent dans le lait maternel.
- ✚ Ils sont métabolisés par le foie et leur élimination est urinaire sous forme métabolisé et inchangé.
- ✚ Leurs demi-vies d'élimination sont différentes : de 35 à 45 heures pour la warfarine, 31 heures pour laflundione et 8 heures pour l'acénocoumarol.

Toute perturbation de l'équilibre entre les deux formes va modifier l'efficacité des AVK.

- ✚ L'alimentation, de par la vitamine K ingérée, influe également sur l'équilibre du traitement. Certains aliments sont riches en vitamine K, comme la laitue, les épinards, le chou, les choux-fleurs, les brocolis, le beurre, l'huile d'olive, les œufs (par ordre décroissant de richesse en vitamine K). La consommation de ces aliments est toutefois autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et stable dans le temps.(40)

2.2. Mécanisme d'action :

Les AVK sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine

K-dépendants. Ils inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires au processus de réduction de la vitamine K oxydée d'origine alimentaire : la vitamine K époxy-réductase et

INTRODUCTION

la vitamine K réductase, empêchant donc la formation de vitamine K réduite, cofacteur de la carboxylase nécessaire à la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S.(38)

Après l'administration des AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte (demi-vie de 6 h pour les facteurs VII et protéine C) et les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue (2-3 j pour les facteurs X et II). Équilibrer un traitement par AVK demande donc plusieurs jours en pratique.

Les AVK ne sont pas des médicaments d'urgence en raison de leur long délai d'action et la nécessité d'une période d'adaptation posologique.

La dose initiale d'AVK est expérimentale, en effet la posologie ne peut être qu'individuelle car elle doit prendre en compte la sensibilité individuelle du patient (régime alimentaire, production endogène de vitamine K, état digestif et intestinal...).

3. Interactions médicamenteuses : (voir tableau 2)

- ✚ De nombreux médicaments peuvent interférer ou développer des interactions avec les AVK, soit avec un effet potentialisant (liaison à l'albumine, effet antiagrégant plaquettaire), soit avec un effet inhibiteur par induction enzymatique.
- ✚ Les médicaments **contre-indiqués** sont : les fortes doses d'acétylsalicylique, la phénylbutazone, le miconazole, qui majorent le risque hémorragique et le millepertuis qui baisse l'efficacité de l'AVK.(41)
- ✚ Des médicaments **déconseillés** : l'acide acétylsalicylique en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, les AINS en général, le sulfaméthoxazole (anti-infectieux), le fluorouracile (cytotoxique), la noscapine (antitussif).
- ✚ La liste des interactions médicamenteuses avec les AVK est si longue que l'on retient plus simplement que toute nouvelle introduction médicamenteuse est susceptible de déséquilibrer l'*International Normalized Ratio* (INR) et nécessite donc une surveillance renforcée.(42)

INTRODUCTION

Tableau 2 : Principales interactions médicamenteuses avec les AVK.(41)

<p><i>POTENTIALISATION</i> Contre-indication absolue</p>	<p><i>POTENTIALISATION</i> Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi</p>	<p><i>INHIBITION</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Aspirine à forte dose (≥3g par jour) ➤ Miconazole (danger +++) ➤ Phénylbutazone par voie générale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Aspirine</i> ➤ Tétracycline ➤ Céphalosporine ➤ <i>Pénicillines</i> ➤ Néomycine ➤ <i>Sulfamides hypoglycémiants</i> ➤ Métronidazole ➤ Kétoconazole ➤ Sulfamides ➤ Sulfinpyrazone ➤ Anti-inflammatoires non stéroïdiens ➤ Ticlopidine, ➤ Clopidogrel ➤ Acide tiénilique ➤ Clofibrate ➤ Antidépresseurs tricycliques ➤ Chlorpromazine ➤ Tolbutamine ➤ Allopurinol ➤ Chloramphenicol ➤ Hormones thyroïdiennes (Thyroxine) ➤ Amiodarone ➤ Cimétidine ➤ Isoniazide ➤ Hormones thyroïdiennes ➤ Quinidine ➤ Simvastatine ➤ Alcoolisme aigu 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Barbituriques ➤ Antiépileptiques ➤ Rifampicine ➤ Griséofulvine ➤ Phénytoïde ➤ Cholestyramine ➤ Ethinyloestradiol ➤ Nafcilline ➤ Oestrogènes ➤ <i>Vitamine K</i> ➤ Millepertuis ➤ Alcoolisme chronique

Les AVK augmentent le risque d'hémorragie en cas de surdosage ; dans le cas d'un saignement ou hémorragie il existe l'antidote : la vitamine K.

INTRODUCTION

4. Indications d'administration et posologie :

4.1. Indication des AVK

4.1.1. Indication des AVK vis-à-vis de l'aspirine (anti agrégant plaquettaire) :

L'aspirine à une efficacité inférieure à celle des AVK dans la réduction du risque thromboembolique.

Les bénéfices du traitement par les AVK sont surtout importants chez les sujets à risque d'accident thromboembolique (sujets de plus de 75 ans ou sujets ayant une cardiopathie ou une hypertension artérielle (HTA) ou un diabète insulino-dépendant etc.).(43)

Un sujet ayant un de ses facteurs de risque doit être traité par les AVK s'il est capable de suivre correctement son traitement.

Cela est parfois indiscutable chez les sujets âgés ou le suivi du traitement doit être particulièrement soigneux.(44)

Si le sujet n'a pas de facteurs de risque, ou a une contre-indication à l'emploi des AVK, l'aspirine à raison de 75 à 325 mg par jour sera préconisée.(45)

a. Évaluation du risque hémorragique

Pour évaluer le risque hémorragique chez les patients qui souffrent de FA non valvulaire, il a été proposé d'utiliser le score de HAS-BLED. Selon le score et les risques qui existent chez le patient, on décide le choix du traitement.

b. Évaluation du risque thromboembolique :

Le risque embolique n'est pas homogène et la décision repose sur la présence de certains facteurs réunis dans l'algorithme du score CHA2DS2-VASc. Dès que le score est ≥ 1 , il convient de prescrire un anticoagulant dans la FA non valvulaire. En absence de l'un de ces facteurs de risque on peut envisager de prescrire des antiagrégants plaquettaires. (46)

4.1.2. Indication des AVK proprement dite :

Les AVK sont indiqués principalement en cas de :

INTRODUCTION

- ❖ Cardiopathie emboligène : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- ❖ Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc.... en relais de l'héparine.
- ❖ Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine. (36)

Le tableau ci-dessous (voir tableau 3) résume les différentes indications de traitement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.

Tableau 3 : Indication du traitement anticoagulant :

Sujet à haut risque AVK indiscutable	Sujet à risque intermédiaire AVK conseillés	Sujet à faible risque Aspirine
≥ âge 75 ans	âge 65-75 ans	âge 65 ans
Antécédents d'embolie artérielle	Thyrotoxicose	Pas de cardiopathie
Valvulopathie	Diabète	-
HTA systolique 160 mmHg	Insuffisance coronaire	-
CHA2DS2-VASc ≥2	CHA2DS2-VASc =1	CHA2DS2-VASc =0

Le traitement et la prévention des événements thromboemboliques est un enjeu majeur de santé publique. En effet, seulement 50 à 60% des patients qui devraient être traités par anticoagulants (selon le score CHA2DS2-VASc) le sont réellement.

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent.

Or, on sait que la FA multiplie par 5 le risque d'AVC et 1/5 des AVC est associé à la FA.

INTRODUCTION

De plus, selon les nouvelles recommandations Européennes, 90 % des patients en FA devraient recevoir un anticoagulant oral (que ce soit AVK ou AOD) selon le score CHA₂DS₂-VASc.(47)

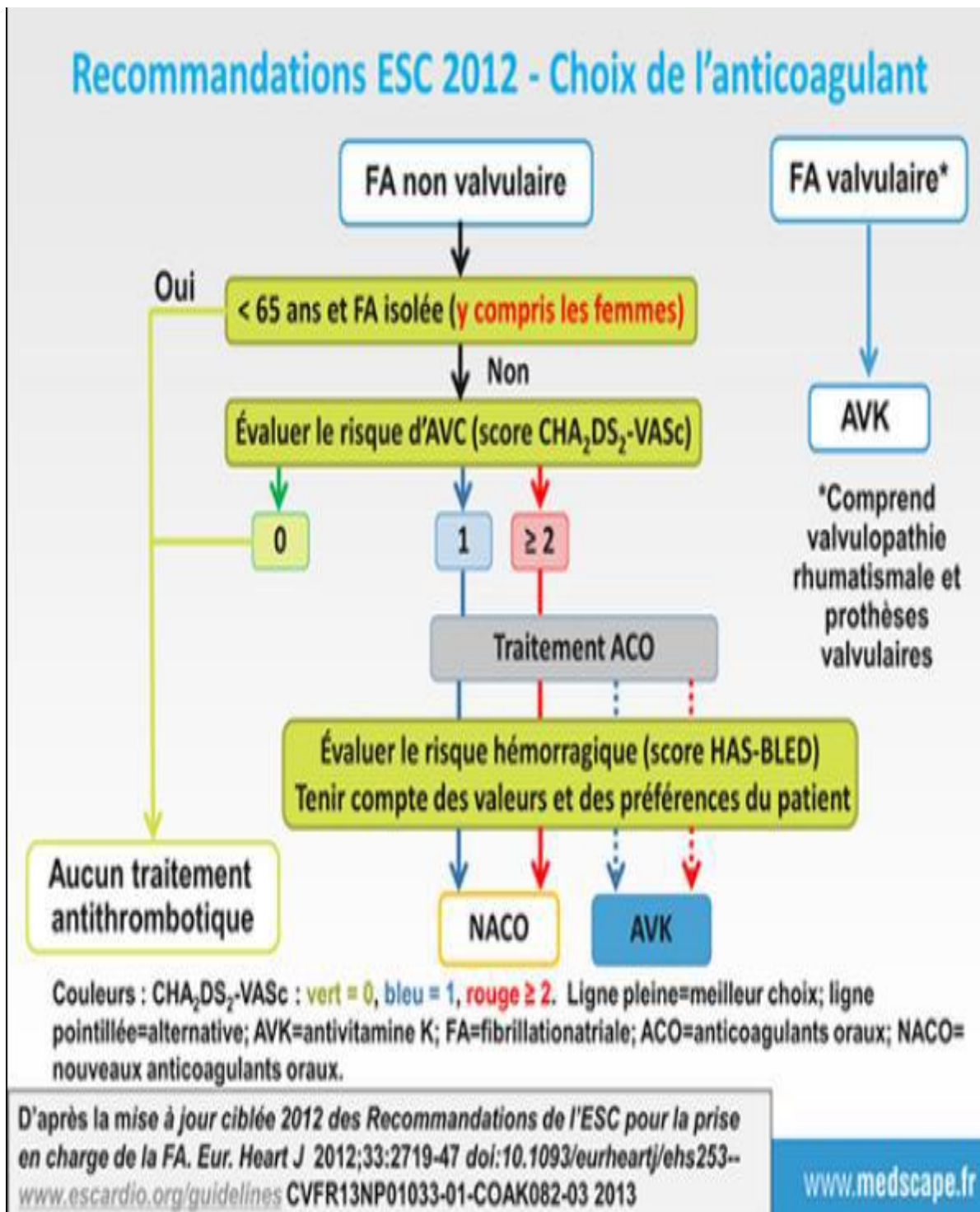


Figure 11 : arbre décisionnel du choix de l'anticoagulant(48)

INTRODUCTION

ESC = « European Society of Cardiology ».

4.2. Posologie des AVK :

4.2.1. Rythme d'administration :

La fluindione et la warfarine s'administrent en une prise unique quotidienne, l'acénocoumarol en une ou deux prises par jour à 12 heures d'intervalle. En cas de prise unique, il est préférable que la prise ait lieu le soir, afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats du test biologique de contrôle du niveau d'anti coagulation : l'INR (International Normalized Ratio).

4.2.2. Choix de la dose :

En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie des AVK est strictement individuelle. La dose initiale, toujours probatoire, doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre. Elle est habituellement de 4 mg pour l'acénocoumarol, 20 mg pour la fluindione et 5 mg pour la warfarine.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (poids < 50kg, sujet âgé, insuffisant hépatique), la dose initiale est habituellement plus faible : 1/2 à 3/4 de la dose de référence.

L'ajustement de la posologie est fonction des résultats biologiques, elle s'effectue par paliers : paliers de 1 mg pour l'acénocoumarol, de 5 mg (1/4 de comprimé) pour la fluindione et de 1 mg (1/2 comprimé à 2 mg) pour la warfarine.(49)

5. Effet secondaire des AVK :

5.1. Hémorragies

Les hémorragies au cours du traitement par les AVK peuvent être dues à un traumatisme, à une lésion locale, à un surdosage.

- ❖ S'il s'agit d'un accident mineur (gingivorragies, épistaxis, ménorragies), il suffit généralement d'interrompre le traitement pendant 24 heures puis de le reprendre à doses moindres.
- ❖ S'il s'agit de manifestations hémorragiques plus graves (hématurie, rectorragies),

INTRODUCTION

il faut alors corriger rapidement l'hypo coagulation.

- ❖ Quand il existe un surdosage biologique, il faut en déterminer la cause, la survenue d'un saignement alors que l'INR est restée en dessous de 3 correspond souvent à une pathologie associée ou à une lésion gastro-intestinal ou rénale.

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle avec l'INR.

Toute situation à risque de saignement peut constituer une contre-indication au traitement, ainsi que des causes psychiatriques ou environnementales ne permettant pas une surveillance et une complaisance suffisantes au traitement.

L'éducation du malade à son traitement et à la surveillance du traitement est un point très important afin de minimiser le risque hémorragique.(50)

Tableau 4 : Estimation du risque hémorragique d'un patient non hospitalisé sous AVK :

Facteurs de risque			
	-Âge = 65 ans	=1	
	- Antécédent d'AVC	=1	
	- Antécédent d'hémorragie digestive	=1	
	- Infarctus du myocarde récent *ou hématokrite < 30 % *ou créatininémie > 15 mg/ *ou diabète sucré	=1	
Estimation du risque d'hémorragie majeure	Score = 0 Faible	Score = 1 ou 2 intermédiaire	Score = 3 ou 4 Élevé

5.2. Nécrose cutanée

De très rares cas de nécrose cutanée localisée, peuvent être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou son cofacteur (la protéine S), ont été rapportés au cours du

INTRODUCTION

traitement par AVK. Des nécroses cutanées peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno allergique à l'héparine.

5.3. Manifestations immuno allergiques

Des manifestations immuno allergiques ont été observées avec les AVK. Ces effets indésirables paraissent plus fréquents et plus importants avec les dérivés de l'indanedione qu'avec les dérivés coumariniques.

Le tableau clinique peut être varié : œdème et éruptions cutanées diverses, cytopénie, insuffisance rénale aiguë, perturbations du bilan hépatique, voire hépatite, dyspnée par pneumopathie interstitielle, fièvre, hyperéosinophilie.

Ces manifestations immuno allergiques imposent l'arrêt définitif du traitement, qui est en général suivi d'une guérison sans séquelles.

5.4. Troubles digestifs

Des gastralgies, nausées, vomissements et des diarrhées.(50)

6. Surveillance biologique

Un traitement anticoagulant par les AVK requiert une surveillance biologique pour adapter la dose optimale pour chaque patient afin d'obtenir une efficacité thérapeutique avec un minimum de risque hémorragique.

La surveillance biologique est réalisée par le Temps de Quick (TQ ou taux de prothrombine ; le temps de Quick explore les facteurs (II, VII, IX et X) et le fibrinogène. Le résultat est rendu en temps (témoin, environ 12 secondes) ou en % (témoin 100%).(51) Devant les difficultés de standardisation du temps de Quick exprimé en %, il a été proposé un mode d'expression par l'INR qui réduit les différences dues aux réactifs.

La zone thérapeutique à atteindre étant comprise le plus souvent entre 2 et 3.

INTRODUCTION

Les premiers contrôles doivent se faire 48 heures après la première prise et tous les 2 à 4 jours jusqu'à stabilisation de l'INR puis avec un espacement progressif pour la surveillance du traitement au long cours. (52)

6.1. INR « International Normalized Ratio »

On surveille ensuite l'INR, qui correspond au rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin élevé à la puissance de l'index de sensibilité internationale qui exprime la sensibilité du réactif utilisé. Chez un sujet normal, l'INR est égal à 1 ou très proche de 1.

À l'exception de certaines situations spécifiques (valvulopathies et prothèse de valve cardiaque mécanique notamment), un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- Un INR **inférieur** à 2 reflète une anticoagulation insuffisante et donc un risque thrombotique ;
- un INR **supérieur** à 3 traduit une anticoagulation excessive et donc un risque hémorragique augmenté ;

Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à une majoration significative du risque hémorragique.

6.2. Facteurs influant sur l'« International Normalized Ratio »

De nombreux facteurs sont susceptibles de perturber l'équilibre de l'INR : grand âge, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu, hypoprotidémie, polyopathie, alimentation riche en vitamine K, médicaments agissant sur le métabolisme hépatique, facteurs génétiques de résistance ou d'hypersensibilité.(53)

6.3. Rythme de surveillance de l'« International Normalized Ratio »

Selon la molécule utilisée, le premier dosage de l'INR est réalisé 36 heures (sintrom[®], préviscan[®]) à 72 heures après la première prise (coumadine[®]) afin de dépister une hypersensibilité individuelle. Un premier INR supérieur à 2 annonce un surdosage et doit faire réduire la posologie.

INTRODUCTION

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, afin d'apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 et 6 j après le premier contrôle).

La dose administrée est ajustée par quart de comprimé selon le résultat des INR. La dose d'équilibre peut varier considérablement d'un malade à l'autre allant d'un quart de comprimé à deux par jour. Des abaques peuvent aider le médecin à prédire la dose d'équilibre nécessaire en fonction du premier INR.

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués une à deux fois par semaine jusqu'à stabilisation de l'INR, puis avec un espacement progressif jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. L'équilibre du traitement n'est parfois obtenu qu'après plusieurs semaines.

Le rythme de surveillance est généralement accru chez les sujets âgés, les patients de petit poids (<50 kg), les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux.

Après un changement de posologie, le premier contrôle doit être fait trois jours après la modification et les contrôles doivent être répétés jusqu'à stabilisation (une à deux fois par semaine). En cas d'instabilité de l'effet anticoagulant, il est conseillé d'utiliser de préférence une molécule à longue demi-vie.

Un contrôle biologique doit également être envisagé 2 à 3 jours après toute situation susceptible de perturber l'INR (fièvre, déshydratation, décompensation cardiaque, ajout ou retrait d'un autre médicament, infections, etc.).

La surveillance du traitement est organisée par le médecin prescripteur et peut parfois s'appuyer, dans certaines zones géographiques, sur les « cliniques des anticoagulants », structures spécialisées destinées à prendre en charge la surveillance des patients sous anticoagulants.(50)

***CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DE
LA FA NON VALVULAIRE PAR
LES AOD***

INTRODUCTION

1. Définition des AOD et leurs émergences :

1.1. Définition :

Au cours des dernières années, de nombreuses tentatives pour développer des anticoagulants à administration orale, plus faciles d'utilisation que les AVK se sont révélées infructueuses.

Les **anticoagulants oraux directs** sont maintenant disponibles ; il s'agit de molécules de petite taille, actives par voie orale, et inhibant directement soit le facteur X activé soit la thrombine. Les premiers ont une dénomination commune internationale qui se termine par ...xaban (comme le rivaroxaban ou l'apixaban), les seconds se terminent par ...gatan (comme le dabigatan). Ces molécules, comme tout anticoagulant, continueront à être associées à un risque hémorragique.

D'autant plus, qu'après des indications en prophylaxie en chirurgie, elles sont maintenant disponibles à plus fortes doses dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ou dans la prévention des accidents emboliques chez les patients ayant une fibrillation auriculaire.

L'ANSM est particulièrement vigilante à la surveillance de ces nouvelles molécules. En effet, si la prescription des nouveaux anticoagulants apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et d'iatrogénie restent importants. De plus, ces molécules ne sont pas dénuées d'interactions médicamenteuses. L'absence de surveillance biologique et la facilité de prescription des nouveaux anticoagulants risquent aussi de favoriser le non respect des recommandations thérapeutiques.

La prescription des nouveaux anticoagulants apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique de routine, les risques de mésusage et d'iatrogénie restent importants.(54)

Les AOD ont obtenu leurs autorisations de mise sur le marché (AMM). Le dabigatan, le rivaroxaban (AMM européennes en 2008) et l'apixaban (AMM européenne en 2011).(36)

INTRODUCTION

1.2. Les études sur les AOD pour AMM :

1.2.1. Rivaroxaban (Xarelto®):

Pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, le xarelto a été comparé, pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique, à la warfarine dans une étude principale menée chez 14 264 patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le nombre de patients qui ont eu soit un accident vasculaire cérébral, soit un caillot dans un vaisseau sanguin.(55)

✓ Quel est le bénéfice démontré par Xarelto au cours des études ?

-Dans l'étude réalisée chez des patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire,

2,7 % des patients traités par xarelto ont eu soit un accident vasculaire cérébral, soit un caillot dans un vaisseau sanguin, contre 3,4 % des patients sous warfarine.

✓ Pourquoi Xarelto a-t-il été approuvé?

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Xarelto sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

La Commission Européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne pour xarelto, le 30 septembre 2008. (56)

1.2.2.Dabigatran (Pradaxa®):

Essai ReLY® : Évaluation randomisée du traitement anticoagulant à long terme (le dabigatran).

L'étude RE-LY a montré que, comparativement à la warfarine bien contrôlée, l'etexilate de dabigatran, à la dose de 150 mg deux fois par jour, assure une diminution supplémentaire de 35% du risque d'AVC, tout en abaissant significativement le risque d'hémorragie potentiellement mortelle (-20 %) et d'hémorragie intracrânienne (-59 %).

Les résultats de l'étude RE-LY ont été démontrés via un plan d'essai PROBE (prospectif, randomisé, en ouvert, avec évaluation des critères en aveugle), comparant deux doses

INTRODUCTION

fixes de l'inhibiteur oral direct de la thrombine et exilate de dabigatran (110 mg et 150 mg deux fois par jour), administrées en aveugle, à la warfarine en ouvert.

L'etexilate de dabigatran est constamment efficace pour la prévention de l'AVC chez un large éventail de patients souffrant de FA, indépendamment de l'âge, du sexe, du risque d'AVC, du type de FA, d'antécédent d'AVC et des comorbidités telles que l'hypertension et le diabète.

Un traitement de pointe pour la prévention de l'AVC dans la FA non valvulaire :

L'etexilate de dabigatran est le premier traitement anticoagulant de pointe depuis 5 ans autorisé aux États-Unis, au Canada, au Japon, en Australie ainsi que dans plusieurs autres pays sur quatre continents, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un risque d'AVC.

L'autorisation de l'etexilate de dabigatran repose sur les résultats de l'essai RE-LY, l'un des essais les plus vastes jamais menés dans la FA, incluant plus de 18000 patients dans 44 pays.(57)

1.2.3. Apixaban (Eliquis®) :

✓ Supériorité de l'apixaban sur les AVK dans la FA, selon ARISTOTLE

ARISTOTLE visait à comparer l'apixaban en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients en FA non valvulaire, présentant un facteur de risque additionnel aux AVC. On note que l'anti-Xa s'était déjà révélé supérieur à l'aspirine dans l'essai AVERROES, d'ailleurs interrompu prématurément pour cette raison (réduction de 55% du risque d'AVC, sans augmentation des saignements majeurs). L'apixaban a donc été évalué par rapport à des doses de warfarine ajustées sur un INR de 2-3, chez 18 201 patients présentant à la fois une FA et au moins un facteur de risque additionnel d'AVC (âge > 75 ans, antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolisme systémique, IC symptomatique dans les 3 mois précédents, FEVG < 40%, diabète, HTA traitée). Dans l'effectif recruté, le CHADS2 score moyen était de 2,1. La dose d'apixaban habituelle était de 2 x 5 mg / j. Une dose réduite, de 2 x 2,5 mg/j a été utilisée chez les patients (4,7%) présentant au moins deux des critères suivants : âge > 80 ans, poids < de 60 kg, créatinine sérique > 1,5 mg/dl. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient, eux, exclus de l'étude.

INTRODUCTION

L'étude a été menée de manière randomisée et en double-aveugle. Elle impliquait donc des mesures d'INR chez tous les patients, à la différence de RE-LY, menée, elle, en ouvert (avec une adjudication des événements en aveugle). (58)

Enfin, pas moins de 1034 centres ont été mobilisés dans ce travail, répartis dans 39 pays, les centres coordonnateurs étant les Instituts de Recherche Clinique d'Uppsala, en Suède, et de la Duke University, aux Etats-Unis. Le critère primaire associait AVC (ischémiques et hémorragiques) et embolisme systémique. L'essai a été conçu pour tester la non infériorité, mais « avec l'objectif secondaire clé de tester la supériorité sur le critère primaire, et sur les taux de saignements majeurs et de décès toutes causes », précisent les auteurs du papier du NEJM. (59)

✓ Supériorité sur le critère primaire :

Durant un suivi moyen de 1,8 ans, le temps passé à l'INR cible était de 66% en médiane, et de 62,2% en moyenne, après exclusion des valeurs relevées dans la première semaine après randomisation, et durant les périodes d'interruption de traitement (interventions chirurgicales,...). Durant ce suivi, l'incidence annuelle du critère primaire a été de 1,27% parmi les patients traités par apixaban, contre 1,60% parmi les patients sous AVK, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban,

Durant ce suivi, l'incidence annuelle du critère primaire a été de 1,27% parmi les patients traités par apixaban, contre 1,60% parmi les patients sous AVK, soit un RR de 0,79 en faveur de l'apixaban, correspondant à un $p < 0.001$ pour la non infériorité, et égal à 0,01 pour le test de supériorité. Enfin, le résultat est homogène dans les différents sous-groupes : prise ou non d'AVK auparavant, âge, sexe, poids, type de FA, antécédent d'AVC ou d'AIT, diabète, IC, CHADS2 score, sévérité de l'insuffisance rénale, dose d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg /j), région géographique, utilisation d'aspirine. La seule catégorie de patients pour laquelle une tendance favorable aux AVK est observée est le sous-groupe des moins de 65 ans.

✓ Bénéfice sur les saignements majeurs et la mortalité toutes causes

En ce qui concerne les saignements majeurs (critères ISTH), leur incidence annuelle était de 2,13% dans le groupe apixaban, contre 3,09% dans le groupe warfarine (RR=0,69 ;

INTRODUCTION

$p < 0,001$). En rapport avec ce moindre risque hémorragique avec l'apixaban, on note que le bénéfice de l'anti-Xa sur les AVC est dû à la réduction des AVC hémorragique (incidences : 0,24% vs. 0,47%/an ; RR=0,51 ; $p=0,42$) Enfin, l'incidence des IDM s'est révélée équivalente dans les deux groupes ($p=0,37$). Mais au final, les taux de décès, toutes causes confondues, étaient en faveur de l'apixaban, quoiqu'avec une faible significativité (3,52% et 3,94% ; RR=0,89 ; $p=0,047$). La réduction des saignements sous apixaban était cohérente dans tous les quartiles [de temps passé à l'INR cible].

En conclusion de sa présentation, le Pr Wallentin a rappelé que « dans ce type d'étude, la qualité du groupe contrôle est naturellement très importante. » La qualité du traitement par AVK dépendant du temps passé à l'INR cible, une analyse supplémentaire a été effectuée par quartiles : moins de 58% de temps passé à l'INR cible, 58-65,7%, 65-72,2%, plus de 72,2%.

« La réduction des saignements sous apixaban était cohérente dans tous les quartiles », a-t-il souligné.(60)

L'étude ARISTOTLE a été financée par Bristol-Myers Squibb et Pfizer.

2. Les classes thérapeutiques des AOD :

Trois molécules appartenant à la famille hétérogène des AOD, ex « nouveaux anticoagulants », sont aujourd'hui commercialisées en France : l'apixaban (eliquis®), le dabigatran étexilate (pradaxa®) et le rivaroxaban (xarelto®). (Voir tableau 5) (61)

Parmi ces produits, seul le xarelto® est utilisé en Algérie uniquement en milieu hospitalier.

INTRODUCTION

Tableau 7 : Les molécules de la famille des AOD commercialisées.(36) Xarelto®

Famille pharmacologique	Dénomination commune	Non commercial	Présentation
Inhibiteur direct du facteur Iia	Dabigatran	Pradaxa®	Comprimés de 75, 110 ou 150 mg
Inhibiteurs directs du facteur Xa	Rivaroxaban	Xarelto®	Comprimés de 10, 15 ou 20 mg
	Apixaban	Eliquis®	Comprimé de 2,5 mg

Ces médicaments (à l'exception du XARELTO 10 mg et du PRADAXA 75 mg) disposent notamment d'une indication dans la **prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire**, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants :

- antécédent d'AVC (accident vasculaire cérébral), d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
- insuffisance cardiaque symptomatique de classe supérieure ou égale à 2 ;
- âge supérieur ou égal à 75 ans ;
- âge supérieur ou égal à 65 ans associé à un diabète, à une coronaropathie ou à une hypertension artérielle.(62)

Contrairement aux AVK, ces médicaments ne nécessitent **pas de contrôle biologique**. La dose à administrer est fixe.

3. Pharmacologie et mécanisme d'action des AOD :

3.1. Mécanisme d'action :

Contrairement aux AVK, les AOD inactivent de manière sélective un seul et unique facteur de la coagulation. Ils inhibent de façon directe, réversible et spécifique soit le facteur Xa soit le facteur IIa (ou prothrombine). (Voir figure 12) (63)

INTRODUCTION

Ils interviennent donc au carrefour des deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettant ainsi un blocage complet de la cascade de coagulation.

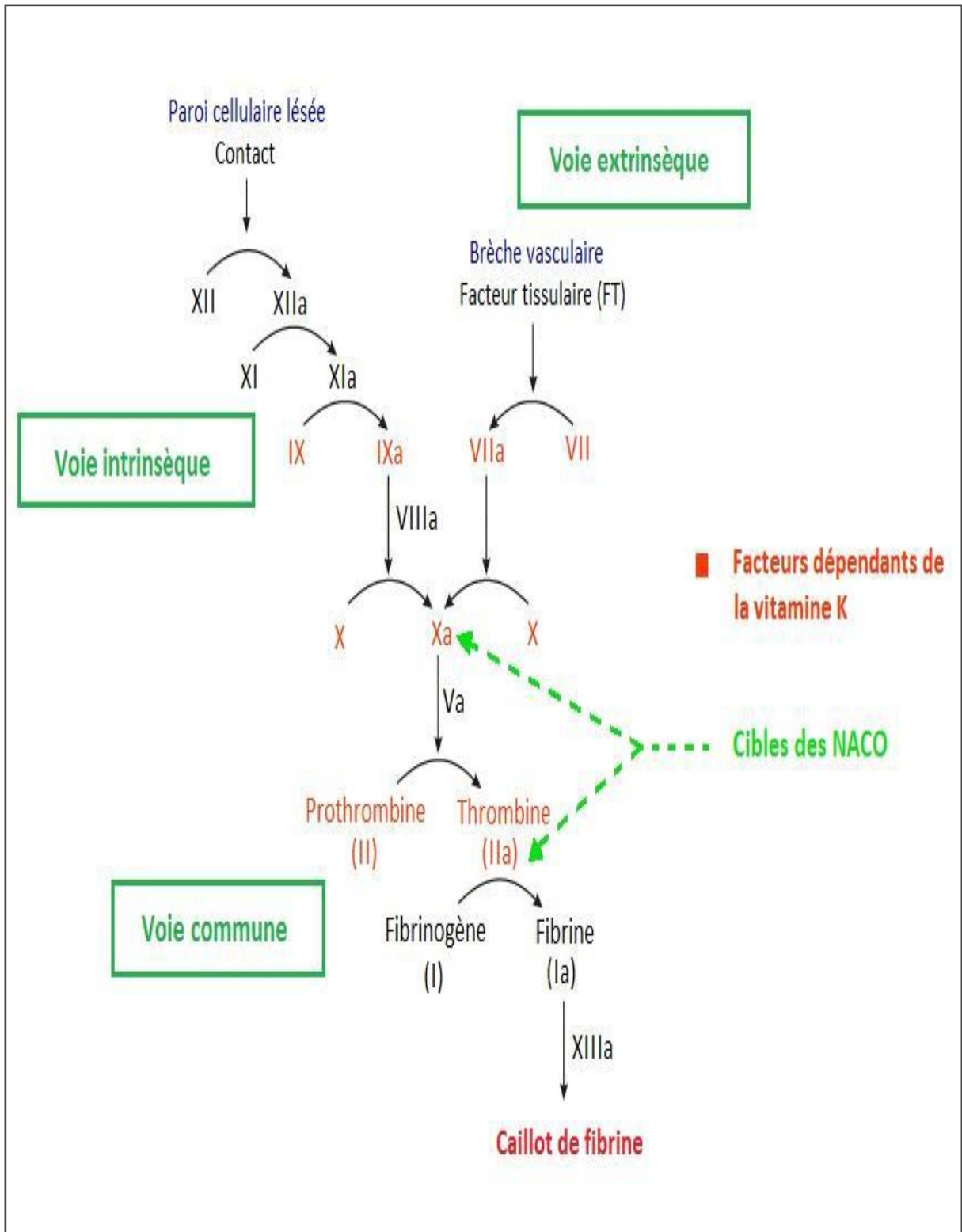


Figure 12: Mécanisme d'action des AOD (64)

3.2. Propriétés pharmacocinétiques des AOD :

Ils existent plusieurs molécules d'AOD dont le mécanisme d'action, les propriétés pharmacologique et pharmacocinétiques diffèrent d'une molécule à une autre. Ces propriétés sont résumées dans le tableau suivant. (Voir tableau 6)

INTRODUCTION

Tableau 6 : Propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs.(36)

DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	(non commercialisé)
Mécanisme d'action	Inhibiteur directe de la thrombine	Inhibiteur du Facteur Xa	Inhibiteur du Facteur Xa	Inhibiteur du Facteur Xa
Biodisponibilité	3–7%	Sans aliments: 66% Avec aliments: près de 100%	50%	62%
Pro-drogue	Oui	Non	Non	non
T1/2	12–17 h	Sujet jeune: 5–9 h Sujet âgé: 11–13 h	12 h	9–11 h
Elimination urinaire	80%	Environ 35%	Environ 27%	Environ 50%
Test de coagulation (INR /TCA)	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables	Non interprétables
Antidote	Après la FDA, c'est au tour des autorités européennes d'accorder une AMM à Praxbind® (idarucizumab), une molécule qui entraîne une réversion rapide et spécifique des effets anticoagulants de Pradaxa® (dabigatran). (65)	Non disponible à ce jour	Non disponible à ce jour	Non disponible à ce jour

INTRODUCTION

4. les Principales interactions médicamenteuses des AOD:(60)

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Elles se font avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants d'enzymes intervenant dans l'absorption, la sécrétion ou le métabolisme du médicament comme la P-glycoprotéine ou le cytochrome P450, 3A4.

Ces interactions ont pour effet soit de majorer le risque hémorragique soit de diminuer l'efficacité des AOD. Elles concernent des médicaments d'usage courant notamment en médecine générale et en cardiologie et qui, pour certains, sont disponibles en automédication.

4.1. Interactions médicamenteuses communes à tous les AOD: (66)

- Agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...),
- Aspirine : quelle que soit l'indication et la dose,
- Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole,
- Anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital,
- Antibactériens : rifampicine, clarithromycine,
- Millepertuis.

4.2. Interactions médicamenteuses du dabigatran :

Le tableau ci dessous résume les interactions médicamenteuses du dabigatran (Voir tableau 7)

INTRODUCTION

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses du dabigatran :(67)

Substance	Risque	Niveau d'interaction
Inhibiteurs P-gp : ciclosporine,tacrolimus, itraconazole, kétoconazole	↗ concentration plasmatique de dabigatran	contre indication
Inducteurs P-gp : anticonvulsivants carbamzépine,phénytoïne, rifampycine	↘ concentration plasmatique de dabigatran	association déconseille
Inhibiteurs P-gp amiodarone, quinidine,vérapamil	↗ concentration plasmatique de dabigatran	précaution d'emploi

4.1. Interactions médicamenteuses du rivaroxaban :

Le rivaroxaban interfère avec plusieurs molécules médicamenteuses, le tableau montre ces molécules avec le risque qui l'engendre. (Voir tableau 8)

Tableau 8 : Interactions médicamenteuses du rivaroxaban (68)

Substance	Risque	Niveau d'interaction
Inhibiteurs puissants CYT P 3A4 et de la P-gp : ritonavir, dérivés azolés et apparentés	↗ concentration plasmatique de rivaroxaban	Association déconseillée
inducteurs CYT P3A4, anticonvulsivants, carbamazépine, phénytoïne, rifampycine	↘ concentration plasmatique de rivaroxaban	A prendre en compte

5. Indications et posologies des AOD:

5.1. Indication des AOD :

5.1.1. Indications communes:

Les trois anticoagulants oraux commercialisés en France (rivaroxaban, apixaban et dabigatran) sont indiqués dans les cas suivants :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risques, c'est-à-dire ayant un score de CHA2DS2-VASc ≥ 1 . (69)

La Haute Autorité de Santé (HAS) précise néanmoins que les AVK restent les anticoagulants de référence dans la fibrillation atriale non valvulaire et que les AOD sont une alternative dont la prescription dans la FA non valvulaire est limitée aux cas suivants :

- Chez les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte,
- Ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, ceux qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

5.1.2. Indications spécifiques au rivaroxaban (Xarelto®) :

Le rivaroxaban est le seul des AOD à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et dans la prévention de leur récurrence chez l'adulte. Dans le cas du traitement des embolies pulmonaires, la population cible n'englobe que les patients adultes, ayant une EP non hémodynamiquement instable ou non susceptible de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire.

INTRODUCTION

Il est également le seul des AOD utilisable dans la prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques, en association avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine. (70)

5.2. Posologies des AOD :

Les posologies des AOD sont complexes, elles varient en fonction des molécules et des indications, mais également en fonction des facteurs de risque de saignement des patients traités. Ainsi l'âge avancé, l'insuffisance rénale, le faible poids corporel ou certaines interactions médicamenteuses entraînent la nécessité de réduire les posologies.

Tableau 9 : Posologies des AOD en l'absence de facteurs de risque de saignement.(71)

Indications	Posologie habituelle du dabigatran (Pradaxa®)	Posologie habituelle du rivaroxaban (Xarelto®)	Posologie habituelle de l'apixaban (Eliquis®)
Anticoagulation après chirurgie de hanche ou de genou	2 cps de 110 mg 1 fois/jour	1 cp de 10 mg 1 fois/jour	1 cps de 2,5mg 2 fois/jour
FA non valvulaire	1 cp de 150 mg 2 fois/jour	1 cp de 20 mg 1 fois/jour	2 cps de 2,5 mg 2 fois/jour
Traitement des TVP, EP et prévention des récurrences	-	1 cps de 15 mg 2 fois/jour pendant 3 semaines, puis 1 cp de 20 mg 1 fois/jour	-

5.3. Les facteurs limitant l'usage des AOD :

Trois facteurs limitent l'usage de ces nouveaux anticoagulants, souligne la HAS

La HAS rappelle :

INTRODUCTION

- qu'il n'existe pour l'instant aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation que ces anticoagulants non AVK induisent ;
- que l'action de ces anticoagulants oraux est très sensible à l'oubli d'une prise, en raison d'une demi-vie brève (plus courte que celle des AVK) ;
- qu'il n'existe à ce jour pas d'antidote en cas de surdosage.
- Si la clairance de la créatinine était initialement < 30 ml/mn, la fonction rénale doit être évaluée tous les 3 mois dans le cas d'un traitement par Eliquis® ou Xarelto® un traitement par Pradaxa® est contre-indiqué dans ce cas.
 - ✓ Le dabigatran est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 ml/mn.
 - ✓ Le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de ClCr < 15 ml/mn ; il doit être utilisé avec prudence si ClCr est comprise entre 15 et 29 ml/mn.(72)

5.4. Modalités du relais des AVK par un AOD :

Le passage d'un traitement AVK à un traitement par AOD peut être envisagé quand le patient présentant une fibrillation atriale non valvulaire n'est pas stabilisé sous AVK et le remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK est décidé lorsque: (73)

- INR < 2 pour l'apixaban et le dabigatran et INR < 3 pour le rivaroxaban : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;
- $2 \leq \text{INR} < 2,5$ (pour l'apixaban) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;
- INR $\geq 2,5$ (pour l'apixaban) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au dessous de 2.

INTRODUCTION

Tableau 10 : Modalités du relais des AVK par un AOD :(72)

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
INR<2 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai. 2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.	INR<3 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai.	INR<2 la première prise d'anticoagulant non AVK est possible sans délai. 2≤INR<2,5 la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.

5.5. Suivi d'un traitement par surveillance clinique AOD :

Elle repose principalement sur la recherche de signes de mauvaise tolérance (notamment dyspepsie, diarrhée, nausée) et sur la recherche de signes cliniques d'hémorragie extériorisée ou non, en particulier chez les sujets à risque (âge > 75 ans, insuffisant rénal, poids <50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

➤ Surveillance biologique :

L'utilisation des AOD ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante, il n'existe d'ailleurs pas de test biologique de routine validé ce jour.

Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :

- situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
- nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
- risque hémorragique élevé,
- suspicion de surdosage. (74)

INTRODUCTION

Les recommandations de la HAS concernant le suivi biologique d'un traitement par AOD sont les suivantes :

- Avant la mise en route du traitement : évaluer la fonction rénale, la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent: évaluer la fonction rénale, la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- La fonction rénale sera surveillée de manière plus rapprochée chez les patients à risque : tous les 6 mois chez les sujets de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg ou dont la clairance initiale était comprise entre 30 et 60 ml/min, tous les 3 mois si la clairance initiale était inférieure à 30 ml/min.

6. Les effets secondaires :

Ils sont complexes d'utilisation car :

Ils représentent une classe non homogène de molécules en termes de caractéristiques pharmacodynamiques (le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine tandis que le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs du facteur X activé) et pharmacocinétiques.

Comme tout anticoagulant, leur utilisation est associée à un risque hémorragique ;

Il existe un risque potentiel d'utilisation inappropriée de ces médicaments en raison :

1. de la nouveauté de la pratique,
2. des recommandations posologiques différentes en fonction des indications et des facteurs de risque hémorragique à prendre en compte (âge, fonction rénale qui doit être systématiquement évaluée avant la mise en route du traitement et pendant son suivi, poids, co-médications, etc.),
3. de l'évolution régulière des indications et de l'information sur ces produits,
4. de l'absence de recommandations robustes validées concernant :

La mesure de l'activité anticoagulante des AOD est nécessaire dans certaines situations (surdosage/ surexposition, chirurgie/acte invasif urgents à risque hémorragique, etc.). Des

INTRODUCTION

tests biologiques spécifiques existent mais ne sont pas encore disponibles en pratique courante de plus, il n'existe pas de recommandation claire quant à leur interprétation,

La prise en charge des saignements graves survenant chez les patients recevant un AOD, en absence d'antidote spécifique ou de protocole d'antagonisation validé permettant la neutralisation rapide de l'effet anticoagulant.(75)

Il y a plusieurs effets secondaires liés aux AOD :

6.1. Hémorragie :

Globalement, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et la warfarine. Cependant, il a été observé que les AOD étaient associés à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine, et des taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevés que ce même comparateur.(76)

6.2. Effets gastro-intestinaux :

Les nausées ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

Les diarrhées et les douleurs abdominales ont été fréquemment rapportées avec le dabigatran. De plus, des cas d'ulcère de l'œsophage associé à une mauvaise administration du produit (ouverture des gélules, administration avec une faible quantité d'eau) ont été rapportés avec le dabigatran.

6.3. Effets hépatiques :

Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, avec des fréquences différentes, respectivement fréquentes, rares et peu fréquentes. Quelques cas d'hépatites ont été rapportés avec le rivaroxaban.

6.4. Thrombopénie :

Les cas de thrombopénies ont été peu fréquemment rapportés avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban.

INTRODUCTION

Des cas de prurit/éruption cutanée ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban. De rares cas d'angio-œdèmes et des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec le dabigatran.

Quelques cas d'hypersensibilité, vascularite, ainsi que des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été rapportés.

6.5. Insuffisance rénale

Des cas d'insuffisance rénale ont été peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban et avec le dabigatran mais le lien de causalité entre la prise d'AOD et la survenue de ces atteintes ne peut être établi à l'heure actuelle.

6.6. Absence d'antidote

À l'heure actuelle, il n'existe pas d'antidote des AOD commercialisé, mais leur développement est en cours.(77)

PARTIE PRATIQUE

***CHAPITRE 1 : MATÉRIELS ET
MÉTHODES***

MATERIELS ET METHODES

1. Intérêt et objectifs de l'étude :

1.1. Intérêt de l'étude :

Les médicaments anticoagulants sont des molécules indispensables pour le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques.

Les médicaments anti vitamine K (AVK), les héparines non fractionnées et les héparines de bas poids moléculaires sont devenus les traitements de références et sont prescrits depuis plusieurs dizaines d'années. Cependant, ces médicaments présentent certains inconvénients, notamment la nécessité d'une surveillance biologique. De plus, les AVK sont associés à un risque iatrogénique élevé en raison des accidents hémorragiques qu'ils peuvent générer.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules se sont développées en France, appelées « nouveaux anticoagulants oraux » (AOD). Le suivi biologique régulier n'est plus nécessaire, du fait de leur mode d'action et de leur cinétique. Ils ont également moins d'interactions médicamenteuses que les AVK, rendant leur utilisation moins contraignante.

Comme les AOD sont récemment introduits sur le marché mondial des médicaments ainsi que le marché Algérien, nous avons encore peu de recul sur les AOD, les indications et les recommandations évoluent fréquemment dans ce domaine. Il est donc important de cerner les enjeux de ces traitements, et d'en connaître parfaitement les risques pour pouvoir assurer une dispensation sécurisée aux patients concernés.

Si la connaissance du traitement par les patients est importante pour l'observance et la bonne conduction de celui-ci, celle du pharmacien est primordiale pour assurer la validation d'ordonnance et sécuriser au maximum la dispensation (avenir).

Nous avons pris l'initiative de comparer, d'évaluer et d'assurer les recommandations de bon usage selon l'AFSSAPS dans le service de cardiologie du CHU Tlemcen.

Dans cette étude, nous aborderons, dans un premier temps, les caractéristiques générales de la population d'étude avec ces antécédents et facteurs de risque, puis nous étudierons ces nouvelles molécules anticoagulantes orales ainsi que leur efficacité et effets indésirables dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire par rapport aux anti-Vitamines K, molécules de référence. Enfin, nous évaluerons si, dans les situations pratiques quotidiennes, ces nouveaux anticoagulants oraux représentent une réelle avancée dans la prise en charge de la FANV grâce notamment, à une étude menée dans le service

MATERIELS ET METHODES

de cardiologie du CHU de Tlemcen. Notre question est : l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux directs va-t-il supplanter les AVK ?

1.2. Objectifs :

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité des nouveaux AOD chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque c'est-à-dire ayant un score de CHADSVASK ≥ 1 .

Objectifs secondaires :

- Déterminer l'épidémiologie et les facteurs de risque associés à la survenue de la fibrillation atriale.
- Comparer la survenue des complications et la tolérance chez 160 patients atteints d'une FANV regroupés en 2 sous groupes (80 sous AVK et 80 sous AOD).
- Apprécier la place actuelle des AOD dans la stratégie thérapeutique de la FANV.

2. Patients et méthodes:

2.1. Schéma général de l'étude :

✓ Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective évaluative comparative à l'échelle régionale.

✓ Lieu de l'étude :

Service de cardiologie, centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

✓ La population :

Les patients atteints d'une FANV regroupés préalablement en deux groupes :

Groupe 1 : patients traités par AVK .

Groupe 2 : patients traités par les AOD.

MATERIELS ET METHODES

✓ Critères d'inclusion :

On été inclus tous les patients âgés de 20 à 90 ans ayant une FANV pour les deux populations.

Les patients ayant une clairance de la créatinine >30ml/mn, pour la population 2.

✓ Critères d'exclusion :

On été exclus les patients ayant une fibrillation atriale valvulaire.

2.2. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation à l'aide d'une fiche d'enquête (voir annexe 1) comportant deux volets :

- Identification de malade (nom, prénom, âge, sexe)
- Les questions relatives à notre sujet d'étude (ATCD, pathologie associé, évolution, paramètre biologique, etc.)

2.3. L'analyse statistique :

La saisie et l'analyse statistique des données ont été effectuées par le logiciel statistique SPss17. Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyens pour les variables quantitatives. Les proportions ont été comparées à l'aide du test de Khi deux. Le seuil de significativité des donnés était $\alpha = 5\%$.

CHAPITRE 2 : RÉSULTATS

RESULTATS

1. Description de la population d'étude :

En terme de période de recrutement (2013-2014-2015), **160** patients ont été inclus dans l'étude, 80 étaient traités par AVK = TRT1 et 80 par AOD=TRT2 recrutés de la fin 2014 et durant toute l'année 2015.

✚ Population 1 :

Comprenait 80 patients sous TRAITEMENT 1 = AVK dont la posologie était adaptée selon l'INR.

✚ Population 2:

Comprenait 80 patients sous traitement 2= AOD type Rivaroxaban, dont la clairance rénale est > 30 ml / mn.

2. Analyse descriptive de la population 1 :

✚ Répartition de population 1 selon le sexe :

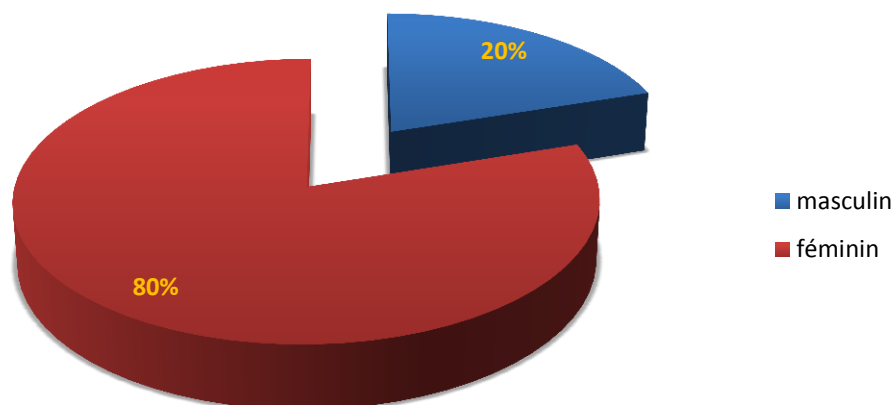


Figure 13: répartition de la population 1 selon le sexe.

Dans la population, 80% des patients étaient des femmes avec un *sex ratio* = 0,25 (cf. figure).

RESULTATS

✚ Répartition selon l'âge :

Tableau 13 : La répartition d'âge.

	N	minimum	Maximum	Moyen
Age	80	39	82	61.61

Selon le tableau 13, l'âge moyen de la population 1 est de $61,61 \pm 1,07$

✚ Répartition de la population 1 selon l'existence ou non de facteurs de risque thrombo-emboliques :

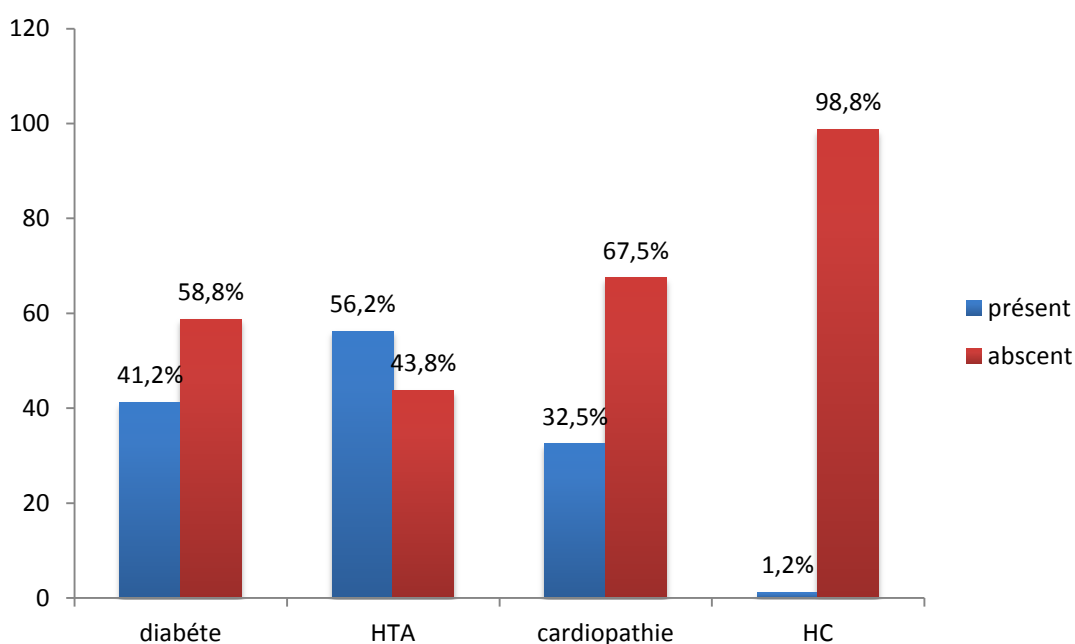


Figure 14: la répartition de la population 1 selon l'existence ou non des facteurs de risque.

Presque la moitié de la population 1 est diabétique **41,2%** ; **56,2 %** des patients sont hypertendus.

La cardiopathie est présente chez presque un tiers **32,5%** des cas et l'hérédité coronaire (HC) chez **1.3%** des patients (une personne seulement (voir figure 14)

RESULTATS

✚ Répartition de la population 1 selon la dyslipidémie (facteur de risque en plus d'accident vasculaire) :

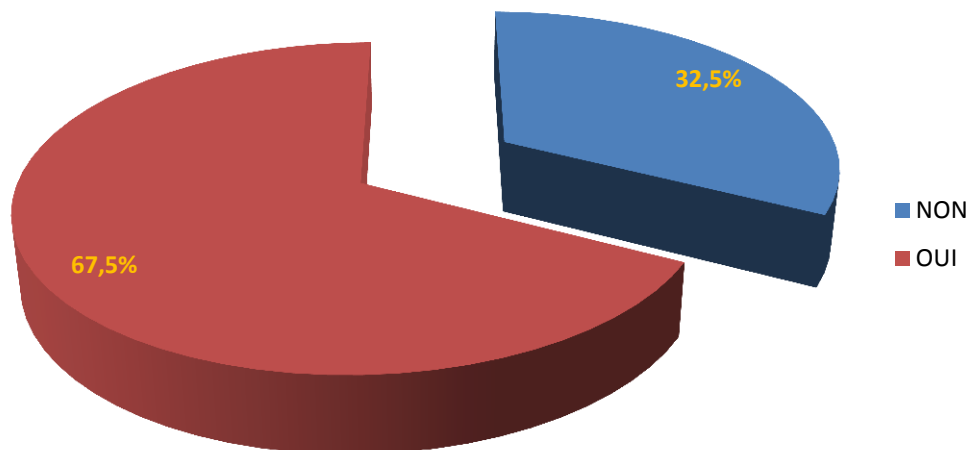


Figure 15: La fréquence de la dyslipidémie dans la population 1.

Dans la figure 15, la dyslipidémie (facteur de risque en plus d'accident vasculaire) a été retrouvée chez **32,5%** des patients.

✚ Répartition de la population 1 selon les complications hémorragiques :

Les complications hémorragiques étaient soit précoces, et retrouvées dans les autres motifs de ré hospitalisations (pour les complications majeures) soit racontées par les patients lors des premiers contrôles après introduction du traitement.

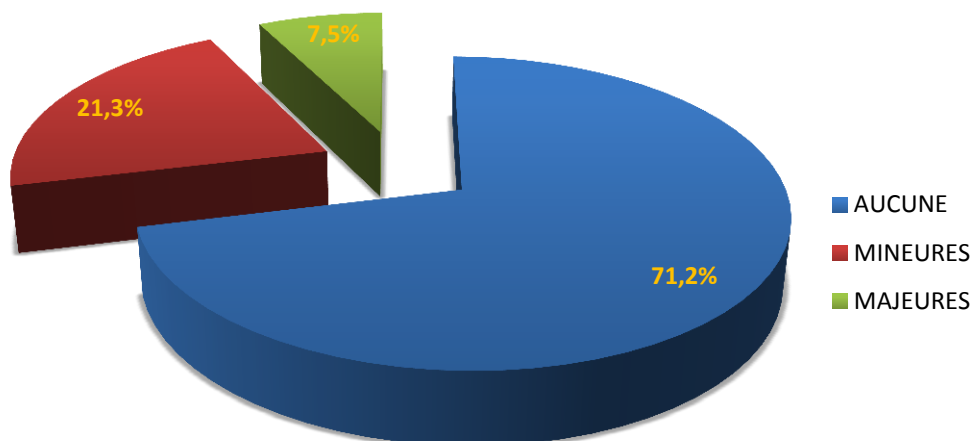


Figure 16: la fréquence des complications observées chez la population 1 selon la gravité.

RESULTATS

La figure 16 énonce que **71,2%** des patients ne montrent aucune complication, **21,3%** des patients génèrent des complications mineures (épistaxis, ecchymoses.....).

Alors que **7,5%** souffrent de complications majeures représentées en premier par les AVC hémorragiques et les hémorragies digestives.

✚ Répartition de la population 1 selon la tolérance :

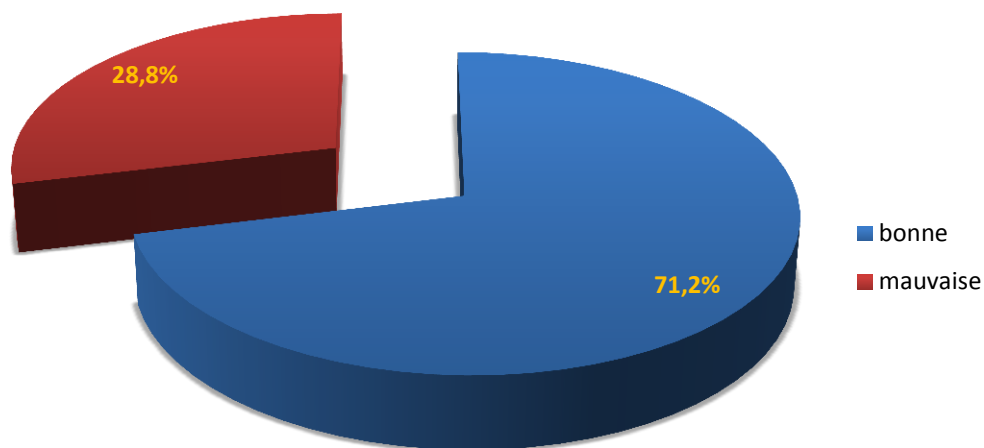


Figure 17: la fréquence de la bonne et la mauvaise tolérance dans la population 1.

Selon la figure 17, **71,2%** des patients ont bien toléré le traitement AVK tandis que, **28,8%** avaient une mauvaise tolérance dominée essentiellement par des troubles digestifs.

RESULTATS

✚ Répartition de la population 1 selon le score de CHADS2VASc2 :

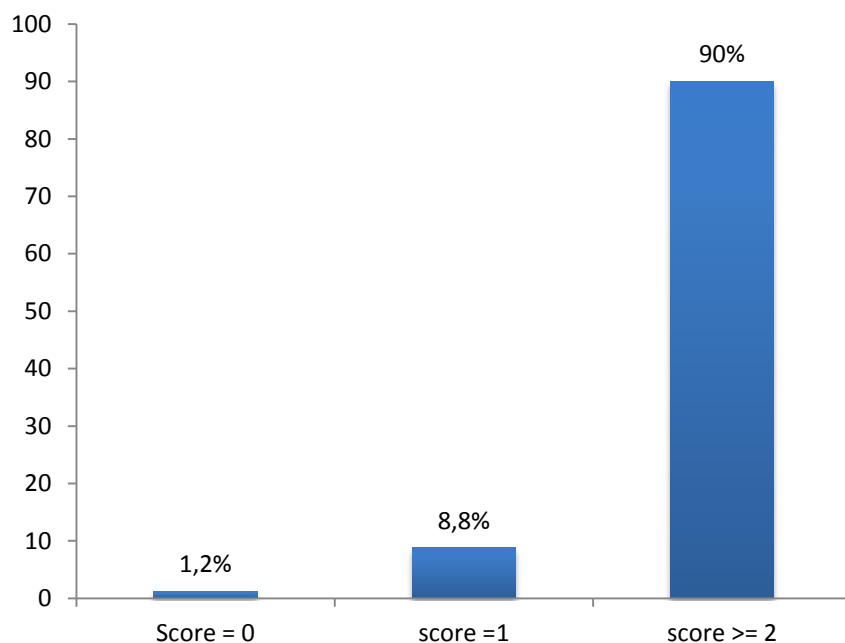


Figure 18: le score de CHADs2VASc2 de la population 1.

La figure 18 montre que **90%** de la population 1 avait un score ≥ 2 .

✚ Répartition de la population 1 selon les ATCD, d'AVC et d'AOMI :

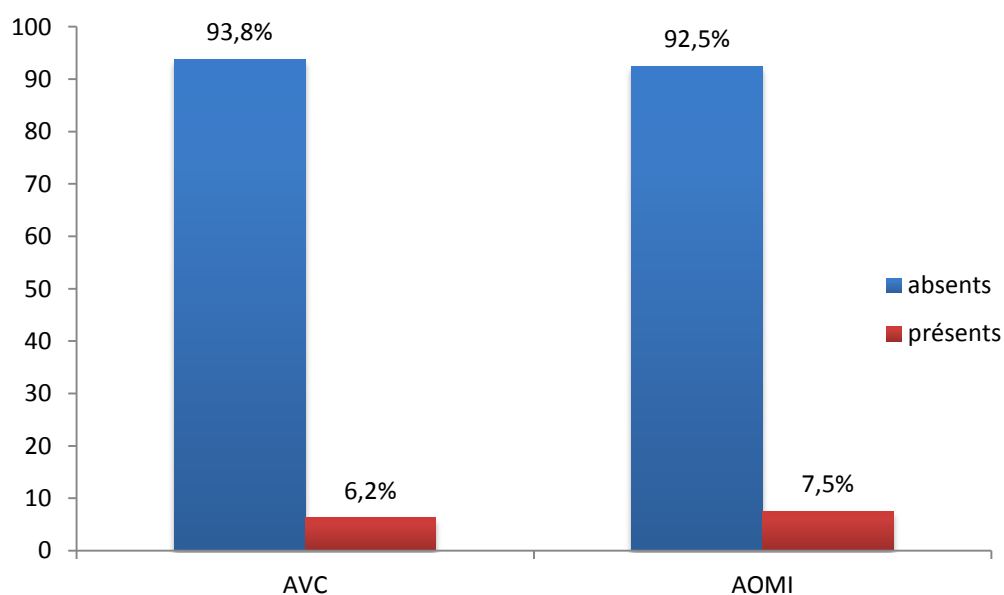


Figure 19: la fréquence des patients ayant un ATCD d'AVC et d'AOMI chez la population 1.

RESULTATS

Dans la population 1 (selon la figure 19), **6,2 %** des patients avaient un ATCD d' AVC ischémique soit un total de 5 personnes sur 80 et **7,5%** avaient une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

3. Analyse descriptive de population2 :

✚ Répartition de la population 2 selon le sexe :

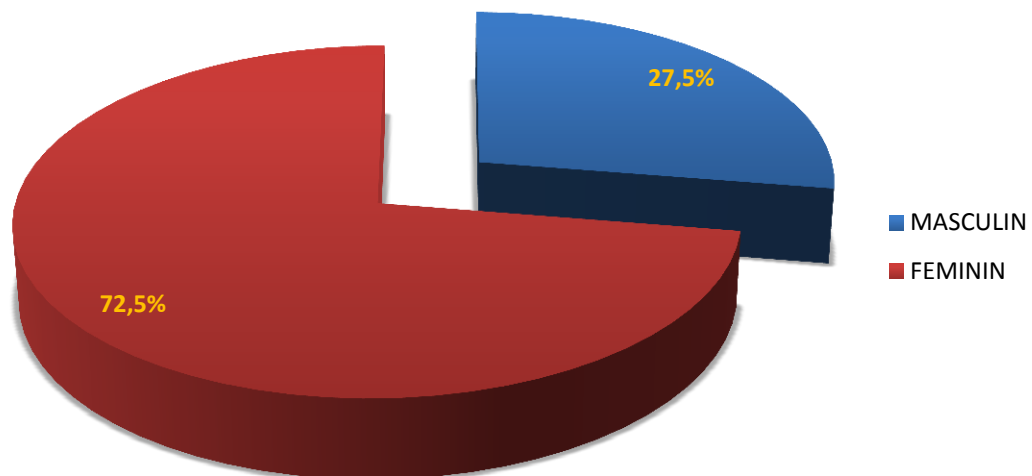


Figure 20: répartition de la population 2 selon le sexe.

La figure 20 montre que la plus part des patients de la population 2 sont des femmes avec un *sex ratio* = 0,37.

RESULTATS

✚ Répartition de la population 2 selon l'âge :

Tableau 14 : Répartition de la population selon l'âge.

	n	minimum	maximum	Moyen
Age	80	33	83	61,45

L'âge moyen de la population 2 est de $61,45 \pm 1,05$ comme il le représente le tableau 14.

✚ Répartition selon l'existence ou non de facteurs de risque thromboemboliques :

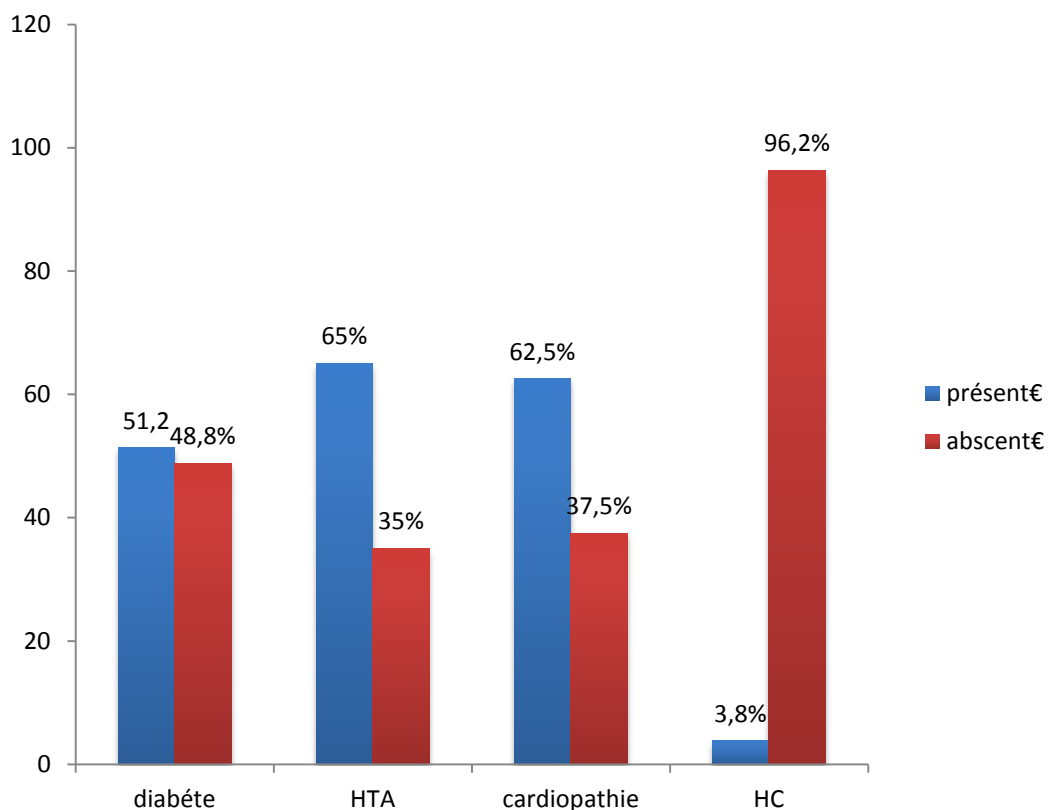


Figure 21: répartition du diabète, hypertension, cardiopathie et HC dans la population 2.

La moitié de la population 2 est diabétique 51,2% et 65 % des patients sont hypertendus. La cardiopathie occupe 62,5 % des cas et 3,8 % des patients avaient une hérédité coronaire (3 personnes).

RESULTATS

✚ Répartition de la population 2 selon la dyslipidémie

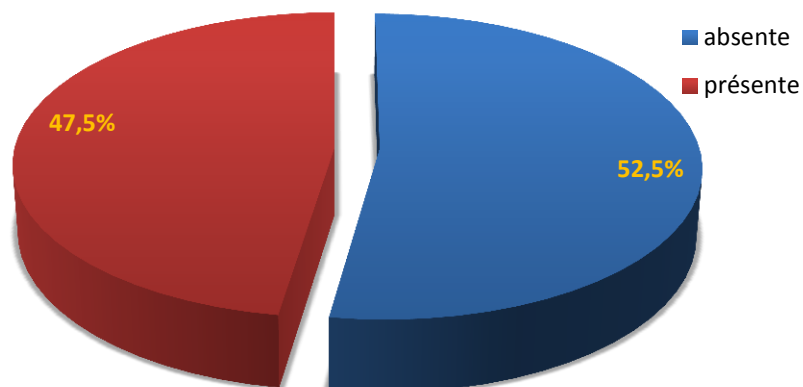


Figure 22: La fréquence de la dyslipidémie dans la population 2.

Les patients de la population 2 présentaient une anomalie lipidique (facteur de risque en plus d'accident vasculaire) dans **47,5%** des cas selon la figure 22.

✚ Répartition de population 2 selon les complications :

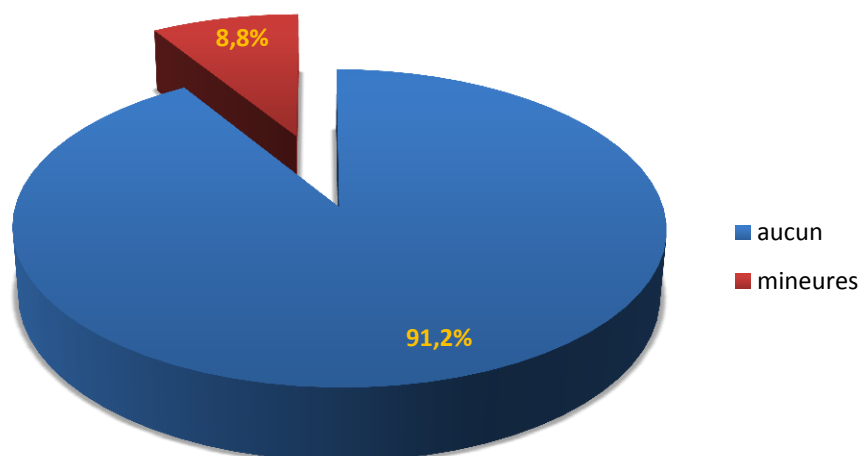


Figure 23: la fréquence et la gravité des complications observées chez la population 2.

RESULTATS

Pour les complications mineures (épistaxis, ecchymoses...), **91,2 %** des patients n'ont eu aucune complication et seulement **8,8%** de complication majeure n'a été recensé selon la figure 23.

✚ Répartition de population 2 selon la tolérance :

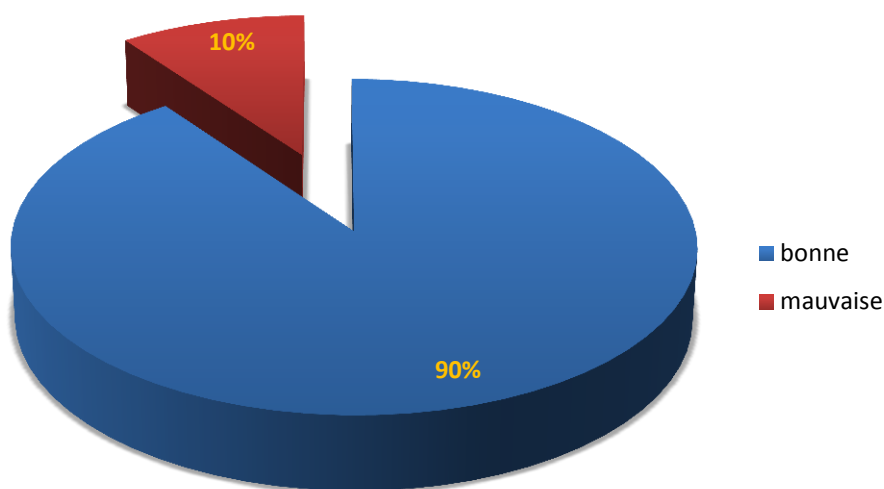


Figure 24: la fréquence de la bonne et de la mauvaise tolérance dans la population 2.

La figure 24 montre que la majorité des patients ont toléré le traitement AOD (**90%**) et seulement **10%** ont eu des signes de mauvaise tolérance.

RESULTATS

✚ Répartition de la population 2 selon les ATCD d'AVC ischémique et d'AOMI :

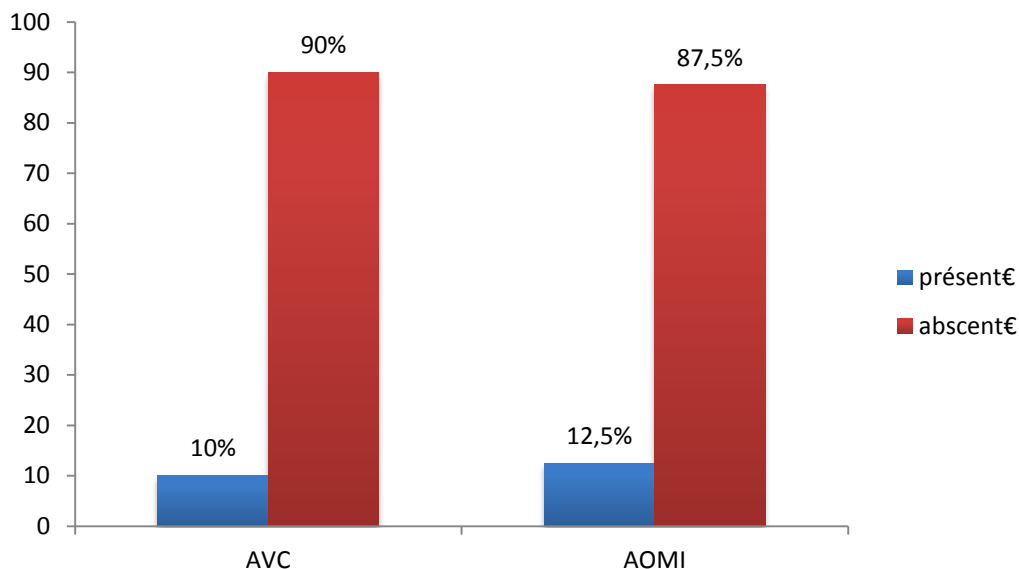


Figure 25 : fréquence des patients ayant eu un ATCD d'AVC et d'AOMI chez la population 2.

Dans la population 2 (selon la figure 25), **10 %** des patients avaient un ATCD d'AVC ischémiques au total 8 personnes sur 80 et **12,5%** avaient une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

✚ Répartition de population 2 selon le score de CHADs2VASc2 :

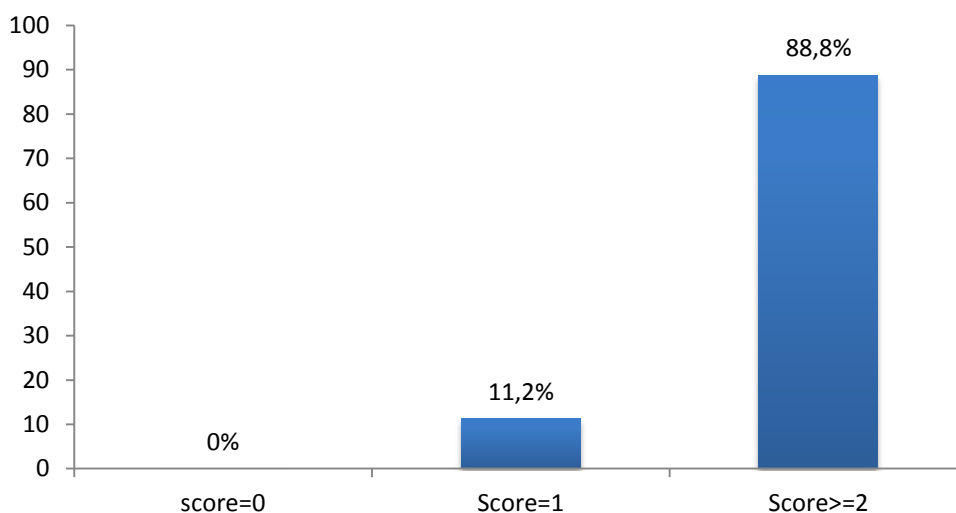


Figure 26 : Le score de CHADs2VASc2 de la population 2.

La figure montre que **88,8%** de la population 2 avait un score ≥ 2 .

RESULTATS

4. Analyse comparative des deux populations :

✚ Comparaison des deux populations selon le sexe :

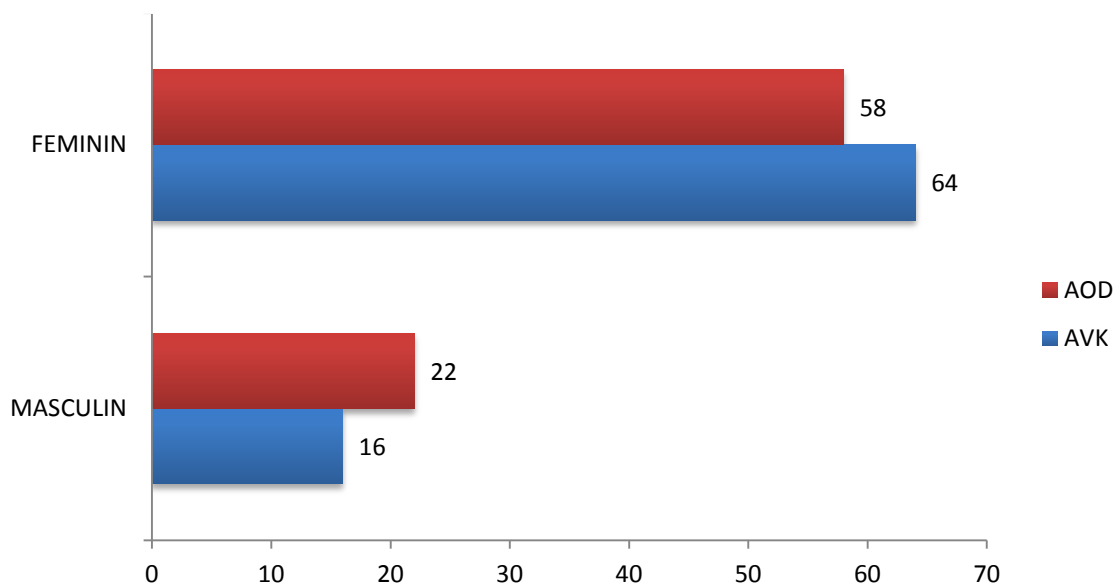


Figure 27: la répartition selon le sexe dans les deux populations.

On remarque une féminisation des deux populations (cf figure 27).

✚ Comparaison dans les deux populations selon les tranches d'âge :

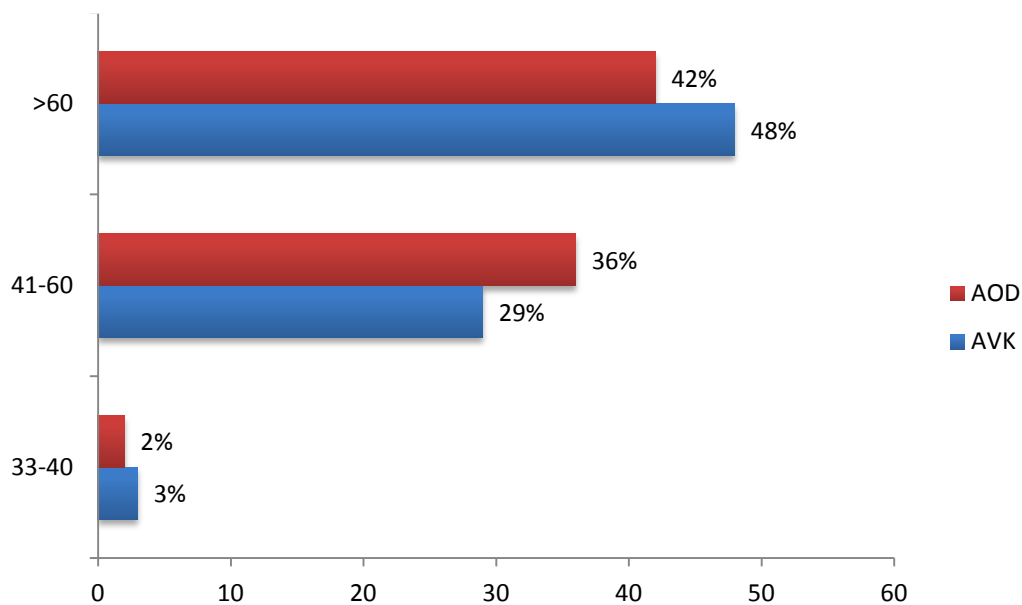


Figure 28: la fréquence des tranches d'âge dans les deux populations.

RESULTATS

La figure 28 énonce la répartition selon les tranches d'âge est parallèle pour les deux populations avec une nette prédominance des patients de plus de **60 ans** et une faible représentativité de la tranche entre **33-40 ans** dans les deux populations.

✚ Comparaison selon l'existence ou non des facteurs de risque thromboemboliques dans les deux populations:

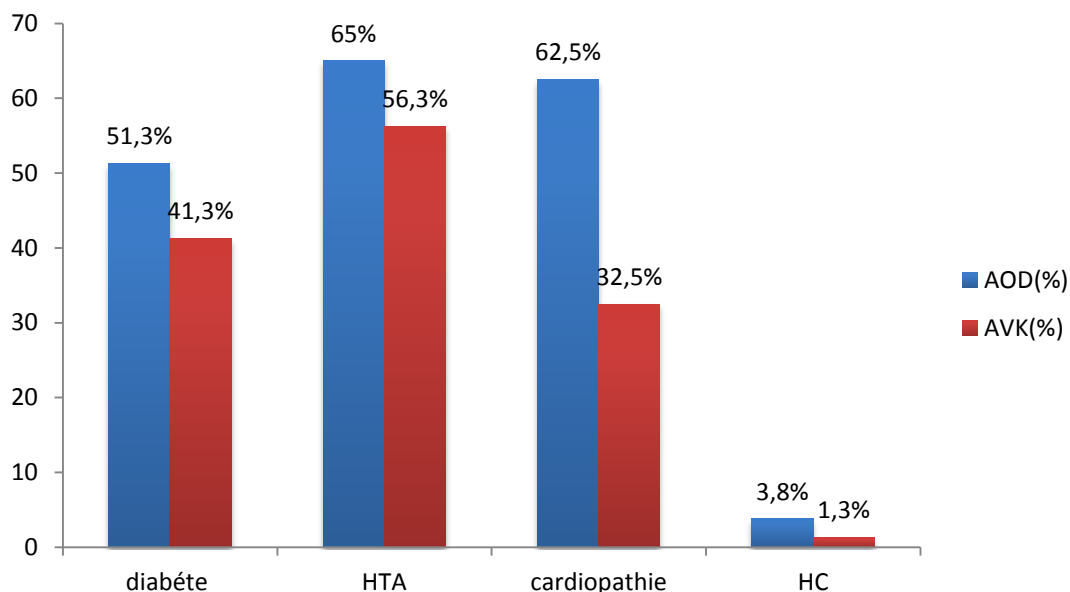


Figure 29: la fréquence des facteurs de risque dans les deux populations.

Une légère prédominance du diabète, de l'HTA, de l'hérédité coronarienne et de la cardiopathie dans la population sous AOD par rapport à celle sous AVK.

✚ Les fréquences des différents types de fibrillation atriale non valvulaire dans les deux populations :

Tableau 15 : Les différents types de la FA non valvulaire.

	Paroxystique	Persistante	Permanente	
AVK	58%	9%	13%	80
AOD	65%	6%	9%	80

RESULTATS

Dans le tableau 15, la FANV paroxystique est la plus fréquente, puis FANV permanente et FANV la persistante.

✚ Comparaison des deux populations selon la dyslipidémie :

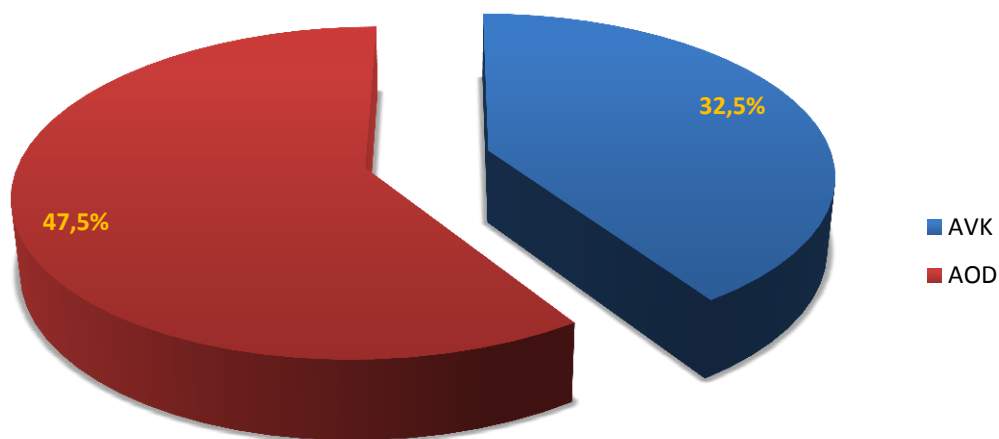


Figure 30: la fréquence de la dyslipidémie dans les deux populations

La population 2 présente une fréquence de **47,5%** de dyslipidémie par rapport à la population 1 qui présente **32,5 %**.

✚ Comparaison selon les ATCD d'AVC et d'AOMI :

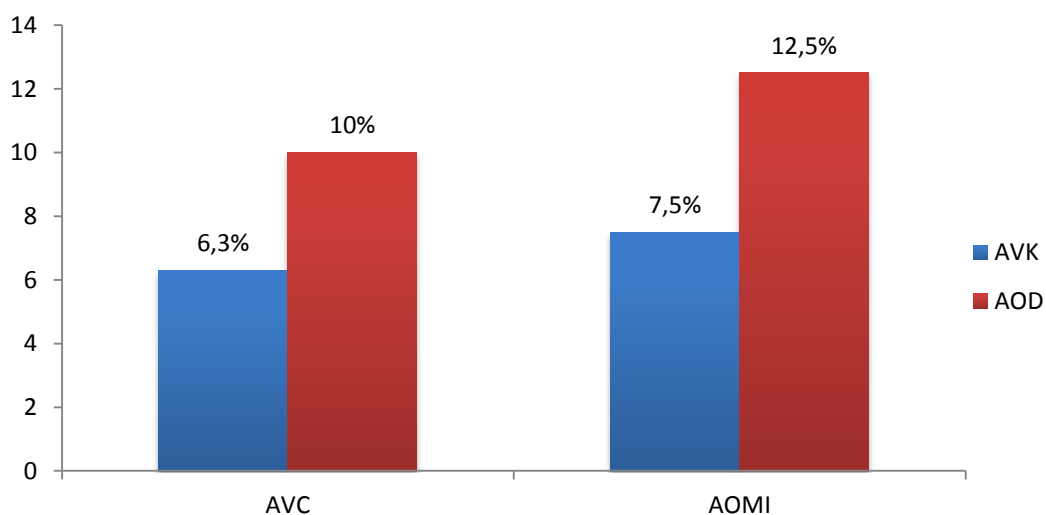


Figure 31 : la fréquence des patients ayant un ATCD d'AVC et d'AOMI dans les 2 populations.

RESULTATS

Les patients qui ont un ATCD d'AVC et d'AOMI sont plus répondeurs dans le groupe sous AOD que ceux dans le groupe sous AVK (10% ATCD d'AVC vs 6,3% ; 12,5% ATCD d'AOMI vs 7,5%).

✚ Comparaison des deux populations selon la tolérance :

Tableau 16 : Comparaison de tolérance des deux traitements.

		AVK	AOD	P	Odds Ratio (IC=95%)
Tolérance (bonne)	(n)	57	72	0,002	0,27 [0,11-0,66]
	(%)	71,25%	90		

IC : intervalle de confiance.

P : précision

Le tableau 16 montre que les patients ont mieux toléré le traitement AOD que le traitement AVK.

✚ Comparaison des deux populations selon les complications :

Tableau 17 : Comparaison des complications des deux traitements.

		AVK	AOD	P
COMPLICATIONS	AUCUNE(%)	4,3	2,4	0,002
	MINEURES(%)	2,5	4,4	0,001
	MAJEURES(%)	3,5	1,8	0,001

P : précision

Le traitement AOD a généré plus de complications mineures ($p=0,001$), tandis que, les complications majeures (AVC hémorragiques et hémorragies digestives) ont été associées au traitement AVK ($p=0,001$).

RESULTATS

✚ **Progression de la prescription des AOD de 2014 à 2015 dans CHU Tlemcen:**

Tableau 18 : Progression de prescription des AOD.

Jusqu'à 2014

100% des FANV traités par les AVK

Fin 2014 au 6 premiers mois du 2015

80% des FANV \Rightarrow sous AVK

20% des FANV \Rightarrow sous AOD

Les 6 derniers mois du 2015

63% des FANV \Rightarrow sous AVK

37% des FANV \Rightarrow sous AOD

Comme le montre le tableau 18, La prescription des AOD a progressé très nettement dès leur arrivés au service de la cardiologie CHU de Tlemcen

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

DISCUSSION

1. Biais et limites :

a) Biais et limite de l'étude :

Une étude prospective n'a pas été réalisée afin de garantir un effectif suffisant, aussi, le fait de ne pas avoir vu les malades afin de pouvoir apprécier l'amélioration ou non de leur état dans le temps était une limite de notre étude se qui explique certaine biais d'informations.

Nous n'avons pas pu avoir toutes les données médicales concernant les patients du fait de la limite de notre base de données en l'occurrence l'absence d'information médicale (motif de consultation etc.)

Cette étude a fourni une évaluation de l'efficacité du traitement AOD. Elle est probablement sous estimée vu que ce travail était limité au CHU, nous n'avons pas pu avoir accès aux patients hospitalisés dans les cliniques privées ou suivis dans des cabinets privés car la quantité du traitement AOD est destinée seulement aux hôpitaux, il n'est pas encore disponible dans les officines, ce qui induit des biais de sélection de la population dans notre étude.

Les AOD sont tous à divers degrés éliminés par le rein, une altération de la fonction rénale augmente leur taux plasmatique et le risque hémorragique et les trois AOD ont un métabolisme hépatique avec un risque d'accumulation du produit en cas d'insuffisance hépatique selon les cas (cytolyse, coagulopathie, stade IH) ainsi tous les patients ont bénéficié d'une surveillance biologique en se focalisant seulement sur la fonction rénale (bilan hépatique et dosage d'hémoglobine n'ont pas été faits).

Sur le plan des résultats et compte tenu des différences concernant la méthodologie utilisée, la comparaison était difficile avec les études internationales, puisque la plus part utilisant des méthodes prospectives sur un nombre de patients très élevés ce qui induit un biais. (78)

DISCUSSION

b) Biais et limite de l'échantillon :

L'existence d'un biais de sélection du fait de l'absence de concordance parfaite entre les données sociodémographiques des deux échantillons.

L'insuffisance de notre échantillon (160 patients) constitue un biais.

Ainsi, Les échantillons ne sont pas strictement égaux : on note plus de patients diabétiques, hypertendus, avec des cardiopathies et hérédité coronaire dans la population 2 que dans la population 1 (bien que il n'existe pas de différence statistique). Ces paramètres vont balancer d'une façon directe le score de CHAD₂sVAsC₂.

Les forces de l'étude :

Notre étude présente un intérêt car c'est la première étude sur les AOD dans le service de cardiologie du CHU de Tlemcen. Le recrutement des patients dès le début de la délivrance des AOD aux CHU, la fin 2014 c'est-à-dire leur première utilisation en pratique courante.

Les données obtenues, sans recours à un questionnaire nécessitant un travail de mémoire des patients ou des professionnels de santé, sont objectives et ont permis d'éviter les biais de déclaration ou de mémorisation.

Notre populations est comparable par rapport à tout les facteurs, la seule différence est le traitement.

2. Interprétation et discussion:

✓ Le sexe :

On discute la représentativité en terme de sexe des 160 patients. Les échantillons que nous avons pu analyser comportaient 80% de femmes pour le groupe AVK (SR=0,25) et 72.5% de femmes pour le groupe AOD (SR=0,37). La féminisation de la population revenue à l'altitude du sexe comme un facteur de risque thromboembolique. En effet, les risques de complications cardiovasculaires associées à la fibrillation auriculaire sont plus importants chez les femmes que chez les hommes.

DISCUSSION

Quelques travaux laissent par ailleurs penser que les hommes et les femmes ne seraient pas égaux en termes de complications face à cette affection. Une vaste étude de population réalisée au Danemark vient confirmer cette hypothèse.(79) Ce travail a été réalisé dans le cadre de la Copenhagen City Heart Study débutée en 1976. L'analyse a porté sur les données obtenues à partir d'une population de 16 314 femmes et 12 996 hommes qui étaient âgés de 40 à 79 ans à l'inclusion.

✓ L'âge :

Après prise en compte de l'âge, les femmes qui présentaient une fibrillation auriculaire avaient un risque beaucoup plus élevé d'AVC que celles qui n'en souffraient pas (HR = 9,1 ; IC à 95% = 5,8-14,2). En comparaison, chez les hommes ce risque n'était que doublé. Une analyse multi-variée montre que les effets de la fibrillation auriculaire sur le risque d'AVC étaient 4,6 fois plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Aucune interaction entre les autres facteurs de risque et la fibrillation n'a pu être observée.

Au cours de cette étude, 1122 décès d'origine cardiovasculaire ont été enregistrés, parmi lesquels 63 concernaient des sujets qui étaient en fibrillation. Après prise en compte des principaux facteurs, la fibrillation auriculaire apparaissait comme un facteur de risque de décès cardiovasculaire environ 2 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes (HR = 4,4; IC à 95% = 2,9-6,5 pour les femmes et HR = 2,2; IC à 95% = 1,6-3,1 pour les hommes) (79).

La distribution par tranche d'âge était relativement superposable entre les 2 échantillons, il existait une plus faible représentation de la tranche des 33-40 ans et une représentation respectable de la tranche 41-60 ans ; une forte représentation des plus de 60 ans néanmoins une absence des moins de 33 ans.

L'âge moyen des individus de la base de données était presque similaire entre les deux groupes traités ($61,61 \pm 9,636$ pour le groupe sous AVK) et ($61,45 \pm 9,725$ pour le groupe sous AOD).

La prévalence de la fibrillation atriale augmente avec l'âge (Voir figure 33), et approximativement 60 % des patients ayant de la fibrillation atriale sont âgés de 65 à 85 ans (80). Dans la population générale de plus de 60 ans, la prévalence de la fibrillation

DISCUSSION

atriale est estimée à 1 % (81). Cependant, une méta-analyse, réalisée à partir de 4 enquêtes de population aux Etats-Unis (82), en Australie et en Europe, montre que la prévalence de la fibrillation atriale double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans, atteignant environ 10 % chez des sujets de 80 ans ou plus (80).

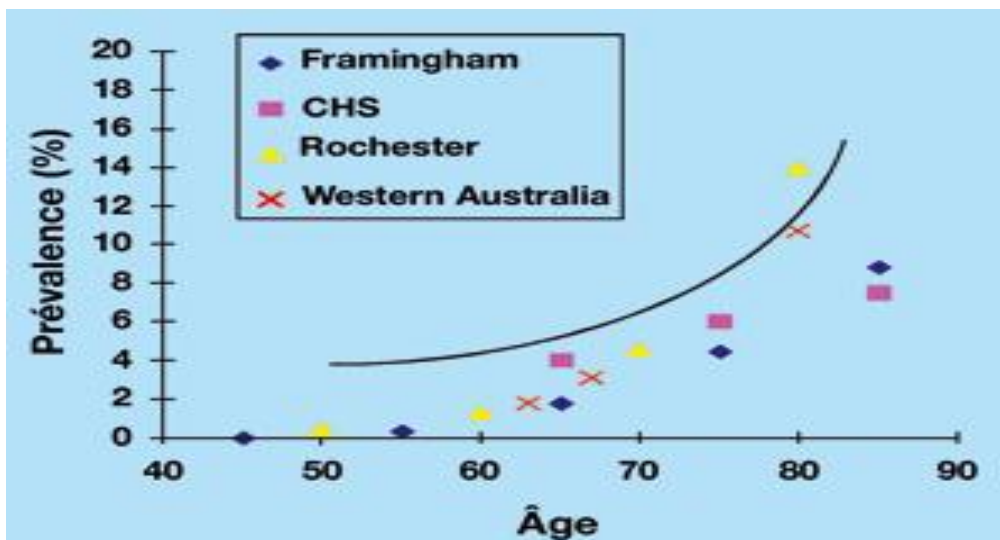


Figure 1: Augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale en fonction de l'âge dans les grandes cohortes internationales (USA, Australie, Europe). (80).

Une légère prédominance du diabète, HTA, HC dans la population 2 (groupe sous AOD) que celle dans la population 1 (groupe sous AVK).

✓ *Le diabète :*

(51,3% chez les AOD ; 41,3% chez les AVK) on explique ces pourcentages selon l'OMS par l'augmentation rapide de la prévalence du diabète dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 (83).

Le risque de fibrillation auriculaire est augmentée chez les patients diabétiques de 40 % d'après une méta-analyse de 7 études prospectives et 4 études cas-témoin portant sur plus de 100 000 patients au total, mais cette estimation est probablement surestimée et diminue de moitié après correction des facteurs de risque notamment l'IMC et les antécédents cardiaques (84). Les mêmes auteurs, au sein d'une cohorte prospective (ARIC study) de 13 025 sujets chez qui un dépistage du diabète et de la FA était réalisé,

DISCUSSION

mesurent une augmentation de risque de FA chez les sujets diabétique (HR : 1,35 IC 95 % 1,14-1,60). L'excès de risque est moindre après exclusion des sujets porteurs d'une cardiopathie (HR : 1,27 IC 95 % 1,06-1,52) (85).

✓ *HTA* :

(65% chez les AOD ; 56,3% chez les AVK) ce pourcentage s'explique par le fait que l'hypertension artérielle (HTA) est un problème croissant de santé publique. Sa prévalence est en augmentation à cause du vieillissement des populations et les changements dans le mode de vie et les usages alimentaires observés dernièrement (86).

La prévalence de l'HTA chez le diabétique est plus importante que dans la population générale, plus de 60 % des patients chez lesquels le diagnostic de diabète de type 2 est porté sont hypertendus.

Par ailleurs plusieurs études ont retrouvé que ce facteur de risque était associé à un sur risque indépendant de survenue de FA. Ainsi Benjamin et al (87) ont étudié un sous-groupe de 4731 patients âgés de plus de 55 ans extraits de la population de Framingham avec un suivi moyen de 38 ans. Ils ont trouvé que durant ce suivi 562 patients (12%) avaient développé de la FA. Parmi les facteurs de risque indépendants prédisposant à la survenue de cette arythmie l'hypertension avait un odds ratio de 1.5. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études mais pas par toutes. Ainsi Lloyd Jones et al (88) n'ont pas retrouvé que l'HTA était associée à la survenue de FA sur une population de Framingham avec des patients âgés de plus de 40 ans et une période d'étude de 31 ans. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les patients hypertendus sont aussi à risque d'autres complications cardiovasculaires potentiellement létales expliquant qu'ils n'aient pas eu « le temps » de développer de la FA. Enfin le temps entre l'apparition d'une HTA et la survenue de FA peut être long expliquant un possible sous estimation de l'incidence de FA dans ce groupe avec une période d'étude de 31 ans.

Ainsi l'étude CHARM (89) qui a étudié l'effet du candesartan au cours de l'insuffisance cardiaque systolique a retrouvé une réduction du taux de FA dans le groupe traité par candesartan versus placebo.

DISCUSSION

DISCUSSION

✓ *Hérédité coronaire :*

(3,8% chez les AOD ; 1,3% chez les AVK) L'amélioration de la sensibilité des outils diagnostiques a pu contribuer à l'augmentation de la prévalence des coronaropathies diagnostiquées. (90) Ensuite ce pourcentage se traduit en deux façons :

- Soit les patients de notre population ont un ou plusieurs proches parents ayant eu une maladie coronaire à un âge relativement jeune.
- Soit il s'agit d'un patient coronarien avéré cumulant des facteurs de risque, tel l'HTA, le diabète, le tabagisme, l'obésité, les habitudes alimentaires etc. (91)

Il y'avait significativement plus de patients présentant des cardiopathies dans le groupe AOD (62,5%) que dans le groupe d'AVK (32,5%).

✓ *Dyslipidémie :*

(32,5% dans la population sous AVK ; 47,5% dans la population sous AOD)

La dyslipidémie est souvent en rapport avec un apport excessif de cholestérol dans l'alimentation,

La dyslipidémie est aussi favorisée par la sédentarité, fréquente dans la population féminine dans notre société (ce qui explique nos pourcentages vue la féminisation des deux populations).

La légère prédominance de dyslipidémie dans la population sous AOD peut être expliqué par La prévalence de l'anomalie lipidique à Tlemcen (92) dans la population générale est de 15,9%, avec une prédominance masculine (le pourcentage de sexe masculin dans la pop 2 est de 22% ; 16% dans la population1).

✓ *ATCD d'AVC ischémique :*

L'AVC est l'affection neurologique la plus fréquente et une grande urgence médicale. On distingue les Infarctus cérébraux, les hémorragies cérébrales et méningées.

L'accident ischémique est la plus fréquent (80 à 85%) (93).

DISCUSSION

Dans notre étude on a 6% d'ATCD d'AVC dans le groupe sous AVK et 10% d'ATCD d'AVC dans le groupe sous AOD.

La survenue d'un épisode d'AVC dans les ATCD des patients peuvent s'expliquer par la présence chez cette population d'accès de FANV, non encore traitée par les anticoagulants.

La fibrillation atriale est l'un des facteurs de risque d'AVC le plus fréquent. (94) Les personnes souffrant de fibrillation atriale sont cinq fois plus sujettes à l'AVC qu'une personne ne souffrant pas de FA.13 Environ trois millions de personnes fait un AVC lié à la fibrillation atriale chaque année. (95), (96).

Les AVC liés à la fibrillation atriale ont tendance à être plus graves, handicapants et mortels que les autres types d'AVC.15 En conséquence, l'AVC lié à une fibrillation atriale représente un fardeau important pour la famille et les systèmes de santé. En effet, les AVC liés à la fibrillation atriale coûtent plus de 11 milliards d'euros aux systèmes de santé européens et nord américains. (97), (98).

✓ *Tolérance/complications:*

-Les effets indésirables et les complications ont été appréciés après 3mois, dès le premier contrôle de la première prescription.

-La tolérance a été évaluée par la présence de nausées, diarrhées, douleurs abdominales, ulcère de l'œsophage, thrombopénie, prurit, éruption cutanée, réaction anaphylactique etc. Elle était meilleure chez les patients sous AOD par rapport à ceux sous AVK (OR =0,27 ; IC= [0,11-0,66] ; P= 0,002).

-Complications mineures (épistaxis, ecchymoses...) étaient associées au traitement AOD (p=0,001).

-Complications majeures (AVC hémorragiques et des hémorragies digestives) étaient associées au traitement AVK (p=0,001).

Le traitement AOD (rivaroxaban) était supérieur à l'AVK en termes de survenue des complications hémorragiques majeures.

DISCUSSION

Ces résultats sont en conformité avec les conclusions de :

- L'essai **RE-LY** septembre 2009 randomisé en trois groupes parallèles : (99) (100) (101)

Aveugle pour les deux groupes dabigatran (110 ou 150 mg x2/jour), mais ouvert pour le groupe warfarine. Les patients étaient âgés de plus de 18 ans, avaient une FANV documentée et au moins un autre facteur de risque d'AVC. Le critère de jugement principal était l'incidence de survenue à 2 ans du premier des deux événements suivants : un AVC (ischémique ou hémorragique) ou une embolie systémique (ES). Les patients inclus (n = 18113) avec un âge moyen de 71,5 ans.

Les résultats de cette étude en terme d'efficacité (tableau n°1) montrent une non infériorité du dabigatran par rapport à la warfarine, une réduction de l'incidence de survenue à 2 ans d'un AVC ou d'une ES ayant été observée.

Les résultats en terme de risque hémorragique (prenant en compte la fréquence de l'ensemble des hémorragies) sont : 29,7 % avec dabigatran 220 mg/jour, 32,8 % avec dabigatran 300 mg/jour et 36 % avec warfarine et, pour les hémorragies intracrâniennes : 0,6% pour dabigatran 300 mg/j vs 1,5% avec la warfarine.

- L'étude **ROCKET AF** (102) Août 2011 (14 264 patients inclus) randomisée, double aveugle, double placebo ayant comparé le rivaroxaban à la warfarine chez des patients de plus de 18 ans, ayant une FANV documentée avec des antécédents d'AVC ou d'AIT et au moins deux des facteurs de risque d'AVC. Le critère principal de jugement était l'incidence de survenue des deux premiers événements suivants : AVC ischémique ou hémorragique ou ES. Les patients inclus (n=14 264), l'âge moyen était 71 ans.

La non-infériorité de rivaroxaban 20 mg versus warfarine a été démontrée avec un pourcentage d'événements de 1,71/100 patients/années dans le groupe rivaroxaban versus 2,16/100 patients/années dans le groupe warfarine. La mortalité globale n'a pas différé entre rivaroxaban et warfarine ni, globalement, ni l'incidence des hémorragies majeures ou non majeures. Les hémorragies intracrâniennes ont été un peu moins fréquentes sous rivaroxaban que sous warfarine: 0,49% vs 0,74/100 patients-années.

DISCUSSION

-L'étude **ARISTOTLE** septembre 2011 (103) (104) (105). Cette étude, randomisée en double aveugle avec double placebo, a comparé Eliquis® (apixaban) 5 mg 2 fois/jour (ou 2,5 mg 2 fois par jour chez les patients à risque hémorragique élevé : âge, poids, fonction rénale) à la warfarine. Les patients inclus (n=18.201) d'âge moyen 69,1 ans. Le risque de survenue d'un AVC ou d'une ES par an est de 1,27 % dans le groupe apixaban contre 1,60 % dans le groupe warfarine (p = 0,001). Par ailleurs, l'apixaban a montré sa supériorité sur la warfarine (encore qu'il ne s'agisse que de critères secondaires) : pour la mortalité globale avec un risque de décès de 3,52 % dans le groupe apixaban versus 3,94 % dans le groupe warfarine (p = 0,0465), pour les hémorragies majeures (2,13 % versus 3,09 %) et pour les hémorragies intracrâniennes (0,33%/an vs 0,80%/an),

Tandis qu'une comparaison indirecte des essais RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE suggère elle aussi un risque moindre d'hémorragie majeure avec l'apixaban qu'avec le rivaroxaban ou le dabigatran (106) (107).

En revanche, nos résultats sont en contradiction avec ceux de l'essai ENGAGE AF-TIMI (108) ayant porté sur 21 105 patients atteints de FANV à risque « modéré à élevé » d'AVC ou d'ES (CHADS2 \geq 2), l'edoxaban s'est montré non-inférieur à la warfarine pour prévenir la survenue de ces complications, avec un résultat inattendu et surprenant : seule la « faible » dose (30 mg) a montré une supériorité sur la warfarine en terme de mortalité tandis qu'elle était associée à une augmentation du risque d'AVC. Aucune AMM ne lui a encore été octroyé dans cette dernière situation.

Les résultats des essais randomisés « AOD versus AVK » figurent en **annexe 2**.

Malgré que le niveau de preuve d'une méta-analyse soit généralement inférieur à celui d'un essai clinique de méthodologie rigoureuse et bien conduit, ça n'empêche de noter la conformité de leurs résultats avec ceux de notre étude en terme d'efficacité en revanche, en terme de réduction du risque de saignement gastro-intestinal, notre étude à marquée par sa supériorité par rapport aux méta-analyses suivantes :

Des méta-analyses fondées sur les résultats des essais cliniques disponibles ont tenté, depuis 2012, de comparer les performances respectives des nouveaux anticoagulants oraux à celles de la warfarine. Celle de C.S. Miller et al (109) en 2012 concerne le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban (44 563 patients) et conclut à une plus grande efficacité de ces

DISCUSSION

produits par rapport à la warfarine sur la réduction du risque d'AVC, d'ES, de mortalité toutes causes et d'hémorragie intracrânienne; de même celle de A. Dogliotti et al en 2013 (110). Celle de C.T. Ruff et al (106) en 2014 a porté sur dabigatran, rivaroxaban, apixaban mais aussi edoxaban (42 411 patients sous nouveaux produits versus 29 272 patients sous warfarine) et a conclu à une réduction globale significative du risque d'AVC et d'ES de 19% par rapport à warfarine, à une réduction de la mortalité toutes causes et à une réduction des hémorragies intracrâniennes, avec cependant un risque plus élevé de saignements gastro-intestinaux. Ce risque augmenté était déjà signalé dans la revue systématique et la méta-analyse de I.L.Holster et al en 2013 à propos de six molécules et de 151 578 patients: odds-ratio 1,16 (IC 95% 1,00-1,34). (111)

La seule publication de conclusion discordante est la méta-analyse de P.Sardar en 2013 (112) qui ne trouve pas de supériorité des nouveaux anticoagulants oraux sur la warfarine mais, il est vrai en prévention secondaire d'AVC ou d'AIT.

D'après les résultats présentés précédemment, on se met d'accord sur le fait que les AOD améliorent la qualité de vie du patient par l'absence de dosage sanguin, la simplicité de prise l'efficacité supérieure de ces nouvelles molécules. On note également comme arguments positifs le risque hémorragique moindre.

L'étude devra être complétée par un suivie continu des patients à fin de mieux apprécier l'efficacité des AOD en terme de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en l'occurrence la baisse de l'incidence de l'AVC ischémique.

DISCUSSION

Tableau 1: Comparaison des AOD/AVK.

AOD (anti IIa et anti Xa directs)	AVK (anti-vitamine K)
Délai d'action rapide (2 à 4h)	Délai d'action de quelques jours
Demi-vie courte, sensible à l'oubli d'une prise	Demi-vie longue
Pas de suivi biologique en routine	INR au moins 1 fois /mois
Pas d'interactions avec l'alimentation, peu d'interactions médicamenteuses	Interactions avec l'alimentation, nombreuses interactions médicamenteuses
Clairance de créatinine > 30ml /min	La clairance de la créatinine ce n'est pas une limite d'utilisation
Posologie : dépend de l'indication, de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient	Posologie : dépend de l'INR
Peu de recul	Utilisés depuis près de 60 ans

La demi-vie courte des AOD rend le traitement plus sensible aux oublis de prise. Par ailleurs, permet de maîtriser plus facilement le risque hémorragique.

Enfin, l'absence d'antidote ne représente pas le frein principal à l'utilisation de ces molécules.

DISCUSSION

En effet, les antidotes ne devraient pas tarder à arriver sur le marché: le premier qui est annoncé est l'idarucizumab, l'antidote du Pradaxa®. Celui du Xarelto®, l'andexanet devrait suivre dans quelques mois.

De plus, chez des patients présentant une fibrillation auriculaire, traités par AVK, 5% des patients présentent un sur-risque hémorragique. Grâce à l'antidote, 30% de ces patients peuvent être normalisés; ce qui laisse un risque hémorragique sous AVK et en présence d'antidote, évalué à 3,5%.

Quelque soit l'AOD (et donc sans antidote), ce risque hémorragique, chez des patients atteints de fibrillation auriculaire, est évalué à 2%, inférieur au risque évalué sous AVK avec la présence d'un antidote. (113)

➤ Comparaisons économiques des deux traitements :

En France, les coûts des médicaments nécessaires pour un mois de traitement sont les suivants : (78)

- 6,75 € pour la warfarine 5 mg,

- 3,85 € pour la fluindione 20 mg,

- 75,78 € pour le dabigatran 150 mg et 71,02 € pour le rivaroxaban 20 mg.

Ils sont tous remboursés à 65% par la sécurité sociale dans les limites de leurs AMM.

Le coût mensuel moyen d'un traitement par AVK est de 6 € environ contre 75 € pour les AOD. (Voir figure 32)

En Algérie, et en termes d'économie de santé, les AOD ne sont pas encore inclus dans la liste des médicaments remboursés par l'assurance sociale en raison de leurs coûts élevés par rapport les AVK.

Ces nouveaux traitements restent encore trop onéreux pour les généraliser à tous les patients nécessitant un traitement anticoagulant.

Les NACO

Le coût des AODs versus les AVKs

v	warfarine	acenocoumarol	fluindione	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
Posologie journalière	5 mg	4 mg	20 mg	300 mg	20 mg	10 mg
CM	6,75 €	2,97 €	3,90 €	75,78 €	75,78 €	72,21 €

Coût de prélèvement : biologiste 3,78 € versus IDE 6.08 €

Medscape www.medscape.fr

Figure 2: le coût de traitement des divers anticoagulants oraux en France (29)(78).

CONCLUSION

CONCLUSION

Les AOD, ou Anticoagulants Oraux Direct, sont actuellement au nombre de 3 possédant une AMM : le Paradaxa® (dabigatran etexilate), le Xarelto® (rivaroxaban) et l'Eliquis® (apixaban).

Initialement indiqués en phlébologie, chacune de ces molécules s'est vue autoriser une extension d'AMM dans le traitement de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire (FANV). Elles viennent directement concurrencer les AVK, molécules pionnières dans ce domaine et présentes sur le marché depuis plus de 60 ans.

D'un point de vue pharmacologique, les AOD semblent présenter une évolution favorable dans la prise en charge de la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire : plus efficaces et moins d'effets indésirables, en comparaison aux AVK. Les différentes études menées (RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE) vont dans ce sens. Rappelons que pour ces 3 AOD, une méta-analyse a regroupé environ 72000 études « cas-patients » contre « seulement » 28000 études « cas-patients » pour les AVK.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'absence de suivi biologique (l'INR étant spécifique et nécessaire sous AVK) et d'interactions alimentaires, ces molécules sont intéressantes pour le patient.

D'un point de vue financier, au regard des difficultés économiques actuelles et au souci d'économie qui est demandée aux différents professionnels de santé, il est à noter que les AOD sont rentables à 5 ans, par rapport aux AVK. En effet, les molécules AVK sont peu chères mais nécessitent un dosage biologique régulier, le temps de leur utilisation. Mais elles sont aussi responsables d'un taux d'hospitalisation important.

Les AOD représentent certainement l'avenir mais le manque de recul, l'absence d'antidote et de protocoles standardisés en situation d'urgence sont en faveur des AVK.

En effet, rappelons qu'aujourd'hui en Algérie, les AVK restent le traitement anticoagulant de première intention dans la Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire. Les AOD, ne représentent pas une réelle avancée mais demeurent une alternative intéressante aux AVK sous certaines conditions dans le cadre de fibrillation auriculaire non valvulaire

BON USAGE ET RECOMMANDATION :

- Juillet 2013 : Edition de la fiche de Bon Usage des médicaments de la Haute

Autorité de Santé (voir annexe 3).

Une fiche de bon usage des AOD dans la fibrillation auriculaire non valvulaire est publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS), rappelant la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans le respect de leurs posologies, de leurs indications thérapeutiques et contre-indications, de leurs mises en garde et précautions d'emploi ainsi que de leurs interactions médicamenteuses.

- Septembre 2013 : Lettre aux professionnels de santé (voir annexe 4)

Une lettre de mise en garde sur les risques hémorragiques liés à l'utilisation des AOD et de rappel de bon usage est transmise aux médecins prescripteurs avec la participation des laboratoires pharmaceutiques concernés et en lien avec les recommandations issues de l'Agence européenne du médicament (EMA).

La cible de diffusion de ce courrier fut la suivante :

- ✓ anesthésistes
- ✓ cardiologues
- ✓ chirurgiens orthopédiques
- ✓ chirurgiens cardiothoraciques
- ✓ chirurgiens vasculaires
- ✓ médecins généralistes
- ✓ internistes
- ✓ gériatres
- ✓ urgentistes
- ✓ neurologues
- ✓ phlébologues
- ✓ angéiologues
- ✓ pneumologues hospitaliers
- ✓ hématologues

- ✓ pharmaciens d'officine et hospitaliers

Toujours dans un souci de sensibilisation des professionnels de santé, ce courrier revient sur le fait que les médicaments Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran) et Xarelto® (rivaroxaban) sont de nouveaux anticoagulants oraux qui, contrairement aux antagonistes de la vitamine K, ne nécessitent pas de surveillance biologique. Néanmoins, leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques, parfois graves. Aussi, il est rappelé aux prescripteurs qu'il est essentiel d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de l'Autorisation de Mise sur le Marché, en respectant notamment les indications thérapeutiques, les posologies, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses.

AVIS :

FA : 1 AVC sur 5 chaque année, la FA provoque 20 000 infarctus cérébraux (1)(114)

La FA provoque les infarctus cérébraux les plus graves et les plus invalidants (2)(115)



Des faits inquiétants.



Vu que le traitement anticoagulant est le seul efficace sur le pronostic du FA.

En parallèle, un besoin médical non satisfait.

FA fait peur.

AVK font peur (très efficace et très dangereux).



Le marché médicamenteux à ouvrir ses portes pour des nouvelles molécules les AOD.



D'après les études internationales et d'après notre étude, Les AOD sont des avancées majeures pour la gestion de la FA :

Viens de réduire les décès et les AVC ;

Sont plus sécuritaire en terme de saignement et également plus facile à utiliser.

Les recherches sur l'antidote sont en contribution active pour l'avancement et les mises en application.



Les AOD : un très bel ajout dans la stratégie thérapeutique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. France : Regional Centers of Pharmacovigilance. 1999;54: 21-7.
2. Camm J, et al. Directives pour la prise en charge de la fibrillation auriculaire., European Heart Journal. 2010; 31: 429-9.
3. Haut Autorité De Santé. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. France 2014.
4. Christian C, Raphael V, Henry G. Anatomie du cœur humain. Université Pierre et Marie Curie, Anatomie du cœur humain, France, 2002.
5. Robert H , Reza R, Andrew M. Cardiac anatomy revisited. Journal of Anatomy 2004; 205: 159-70.
6. Nellessen E, Mélon P, Piérard A. Prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Rev Med Suisse. 2012; 1591-7.
7. Alain C, Marielle S. le livre de l'interne Cardiologie. Editions Flammarion, 2^{ème} édition Paris 2004.
8. Etienne P. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Médecine-Sciences Flammarion 2^{ème} édition, Paris 2003.
9. Moore E, Spear J, Fisch C. Conduction and excitability. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4 : 320-37.
10. Cardim N, Fernandez G, Ferreira D, et al. Usefulness of a new miniaturized echocardiographic system in outpatient cardiology consultations as an extension of physical examination. J Am Soc Echocardiogr 2011; 24: 117-24.
11. Anderson E, Bonita C. Echocardiography: The Normal Examination and Echocardiographic Measurements. The Revised Edition 2013.
12. Adlam D, John R. La pratique de l'ECG. Elsevier Masson 5^{ème} édition, Paris 2012.
13. Main M, Asher C, Rubin D, et al. Echocardiography essentials: Physics and instrumentation. Am J Cardio 1999; 88 : 218-22.
14. Adam D, Anthony N. En bref ; Cardiologie. De Boeck Université 3^{ème} édition anglaise par René Krémer, Paris 2001.
15. Jean-Luc B. Les arythmies cardiaques. Un guide clinique et thérapeutique. Éditeur CHENELIÈRE ÉDUCATION 6^{ème} édition, France 2012.
16. Carine W, Béatrice B, Andrée P. Traité de thérapeutique cardiovasculaire. Editions Flammarion, Paris 2009.

Références bibliographiques

17. Obel O, Camm A. Supraventricular tachycardia. ECG diagnosis and anatomy. *British Heart Journal* 2014;14:586–95.
18. Mecili M. *Cardiologie*. Edition De Boek, Bruxelles 2009.
19. Jan F. *Cardiologie; connaissance et pratique*. 2^{ème} édition, Editions MASSON, Paris 2005.
20. Kuck K, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation* 2000;105:748-54.
21. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *American College of Cardiology* 2003; 21:1660.
22. Dujardin J, Hanania G, Mialet G, et al. Registre des insuffisants cardiaques hospitalisés. *Revue Médical Suisse* 2002; 95: 7-10.
23. Etienne P. *Comprendre la physiologie cardiovasculaire*. Editeur : MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION, 3^{ème} édition, Paris 2010.
24. Laure D, Marine G, Pascal C, et al. Fibrillation atriale, comorbidités et utilisation des nouveaux anticoagulants. *John Libbey Euro text* 2013;11: 447-8.
25. Wyse D, Waldo A, Dimarco J, et al. A Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
26. Allesie M, Boyden P, Camm A, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation Journal* 2001;103 :769-77.
27. Francois B. *L'essentiel en Cardiologie*. Sauramps Medical, Paris 2012.
28. Lévy S, Breithardt G, Campbell R. Atrial fibrillation. *The European Society of Cardiology* 1998;19 :1294-9.
29. Barrett T, Jenkins C, Self W. Validation of the risk estimator decision aid for atrial fibrillation (RED-AF) for predicting 30-day adverse events in emergency department patients with atrial fibrillation. *Annals of Emergency Medicine* 2015;65 :13-21.
30. Camm A, Kirchhof P, Lip G, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31: 429-69.
31. Gentric A, Estivin S, Jestin. Rapport bénéfice / risque des AVK dans la FA: que penser des scores CHADS 2 et hémorragies ? *Réalités Cardiologiques*. *Am Heart J* 2008; 151: 709-13.
32. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients. *The Euro Heart Survey* 2010;138 : 1000-93.

Références bibliographiques

33. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications., KAEGER 2012; 61 : 213-18.
34. Pierre B, Vincent P, Julie D, et al. Précis de pharmacologie du fondement à la clinique. Éditeur : PRESSES UNIVERSITE DE MONTREAL, Canada 2010.
35. Lu L. Evaluation and Management of Ischemic Stroke., McMaster University Medical Journal 2011;22 :39.
36. Goebel F, Nathalie D. Les anticoagulants en France :Etat des lieux et surveillance. ANSM 2012.
37. Marc T, Gérard W, Roselyne G. Guide PHARMACO. Edition Lamarre, Paris 2006.
38. Prudhomme C. Guide des médicaments . Editeur MALOINE 4ème édition 2012.
39. Haut Autorité De Santé . Fibrillation auriculaire non valvulaire : Quelle place pour les anticoagulants oraux ? 2015.
40. Holbrook A, Pereira J, Labiris R. Systematic overview of warfarin and its drug and food . American Medical Association 2005; 165 : 1095-1106.
41. Cambus J, Boneu B. Physiopathologie des thromboses. traitements antithrombotiques. Edition Masson France, 2010-2011.
42. Herbert V. Le Guide des premières ordonnances. EDITIONS DE LA SANTE 2015.
43. Walraven V, Hart G, Singer E, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. Journal of the American Medical Association 2002; 288:2441-8.
44. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet J1989;1 : 175-9
45. Ma L, Fibrillation atriale non valvulaire: traitement antithrombotique conventionnel. : Elsevier Masson EM Consulte 2013; 5 : 125-31.
46. Gentric A, Estivin S, Jestin C. Rapport bénéfice/risque des AVK dans la FA. France 1998.
47. Emmanuel T, Fauchier L. Que reste-t-il des AVK dans la prévention des AVC liés à la FA?. Medscape France ©2014;11:43-6.
48. © European Society of cardiology, www.escardio.org .
49. AFSSAPS. Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités AVK 2011.

Références bibliographiques

50. Simmonet V, Cambus J, Leger P, et al. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Antivitamines K : utilisation pratique. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 2003;23 : 111-12.
51. SIE P. Sémiopathologie, hématologie clinique et médicaments des affections hématologiques. Faculté des Sciences Pharmaceutiques Toulouse. 2004-2005.
52. Comité OMS de la standardisation biologique.33ème rapport, série de rapports techniques n°687 . ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE Genève 1983.
53. Makris M, Watson H. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. British Journal of Haematology 2001; 114 :271-80.
54. Cambus J, Boneu B. Prescription et surveillance des antithrombotiques Abrégé de cardiologie CNEC. Edition Masson 2010.
55. Becker R, Berkowitz S, Breithardt G. The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. Am Heart J 2010;159 :340-7.
56. European Medicines Agency. Xarelto en France 2013. EMA/230698. ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports
57. James D, Alan D, John E, et al. Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale. Canadian Family Physician J 2014;60 : 504-11.
58. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2014.; 35 : 72-1864.
59. Lopes R, Alexander J, Al-Khatib S, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale.. Am Heart J 2010; 159 : 331-9.
60. Granger C, Alexander J, McMurray J. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011.365 : 981-92.
61. Connolly S, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). Eur Heart J 2013; 34:1498-505.
62. Haute Autorité De santé. Quelle place pour les anticoagulants oraux, France 2015.
63. AFSSABS. Info-Nouveaux Anticoagulants Oraux. France 2013.
64. Vaubourdolle M, Porquet D. Biochimie, hématologie. Rueil-Malmaisonr. Éditeur Wolters Kluwer Paris 2013.

65. http://www.cardiologie-pratique.com/actualites/0013554-amm-europeenne-pour-praxbindr-antidote-de-pradaxar?utm_source=dlvr.

it&utm_medium=facebook&utm_campaign=cardiologie+pratique&utm_support=feed.

66. Ezekowtztz M, Yusuf S, Connolly S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Engl J Med* 2010; 363 : 1877.

67. Samama M, Horellou M, Conard J. The new and emerging oral anticoagulants:

Dabigatran and Rivaroxaban. *PLoS One J* 2013.368 :1272-4.

68. Halperin J, Hankey G, Wojdyla D, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *American Heart Association, the Japanese Circulation Society Cardiovascular* 2014; 130 : 138-48.

69. Partha S, Saurav C, Shobhana C. New Oral Anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of American Geriatrics Society* 2014; 62: 857-64

70. Hirsh J, Spencer F, Baglin T, et al. What is anti-clotting medication and how is it used safely? *Pubmed Health* 2014;11 :90-111.

71. Derharoutunian C, Gadot A, Roubill R. Anticoagulants oraux directs (AOD) : du retour d'expérience à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse. *Elsevier J* 2015;50 : 370-5.

72. Haut Autorité De Santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) 2013.

73. David P. Le passage d'un traitement AVK à un traitement par AOD peut être envisagé quand le patient présentant une fibrillation atriale non valvulaire n'est pas stabilisé sous AVK . *Vidal* 2015.

74. Partha S, Saurav C, Shobhana C. New oral anticoagulants in Elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of randomized trials. *Journal of American Geriatrics Society* 2014;62: 857-64.

75. Sharma M, Cornelius V, Patel J, et al. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism. *BMJ Open* 2015;132 : 194-202.

76. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* 2013;22 : 110-13.

77. Laurent B, Jean-Christophe L, Nathalie M ,et al. Nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse. Elsevier Masson 2013; 58 : 1232-8.
78. Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truesen T, Jensen G. *Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (the Copenhagen City Heart Study)*. Am J Cardiol 2004; 94: 889-94.
79. Feinberg W, Blacksher J, aupacis A et al. *Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med 1995; 155: 469-73.
80. Go A, Hylek E, Phillips K ,et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention : the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study*. JAMA 2001; 285 :2370-5.
81. Wolf P, Abbott R, Kannel W. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham study*. Stroke 1991;22 : 983-8.
82. *Rapport mondial sur le dia bète*. Genève : Organisation mondiale de la Santé 2016.
83. Huxley R, Filion K, Konety S, Alonso A. *Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation*. Am J Cardiol 2011;108:56-62.
84. Huxley R, Alonso A, Lopez F, Filion K, Agarwal S, Loehr L, et al. *Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Heart 2012; 98: 133-8.
85. *Enquête Flahs 2012. HTA en France : 50% à l'objectif, pas d'amélioration depuis 2007*. CFLHTA. Article Medscape 2012.
86. Benjamin E, Levy D, Vaziri S, D'Agostino R, Belanger A, Wolf P. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study*. JAMA 1994; 271: 840-4.
87. Lloyd-Jones D, Wang T, Leip E, Larson M, Levy D, Vasan R, et al. *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation 2004; 110: 1042-6.
88. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer M, Cohen-Solal A, Granger C, Maggioni A, Michelson E , et al. *Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program*. Am. Heart J2006; 152: 86-92.
89. Bauters C, Deneve M, Tricot O, Meurice T, Lamblin N. *Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study)*. Am J Cardiol 2014; 113: 1142-5.
90. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller ChE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, et al. *Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies*

and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. Circ Cardiovasc Interv 2014; 7: 645-655.

91. Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. *Enquete sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie).* Tlemcen (Algérie) : Médecine des maladies métaboliques (Elsevier Masson) 2009; 3 : 233-344.

92. Caplan L. *Stroke classification: a personnel view.* Stroke 2011; 42: S3-6.

93. Schulman S. New oral anticoagulant agents-general features and outcomes in subsets of patients *Thromb Haemost.* Journal of Thrombosis and Haemostasis 2014; 11: 575-82.

94. Lin H, Wolf P, Kelly-Hayes M, et al. *Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study.* Stroke 1996; 365: 1760-4.

95. Wolf P, Abbott R, Kannel W. *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study.* Stroke 1991; 22: 983-8.

96. Coyne K, et al. *Assessing the Direct Costs of Treating Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States.* Value Health 2006; 9: 348-56.

97. Ringborg A, et al. *Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation.* Europace 2008; 10: 403-11.

98. Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, et al. *RE-LY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS Dabigatran.* N Engl J 2010; 55 :1877 .

99. Haute autorité de santé . [En ligne] 14 décembre 2011 . [Citation : 29 février 2012.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf.

100. Wallentin L, Ezekowitz M, Connolly S , et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. CIRCULATIONAHA 2013; 128: 237-43.

101. Patel M, Mahaffey K, Garg J, Pan J, Singer DE, Hacke W .*Rivaroxaban versus warfarine in non valvular atrial fibrillation .*N Engl J Med 2011; 365: 883-91.

102. Hohnloser S, Hazi Z et al .*Efficacy of apixaban when compared with warfarine in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insight from the ARISTOTLE trial.*Eur HeartJ 2012; 33: 2821-30.

103. Lopes R, Al-Khatibi S, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit M, Caterina R, Dorian P, et al. *Efficacy and safety of apixaban compared with warfarine according to patients risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial .* Lancet 2012; 380: 1749-58.

104. Granger C, Alexander J, Murray J, Lops R, Hylek E, Hanna M et al . *Apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillatio .* N Engl J Med 2011; 365: 981-92.

105. Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, Hoffma E, Deenadaya D, Ezekowitz M, et al. *Comparisons of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials*. Lancet 2014; 383: 955-62.
106. Ghy, Lip.G. *Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 738-46.
107. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murphy S, et al. *Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2013; 369: 2093-104.
108. Miller C, Grandi S, Shimony A, Filion K, Eisenberg M. *Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. Am J Cardiol 2012; 110: 453-60.
109. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano R. *Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials versus warfarin*. Clin Cardiol 2013; 36: 61-67.
110. Holster I, Valkhoff V, Kuipers E, Tiwa E. *New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis*. Gastroenterology 2013; 145: 105-12.
111. Sardar P, Chatterjee S, Lichsteine E, Ghosh J, Aikat S, Mukerjee D. *New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risks of intracranial bleeding: insight from a metaanalysis and indirect treatment comparisons*. PLOS one 2013; 8: 77694.
112. Diévar F. *Antidotes des traitements anticoagulants*. Réalités cardiologiques 2014; 9: 88.
113. Philippe C. cardiologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière. *Les nouveaux anticoagulants oraux : des études à la pratique*. Medscape France Cardiology 2014; 45: 750-91.
114. Kalra L, et al. *Prospective cohort study to determine if atrial efficacy of atrial anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness*. BMJ 2000; 320: 1236-9.
115. Samsa G, et al. *Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation*. Arch Intern Med 2000; 160: 967-937.

ANNEXES

Annexe 1 : fiche de recueil des données :

Fiche de recueil des données :

- Sociodémographiques
- Pathologies associées (diabète, HTA, cardiopathie, pathologie cardiaque héréditaire).
- Fréquence cardiaque
- IR (Cl ; Créa)
- Paramètre biologique (HDL, LDL, Cholestérol totale, glycémie...)
- Effets indésirables
- Complications
- Survenue des AVC et d'AOMI

Annexe 2: Les résultats des essais randomisés « AOD versus

Résultats des essais randomisés anticoagulants oraux directs versus AVK

AVC ou embolies systémiques

	RR (IC à 95 %)	p
RE-LY	0,66 (0,53 à 0,82)	0,0001
ROCKET-AF	0,88 (0,75 à 1,03)	0,12
ARISTOTLE	0,80 (0,67 à 0,95)	0,012
ENGAGE AF-TIMI 48	0,88 (0,75 à 1,02)	0,10
Combinés	0,81 (0,73 à 0,91)	< 0,0001

Critères secondaires d'efficacité et critères de tolérance

	RR (IC à 95 %)	p
Efficacité		
AVC ischémiques	0,92 (0,83 à 1,02)	0,10
AVC hémorragiques	0,49 (0,38 à 0,64)	< 0,0001
Infarctus du myocarde	0,97 (0,78 à 1,20)	0,77
Mortalité totale	0,90 (0,85 à 0,95)	0,0003
Tolérance		
Hémorragies intracrâniennes	0,48 (0,39 à 0,59)	< 0,0001
Hémorragies gastro-intestinales	1,25 (1,01 à 1,55)	0,043

Ruff CT et coll. *Lancet* 2014;383:955-962.



Fibrillation auriculaire non valvulaire

Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®)

Anticoagulants oraux antivitamine K et fibrillation auriculaire

- Les antivitamines K sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire.
- Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*), par prélèvements sanguins.

Anticoagulants oraux non antivitamine K et fibrillation auriculaire non valvulaire

- Trois anticoagulants oraux non antivitamine K sont actuellement disponibles : l'apixaban (Eliquis®), le rivaroxaban (Xarelto®) et le dabigatran (Pradaxa®). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont en commun l'absence de possibilité de surveillance de l'anticoagulation en routine.
- Ces médicaments ont notamment l'AMM dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* :
 - antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ;
 - fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ;
 - insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ II de la NYHA ;
 - âge ≥ 75 ans ;
 - âge ≥ 65 ans associé à un diabète, une coronaropathie ou une hypertension artérielle ;
- ▶ soit un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1.
- Ces médicaments ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.
- La prescription des anticoagulants oraux non AVK ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK. En effet :
 - On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
 - 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.
 - Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les AVK : la référence – Les non AVK : l'alternative

- Les AVK sont la référence dans la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire.
- Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.
- Dans la plupart des cas, les AVK restent les anticoagulants oraux de référence. Les anticoagulants oraux non AVK représentent une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc.
- La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :
 - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
 - ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

* Les formes à 10 mg de Xarelto® et à 75 mg de Pradaxa® n'ont pas cette indication. À la date de publication de cette fiche, Eliquis® n'est pas remboursé dans cette indication.

Les anticoagulants oraux non AVK en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire

Aspects pratiques

1. Quelle est la posologie des différents anticoagulants non AVK pour la prévention des accidents thrombo-emboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire ?

- **L'apixaban** est utilisé à 5 ou 10 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible posologie est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn), ou d'association d'au moins deux des caractéristiques suivantes : poids ≤ 60 kg, âge ≥ 80 ans, insuffisance rénale légère ou modérée.
Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le dabigatran** est utilisé à 220 ou 300 mg/jour en **deux prises** quotidiennes. La plus faible dose est indiquée en cas d'âge ≥ 80 ans, de co-traitement par vérapamil ou de risque hémorragique élevé (ulcère digestif, œsophagite, insuffisance rénale modérée). Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/mn).
Le moment de la prise par rapport à l'alimentation ne modifie pas son efficacité.
- **Le rivaroxaban** est utilisé à raison de 15 ou 20 mg/jour en **une prise** quotidienne. La plus faible dose est indiquée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Son utilisation n'est pas recommandée si la clairance de la créatinine est < 15 mL/mn.

Il doit être pris avec des aliments pour optimiser sa biodisponibilité.

Les patients traités par rivaroxaban peuvent présenter des effets indésirables tels que des vertiges. Ils doivent dans ce cas s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

- ⚠ **Attention** – Ces trois médicaments ont aussi l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou, mais les posologies sont différentes.
L'apixaban et le dabigatran sont déconseillés chez la femme enceinte et contre-indiqués chez la femme allaitante. Le rivaroxaban est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante.
Ces médicaments n'ont pas démontré leur efficacité dans la fibrillation auriculaire liée à une pathologie valvulaire ni dans la prévention des thromboses de valve.

2. Quels sont les facteurs de risque de saignement ?

- **Insuffisance rénale chronique**
C'est en elle-même un **facteur de risque de saignement**. De plus, les anticoagulants non AVK sont tous, à divers degrés, éliminés par le rein (le dabigatran est principalement éliminé par cette voie) : une altération de la fonction rénale augmente donc leur taux plasmatique et le risque hémorragique.
Le dabigatran est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (CICr) < 30 mL/mn.
Le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de CICr < 15 mL/mn ; il doit être utilisé avec prudence si CICr est comprise entre 15 et 29 mL/mn.
L'apixaban n'est pas recommandé si CICr < 15 mL/mn ; il peut être utilisé, mais à faible dose (5 mg/jour), en cas de CICr < 30 mL/mn.
- **Âge > 75 ans – Poids < 60 kg**
Ce sont d'autres **facteurs de risque de saignement** dont il faut tenir compte. Les anticoagulants oraux non AVK sont à éviter dans ces situations par manque de données cliniques chez ces patients et impossibilité d'évaluer le degré d'anticoagulation.

3. Quelles sont les précautions d'emploi et la surveillance ?

■ Observance du traitement

Le patient devra être informé de l'importance vitale de l'observance du traitement, qu'il faudra lui rappeler à chaque consultation ou dispensation.

Cet impératif sera rappelé sur une **carte mentionnant le traitement anticoagulant**. Ce document, dont le port est une nécessité, précisera aussi de ne pas arrêter ni modifier le traitement et de ne pas prendre d'autre traitement, quel qu'il soit, sans consulter.

Cette carte pourra être complétée d'une **fiche de suivi** remise au patient. Cette fiche devrait mentionner le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués. L'utilisation de ce document, à présenter à tout personnel de santé auquel le patient aura recours, devrait assurer une meilleure coordination entre les soignants (médecin, pharmacien, biologiste, dentiste, infirmier, etc.).

Un horaire de prise régulier sera conseillé.

■ Surveillance biologique

- Avant la mise en route du traitement, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique et doser l'hémoglobine.
- Chaque année au moins, et si besoin en cas d'événement intercurrent : évaluer la fonction rénale et la fonction hépatique ; doser l'hémoglobine.
- Tous les 6 mois : chez les sujets âgés de plus de 75 ans ou pesant moins de 60 kg, ou si la clairance de la créatinine était au départ entre 30 et 60 mL/mn, évaluer la fonction rénale.
- Tous les 3 mois : si la clairance de la créatinine était au départ < 30 mL/mn, évaluer la fonction rénale.

4. Que faire en cas d'oubli d'une prise d'un anticoagulant non AVK ?

- En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.

La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.

- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

5. Que faire en cas de soupçon de surdosage sans saignement ?

- Une simple **surveillance** du patient pendant quelques heures est en général suffisante du fait de la courte demi-vie des anticoagulants non AVK.

6. Que faire en cas de saignement sous anticoagulant non AVK ?

- Il n'existe actuellement **pas d'antidote spécifique**. Si la dernière prise est récente, on peut administrer du charbon actif (30 à 50 g chez l'adulte).
- En l'absence d'antidote, il est important de **bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée**.
 - Avec l'apixaban et le rivaroxaban, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures.
 - Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée. Il faut maintenir la diurèse. Une hémodialyse est envisageable.
- Des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...
- Contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

7. Comment passer des AVK aux anticoagulants non AVK (et inversement) ?

- **Il n'y a aucune raison de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un anticoagulant non AVK.**
- Lorsque le **remplacement d'un AVK par un anticoagulant oral non AVK** est décidé :
 - INR < 2 (< 3 pour le rivaroxaban) : la première prise de l'anticoagulant non AVK est possible sans délai ;
 - INR ≥ 2 et < 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : la première prise pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK ;
 - INR ≥ 2,5 (pour l'apixaban et le dabigatran) : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.
- **En cas de remplacement d'un anticoagulant oral non AVK par un AVK :**
 - la prise de l'anticoagulant oral non AVK devra être poursuivie après le début du traitement par AVK jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Pour le dabigatran, les modalités de relais dépendent de la fonction rénale du patient ;
 - l'anticoagulant oral non AVK pouvant perturber la mesure de l'INR, ce dernier doit être mesuré juste avant une prise du médicament. Il sera mesuré à nouveau 24 heures après la dernière prise d'anticoagulant non AVK.

8. Quels sont les risques d'interactions médicamenteuses avec les anticoagulants non AVK ?

- L'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (voir pour chaque médicament le *Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **hausse du taux plasmatique** de l'anticoagulant, accroissant le risque d'accident hémorragique.
- Par ailleurs, l'association d'un anticoagulant oral non AVK à **un autre anticoagulant ou à un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire** accroît le risque de saignement.
- Enfin, l'association de certains médicaments à un anticoagulant non AVK (voir pour chaque médicament le *Résumé des Caractéristiques Produit*) peut provoquer une **diminution du taux plasmatique** de l'anticoagulant, responsable d'un risque thrombo-embolique.

9. Que faire en cas d'intervention chirurgicale ou de procédure invasive chez un patient sous anticoagulant non AVK ?

- **Intervention planifiée**
 - En règle générale, il est préférable d'interrompre le traitement pendant 24 heures avant de pratiquer une intervention entraînant un risque de saignement mineur. Si le risque est modéré ou majeur, l'interruption avant l'intervention sera d'au moins 48 heures.
 - Avec le dabigatran et quand la fonction rénale est altérée, ces délais doivent être prolongés en proportion de l'insuffisance rénale, jusqu'à 96 heures au moins pour les patients à haut risque de saignement et ClCr entre 30 et 50 mL/mn.
 - Si l'hémostase est immédiate et complète, la reprise du traitement est possible 6 à 8 heures après l'intervention. Dans la plupart des cas cependant, en l'absence d'antidote spécifique, il est préférable d'attendre 48 à 72 heures. La prévention antithrombotique peut alors être assurée par l'utilisation d'héparine à partir de 6 ou 8 heures après l'intervention, notamment si le patient est immobilisé.
- **Intervention non planifiée**

L'anticoagulant non AVK doit être interrompu. Dans la mesure du possible, il est préférable d'attendre 12 heures au moins pour opérer et si possible 24 heures après la dernière prise.

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juillet 2013

Annexe 4 : lettre aux professionnels de santé.



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2013

Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis®, Pradaxa®, Xarelto® :

Mises en garde sur les facteurs de risque hémorragiques -- Il est recommandé de vérifier leur posologie, leurs contre-indications et leurs mises en garde et précautions d'emploi pour limiter le risque de saignement.

Information destinée aux anesthésistes, cardiologues, chirurgiens orthopédiques, chirurgiens cardiopulmonaires, chirurgiens vasculaires, médecins généralistes, internistes, gériatres, urgentistes, neurologues, phlébologues, angiologues, pneumologues hospitaliers, hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère,

Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran éxétilate) et Xarelto® (rivaroxaban) sont des anticoagulants oraux qui ont été autorisés au cours des dernières années dans des indications pour lesquelles les antagonistes de la vitamine K (warfarine, phenprocoumone et acénocoumarol) ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont utilisés depuis des décennies. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, l'administration de ces nouveaux médicaments ne nécessite pas de surveillance biologique de l'activité anticoagulante en routine.

Cependant, les essais cliniques et l'expérience après la mise sur le marché ont démontré que les événements hémorragiques majeurs, y compris ceux ayant entraîné une issue fatale, ne concernent pas seulement les antagonistes de la vitamine K/ HBPM, mais sont aussi un risque important associés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Par ailleurs, les signalements rapportés après la mise sur le marché de ces spécialités indiquent que tous les prescripteurs ne sont pas suffisamment informés de la prise en charge des risques hémorragiques telle que recommandée dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les informations contenues dans le présent courrier ont été revues et approuvées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Recommandations

Au vu des considérations ci-dessus, les prescripteurs doivent tenir compte du risque hémorragique pour chaque patient et respecter la posologie, les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'emploi. Bien que certaines contre-indications diffèrent d'un nouvel anticoagulant oral à un autre, les nouveaux anticoagulants oraux ont en commun les contre-indications suivantes :

- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récent, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales.
- Traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine ou autre), sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.

Veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) d'Eliquis®, Pradaxa® et Xarelto® (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) pour connaître les autres contre-indications spécifiques à chaque médicament.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Il est important de prêter attention à la posologie recommandée ainsi qu'aux mises en garde et précautions d'emploi afin de limiter le risque de saignement. Cela comprend une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant des lésions, des maladies, subissant des interventions et/ou recevant des traitements (tels que AINS et antiplaquettaires) qui augmentent le risque de saignement majeur. De plus, une surveillance clinique des signes et symptômes de saignements est recommandée durant toute la durée du traitement, particulièrement chez les patients à risque accru de saignement.

Une attention particulière doit également être portée à la fonction rénale. L'insuffisance rénale peut constituer une contre-indication ou une raison pour laquelle le traitement ne devrait pas être considéré ou un critère de diminution de dose. Veuillez vous référer à chaque RCP puisque les recommandations diffèrent entre les trois spécialités (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Il n'existe actuellement aucun antidote spécifique disponible pour Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto®. Le RCP de chaque produit contient des recommandations de prise en charge à suivre en cas de complications hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables

Les professionnels de santé doivent déclarer tout événement indésirable suspecté comme étant dû à l'utilisation d' Eliquis®, Pradaxa® ou Xarelto® au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Les coordonnées des CRPV sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5)).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire sur l'utilisation de ces médicaments, un service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition, au numéro suivant :

Pour Eliquis® - Bristol-Myers Squibb et Pfizer : Information Médicale Bristol-Myers Squibb - n° AZUR : 0810.410.500 (prix d'une communication locale) ou 01.58.83.84.96.

Pour Pradaxa® - Boehringer Ingelheim : 03. 26. 50. 45. 33 ou par mail : infomedsiege.rei@boehringer-ingelheim.com

Pour Xarelto® - Bayer Santé : 0800 87 54 54

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Chère Conscœur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Bristol-Myers Squibb / Pfizer, Boehringer Ingelheim et Bayer Santé

Spécialités :

Bristol-Myers Squibb / Pfizer

- Eliquis® 2,5 mg, comprimé pelliculé
- Eliquis® 5 mg, comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)

Boehringer Ingelheim

- Pradaxa 75 mg, gélules
- Pradaxa 110 mg, gélules
- Pradaxa 150 mg, gélules

Bayer Santé

- Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé (spécialité non disponible, non remboursée en date du 19/08/2013)
- Xarelto 10 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 15 mg comprimé pelliculé
- Xarelto 20 mg comprimé pelliculé

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Résumé:

Depuis les années 1956 on n'utilise conventionnellement que les AVK pour le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Ces quelques dernières années l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi avec l'ajout des AOD, leur utilisation reste modeste du fait de l'absence d'antidote et du faible retour d'expérience de ces molécules d'où l'intérêt de notre étude.

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité des AOD chez les patients adultes présentant une FANV. Cette étude est rétrospective évaluative comparative portée sur 160 dossiers des patients atteints d'une FANV, regroupés en 2 sous groupe (80 sous AVK recrutés du 2013 jusqu'au 2015 ; 80 sous AOD recrutés de la fin 2014 et durant toute l'année 2015) dans le service de cardiologie CHU de Tlemcen.

Les résultats ont montrés une bonne tolérance et une supériorité des AOD en termes de survenue des complications hémorragiques majeures vis-à-vis les AVK.

En conclusion, les AOD demeurent une alternative intéressante aux AVK dans le cadre du FANV.

Summary :

Since the 1956 the AVK are used conventionally on the treatment or prevention of thromboembolic disease.

In the past few years therapeutic arsenal has since been considerably enlarged by the AOD,

Their use remains moderate depending on absence of antidote and low return of these molecules

Hence the interest of our study.

The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of AOD In patients' adults with FANV.

Retrospective comparative evaluative study mainly on the 160 patient records with FANV, which were bundled in two subgroup (80 on AVK recruited from 2013 to 2015; 80 on AOD recruited at the end of 2014 and throughout the year 2015) in a hospital university. Cardiology floor of Tlemcen

The results have shown good tolerance and superiority of AOD in terms of occurrence of major bleeding complications vis-à-vis the AVK.

In conclusion, the ODA remain an attractive alternative to AVK in the NVAf.

ملخص

منذ عام 1956 تستخدم تقليديا مضادات فيتامين التخرثر - فيتامين كاف- للعلاج و الوقاية من أمراض الرجفان الاذيني اللاصمامي. في السنوات الأخيرة الماضية نمت الترسانة العلاجية مع إضافة مضادات التخرثر الفموية المباشرة. لا يزال استخدامها متواضعا لعدم وجود ترياق و ضعف المرود من هذه الجزيئات و بالتالي أهمية الدراسة التي نقوم بها.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية مضادات التخرثر الفموية المباشرة عند البالغين المصابين بالرجفان الاذيني اللاصمامي. و هي دراسة تقييمية بأثر رجعي المقارن. تمت على 160 ملف طبي لمرضى الرجفان الاذيني اللاصمامي مقسمين إلى مجموعتين -80 يعالجون ب مضاد فيتامين التخرثر تم تجنيدهم من 2013 إلى 2015 و 80 يعالجون بمضادات التخرثر المباشرة تم تجنيدهم أواخر 2014 و طوال عام 2015 - في قسم أمراض القلب بمستشفى جامعة تلمسان.

و قد أظهرت النتائج تسامحا جيدا و تفوق بمضادات التخرثر المباشرة من حيث مضاعفات النزيف الرئيسية على مضاد فيتامين التخرثر.

في الختام مضادات التخرثر المباشرة تظل بديلا جذابا لمضادات فيتامين كاف في معالجة الرجفان الاذيني اللاصمامي .

Mots clés: fibrillation atriale non valvulaire / anticoagulants oraux directs / anti-vitamines K

Key words: non-valvular atrial fibrillation / direct oral anticoagulants / vitamin k antagonists

الكلمات المفتاحية: أمراض الرجفان الاذيني اللاصمامي/ مضادات التخرثر الفموية المباشرة/ مضادات فيتامين التخرثر - فيتامين كاف-.