

I Revues générales

Syndrome de Brugada asymptomatique : que faut-il faire ?

RÉSUMÉ : Poser le diagnostic de syndrome de Brugada est lourd de conséquences. Si le défibrillateur ne doit pas être proposé à tous les patients asymptomatiques, ceux-ci doivent cependant bénéficier d'une prise en charge personnalisée et inscrite dans la durée. Ce diagnostic impose l'éviction de médicaments et des situations favorisant les arythmies ventriculaires ainsi que la reconnaissance par les patients des signes d'alerte.

Le risque de mort subite n'est pas négligeable chez les patients asymptomatiques. Sa stratification passe indiscutablement par le caractère spontané ou induit de l'aspect ECG de type 1, probablement à nouveau par la stimulation ventriculaire programmée et éventuellement par les marqueurs ECG. Cette prise en charge doit s'appuyer sur l'expertise des centres de référence ou de compétences des maladies cardiaques héréditaires et être étendue aux apparentés au premier degré qui le souhaitent.



F. EXTRAMIANA
Service de Cardiologie,
Hôpital Bichat, PARIS.

Le syndrome décrit par les frères Brugada [1] est actuellement défini par l'anomalie ECG caractéristique du Brugada de type 1 (sus-décalage $> 0,2$ mV [2 mm] descendant du segment ST et onde T négative) enregistrée sur au moins 1 dérivation précordiale droite (V1 ou V2) au niveau du 2^e, 3^e ou 4^e espace intercostal (**fig. 1**). Cet aspect de type 1 peut être spontané ou induit par un test pharmacologique avec un blo-

queur sodique (ajmaline ou flécaïnide en France) [2, 3]. Le syndrome de Brugada est associé à un risque de mort subite et représente une proportion importante des causes de mort subite survenant sur un cœur sain.

La prise en charge des patients avec un syndrome de Brugada symptomatique est consensuelle. Si le syndrome a été responsable d'un arrêt cardiaque récu-

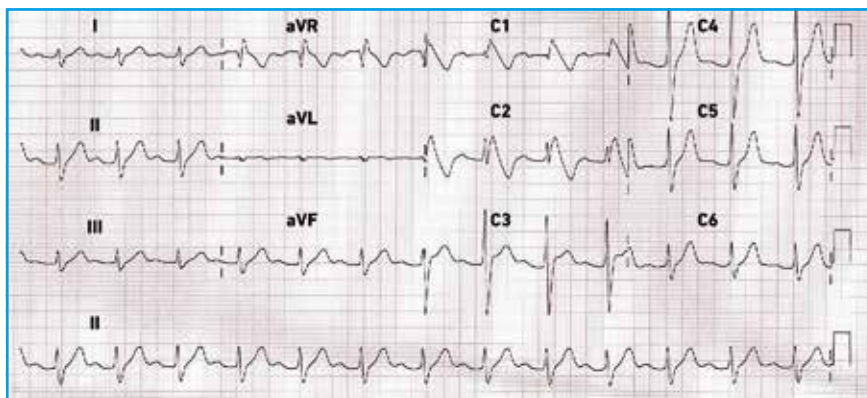


Fig. 1 : Aspect caricatural de Brugada de type 1 en V1 et V2.

péré ou d'une syncope sans autre cause retrouvée, il est alors recommandé de proposer l'implantation d'un défibrillateur automatique (DAI) [2-4]. En revanche, la prise en charge du syndrome de Brugada asymptomatique a été, et continue d'être, l'objet de nombreuses polémiques et controverses. Nous allons essayer de répondre ici à la question titre de cet article.

Valider le diagnostic de Brugada et le caractère asymptomatique

1. Valider le diagnostic

Poser un diagnostic de syndrome de Brugada comporte des implications médicales mais aussi psychologiques et familiales. Il est donc important de n'affirmer le diagnostic que sur un aspect typique (type 1 indiscutable). Un score diagnostique (dit de Shanghai) a été proposé mais n'est pas encore inclus dans les recommandations [4]. Il est également indispensable d'éliminer les diagnostics différentiels (**tableau I**). Le concept de "phénocopie" a été proposé lorsque l'aspect ECG de type 1 n'existe qu'en présence d'une cause de diagnostic différentiel chez un sujet asympto-

matique, sans antécédent familial de mort subite et avec un test à l'ajmaline négatif [5]. Il ne faut donc pas hésiter à faire un test de provocation pharmacologique à distance de circonstances aiguës associées à un aspect ECG de Brugada fugace.

2. Valider le caractère asymptomatique

Comme cela a été souligné en introduction, une histoire de syncope rythmique ou d'un arrêt cardiaque ressuscité constitue une indication de DAI. S'il n'y a pas beaucoup de risques de passer à côté d'un antécédent d'arrêt cardiaque, la recherche de syncope peut être parfois plus difficile. Il faut savoir rechercher des épisodes anciens (en remontant à l'enfance), des épisodes survenant dans des conditions particulières et éventuellement occultées (hyperthermie, alcoolisation aiguë, consommation de cocaïne) mais aussi rechercher des indicateurs de syncopes nocturnes (perte d'urine, réveil brusque, respiration agonique). L'interrogatoire doit donc être minutieux, initialement non dirigé puis plus directif, et prendra du temps. Il faut également garder à l'esprit que la lipothymie, qui a la même valeur diagnostique que la syncope, est encore plus difficile à affirmer ou exclure.

Le caractère asymptomatique sera également retenu si on fait la preuve qu'un arrêt cardiaque avait une autre cause indiscutable (par exemple, une occlusion coronaire aiguë) ou encore en cas de syncope de cause non rythmique. Mais compte tenu des conséquences sur la prise en charge, le diagnostic de syncope non rythmique doit être documenté. Dans le contexte du syndrome de Brugada, il faudra soit reproduire une syncope vasovagale par un test d'inclinaison, soit au mieux enregistrer l'ECG per-critique en utilisant si besoin un enregistreur d'événement implantable (type Reveal).

Éduquer les patients pour éviter les situations à risque et minimiser le risque de mort subite

Une fois le diagnostic de syndrome de Brugada affirmé, il faudra faire éviter à tous les patients les facteurs modulateurs qui risquent de favoriser la survenue d'arythmies ventriculaires potentiellement létales.

Il est indispensable, en premier lieu, d'éviter la prise de médicaments contre-indiqués [6]. Il s'agit bien entendu des antiarythmiques de classe I, mais aussi d'un certain nombre de psychotropes, de médicaments d'anesthésie, d'autres médicaments à visée cardiovasculaire et de médecine générale. Il est très difficile de les mémoriser tous. Mieux vaut retenir une adresse internet pour les retrouver (<http://brugadadrugs.org> en anglais, et en français http://www.cardiogen.aphp.fr/upload/liste_medic_brugada_a_telecharger.pdf). Les patients doivent savoir poser la question d'une éventuelle contre-indication dans le syndrome de Brugada avant chaque prescription. En tant que médecins, nous devons nous en assurer. Lorsque certaines prescriptions ne peuvent pas être évitées, il faut alors apporter au patient un niveau maximal de surveillance et de sécurité. À la liste

Causes aiguës	Causes chroniques
Péricardite/myocardite aiguë	Bloc de branche droit atypique
Syndrome coronaire aigu	Hypertrophie ventriculaire
Embolie pulmonaire	Repolarisation précoce
Anévrisme aortique disséquant	Dysplasie arythmogène du ventricule droit
Anomalies électrolytiques	Myopathie de Duchenne
Hypothermie	Myopathie de Steinert
Intoxication à la cocaïne	Ataxie de Friedreich
Post-défibrillation électrique	Atrophie musculaire spinale
Anomalies du système nerveux central et/ou autonome	Anomalies du système nerveux central et/ou autonome
Surdosage/intoxication avec un médicament ayant un effet de classe 1	Compression extrinsèque de l' <i>infundibulum</i> pulmonaire (<i>Pectus excavatum</i> , tumeur médiastinale, hémopéricarde...)
Erreur de position des électrodes ECG et/ou filtres ECG inappropriés	

Tableau I : Diagnostics différentiels du syndrome de Brugada.

Revue générale

des médicaments, il faut également ajouter l'interdiction de la consommation de cocaïne ainsi que les alcoolisations aiguës massives.

La gestion des épisodes hyperthermiques est le deuxième point important.

La fièvre peut, d'une part, faire apparaître ou majorer l'aspect ECG de Brugada et, d'autre part, favoriser la survenue d'arythmies ventriculaires. Il est donc indispensable d'éduquer nos patients à la gestion des hyperthermies. Ils doivent utiliser des antipyrétiques (paracétamol) devant tout épisode fébrile et, s'ils restent hyperthermiques malgré une posologie maximale (4 grammes/24 heures), il faut alors qu'ils soient hospitalisés pour être monitorés sur le plan rythmique. Par ailleurs, les bains très chauds (type "onsen" japonais) sont contre-indiqués. Les situations avec une stimulation vagale forte semblent elles aussi pouvoir être arythmogènes dans le Brugada. C'est pour cela que les repas très lourds ainsi que l'arrêt brutal après un effort intense sont déconseillés.

Enfin, il faut apprendre aux patients les signes d'alerte que représente la survenue de lipothymies ou *a fortiori* de syncope ou d'équivalent nocturne de syncope. Il peut aussi être envisagé de discuter avec les proches du patient de formations à la prise en charge de l'arrêt cardiaque et de l'acquisition d'un défibrillateur semi-automatique [4].

Estimer le risque de mort subite du patient pour savoir s'il faut proposer un DAI

La question indiscutablement la plus difficile dans le Brugada asymptomatique est celle de l'indication du DAI. La meilleure façon de répondre à cette question est bien entendu de s'appuyer sur la connaissance du risque de mort subite chez ces patients. Il est bien établi que ce risque est largement plus faible que chez les patients symptomatiques. Mais le risque d'événement cardiaque grave

n'est pas nul chez les patients asymptomatiques : il est estimé entre 0,8 % et 8 % après un suivi proche de 3 et 2 ans respectivement selon les études [7, 8]. Il n'est probablement pas raisonnable de proposer un DAI pour un risque de 0,8 % à 3 ans mais, d'un autre côté, il serait difficilement acceptable de ne pas protéger des patients ayant 8 % de risque d'arrêt cardiaque dans les 2 ans.

Les différences de résultats entre les premières études ont pointé l'importance de potentiels biais de sélection, d'une part, et de la durée d'exposition au risque, d'autre part. Les études plus récentes semblent converger vers une estimation du risque d'événement grave autour de 0,5 % par an [9, 10]. Ce taux de 0,5 % par an doit être interprété en tenant compte de son caractère permanent. Ainsi, dans l'étude multicentrique française [11], les patients initialement asymptomatiques mais implantés d'un DAI avaient 1 % d'événement à 1 an, mais 12 % à 10 ans. Une projection d'un patient sauvé pour 10 DAI implantés inciterait à proposer un DAI à l'ensemble des patients asymptomatiques atteints du syndrome de Brugada.

Cependant, et même dans ce sous-groupe de patients asymptomatiques, le risque d'événement cardiaque grave n'est pas homogène. La présence de certains marqueurs est associée à un risque plus important, ouvrant ainsi l'espoir d'une meilleure stratification. On distingue les marqueurs classiques que sont l'aspect de type 1 spontané et l'inductibilité d'une fibrillation ventriculaire lors de la stimulation ventriculaire programmée (SVP) d'une part, et les "nouveaux" marqueurs, essentiellement électrocardiographiques, qui ont été proposés mais sont encore à un stade précoce de validation clinique d'autre part.

1. Enregistrement "spontané" d'un aspect ECG de type 1

En opposition avec un aspect enregistré après un test de provocation pharmaco-

logique, l'enregistrement "spontané" d'un aspect ECG de type 1 est retrouvé comme associé à un risque rythmique plus important dans quasiment toutes les séries publiées (*voir référence [4] pour la liste complète*). Ce critère est donc indiscutablement important et utile. Mais il ne faut pas occulter qu'il pâtit d'un problème de définition précise. En effet, en raison entre autres du caractère fluctuant de l'anomalie ECG dans le Brugada, la probabilité d'enregistrer un aspect de type 1 spontané va dépendre du nombre d'ECG enregistrés, de la durée d'enregistrement, de l'enregistrement ou pas d'ECG avec des dérivations droites hautes et des conditions de l'ECG (après un repas lourd, après un effort physique). À l'inverse, il est possible de voir disparaître un authentique type 1 spontané sur un ECG chez un patient stressé au moment de l'enregistrement.

On peut donc retenir que, si l'enregistrement d'un aspect de type 1 spontané est associé à un risque plus important, ce marqueur présente une forte composante probabiliste.

2. Stimulation ventriculaire programmée

La question de la valeur pronostique de la stimulation ventriculaire programmée agite les spécialistes du Brugada depuis bientôt 25 ans. La dernière étude publiée apporte des arguments forts pour un nouveau retournement de tendance. Il s'agit d'une analyse de l'ensemble des données prospectives disponibles basée sur 8 études incluant 1 312 patients avec un suivi médian de 38,3 mois et signée par les équipes qui avaient défendu l'absence d'intérêt de la SVP [12]. Cette étude montre qu'une SVP positive multiplie par plus de 2,5 le risque d'événement cardiaque (HR = 2,66 ; IC 95 % : 1,44-4,49 ; $p < 0,001$). Chez les patients asymptomatiques, le risque d'arrêt cardiaque ou d'arythmie ventriculaire grave est de 1,04 % (IC 95 % : 0,61-1,67) par an chez les patients avec un aspect de type 1 spontané (1,70 %/an en cas de SVP posi-

tive et 0,8 % si la SVP est négative) et de 0,27 % par an (IC 95 % : 0,07-0,68) chez les patients avec un aspect de type 1 induit (0,45 %/an en cas de SVP positive et 0,23 % si la SVP est négative). Le débat qui semblait avoir été clos par l'étude PRELUDE en 2012 [13] est donc à nouveau largement ouvert. Les taux d'événements rapportés dans cette étude de 2016 montrent que le résultat de la SVP permet de mieux renseigner – en particulier les patients asymptomatiques avec un aspect ECG de type 1 spontané – sur le niveau de risque rythmique. Il serait dommage de se priver d'un tel outil de stratification.

3. Nouveaux marqueurs

La recherche d'éléments de stratification alternatifs associés à une majoration du risque rythmique a été très importante depuis la description du syndrome [4]. On peut ainsi citer l'âge (avec un risque plus important autour des 4^e et 5^e décades), le sexe masculin, la présence d'une dysfonction sinusale ou d'une fibrillation atriale. Des anomalies ECG statiques (allongement de l'intervalle PR, de l'intervalle QRS, complexes QRS fragmentés, présence de potentiels tardifs, association avec une repolarisation précoce d'un aspect de type 1 sur les dérivations frontales, sus-décalage de ST en aVR, augmentation de l'onde R en aVR, allongement de l'intervalle entre le sommet et la fin de l'onde T [TpTe]) sont également associées à un risque majoré. Enfin, des paramètres électrophysiologiques dynamiques tels qu'une période réfractaire ventriculaire inférieure à 200 ms, des modifications dynamiques de sus-décalages importants, une relation QT/RR majorée, une micro-alternance de l'onde T spontanée ou une macro-alternance de l'onde T lors du test de provocation, la charge en type 1 ou encore la majoration du sus-décalage de ST en récupération de l'effort ont été décrits comme des facteurs associés à une majoration du risque d'événement (voir référence [4] pour la liste complète de références).

Ces différents "nouveaux" marqueurs ont cependant un niveau de preuve encore trop limité pour stratifier le risque chez un patient donné. Ils seront peut-être à l'avenir intégrés à des modèles prédictifs multiparamétriques. Mais on peut anticiper que cela sera difficile dans ce contexte de maladie rare avec des taux d'événements relativement faibles. Cependant, lorsque la décision d'implantation d'un DAI est difficile, il est alors tentant de regarder ces paramètres pour faire pencher la balance d'un côté ou de l'autre. L'évaluation de la balance bénéfice/risque devra aussi tenir compte du risque important de complications et de thérapies inappropriées associé au DAI dans le syndrome de Brugada [14].

S'appuyer sur les consensus d'experts et recommandations des sociétés savantes

La prise en charge du syndrome de Brugada est traitée dans le consensus

d'experts sur les maladies rythmiques héréditaires de 2013, les recommandations européennes sur la mort subite de 2015 et dans le consensus d'experts sur les syndromes de l'onde J publié en 2016 [2-4]. Tout le monde s'accorde sur la nécessité d'éviter les médicaments contre-indiqués, les excès d'alcool et les repas trop lourds ainsi que sur l'importance de la prise en charge des épisodes hyperthermiques (recommandation de niveau I – niveau C).

La question de l'implantation d'un DAI est plus difficile. Bien que publiés avant l'étude de 2016 montrant le rôle de la SVP, le consensus d'experts sur les maladies rythmiques héréditaires de 2013 et les recommandations européennes sur la mort subite de 2015 [2, 3] considèrent que l'implantation d'un DAI peut être envisagée chez les patients asymptomatiques chez lesquels la SVP induit une fibrillation ventriculaire (recommandation de niveau IIb – niveau de preuve C). Le consensus de 2013 précise qu'il ne faut

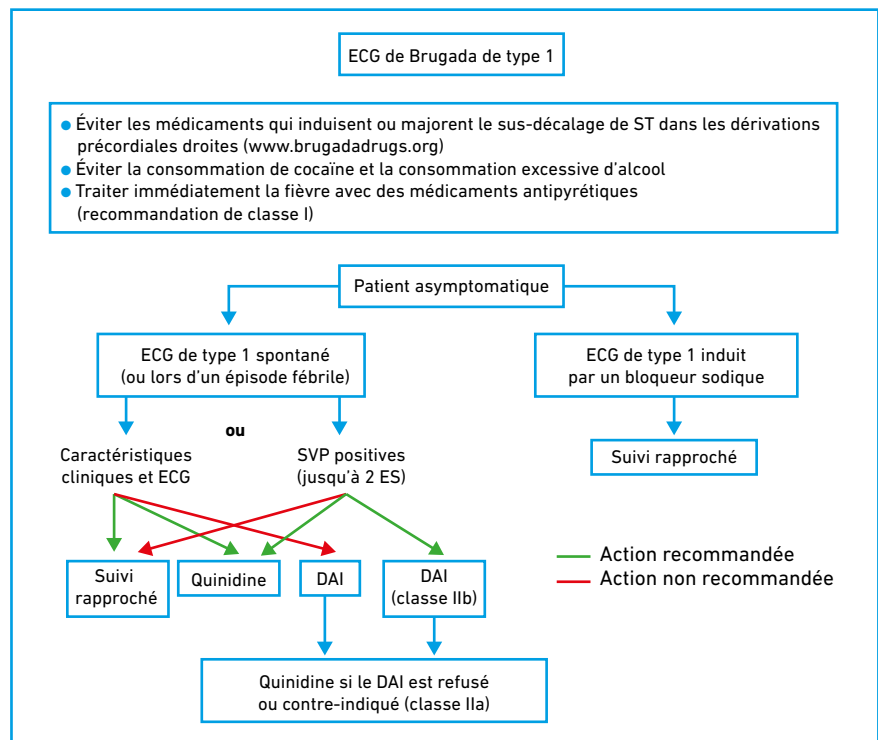


Fig. 2: Algorithme décisionnel pour la prise en charge du syndrome de Brugada symptomatique (d'après [4]).

Revue générale

pas proposer un DAI aux patients asymptomatiques avec un aspect de type 1 induit même en cas d'histoire familiale de mort subite [2].

Le consensus 2016 d'experts sur les syndromes de l'onde J propose un algorithme décisionnel dont une adaptation est montrée dans la **figure 2**. Dans cet algorithme, les patients asymptomatiques chez lesquels l'aspect de type 1 n'est observé qu'après un test de provocation pharmacologique doivent bénéficier d'un suivi rapproché. Par ailleurs, il ne faut pas proposer à ces patients d'autres examens de stratification (et donc pas de SVP) ni d'implantation de DAI.

L'algorithme est plus compliqué chez les patients avec un aspect de type 1 spontané. Une partie de cette complexité repose sur l'absence de choix par les auteurs de la stratégie de stratification. S'il est décidé de faire une SVP, une SVP positive orientera plutôt vers l'implantation d'un DAI ou à défaut vers un traitement par hydroquinidine. Si une stratification clinique et ECG est préférée, cela aboutira soit à un suivi rapproché, soit à un traitement par hydroquinidine plutôt qu'à un DAI (**fig. 2**). On voit bien que cet algorithme laisse une part d'incertitude, ou de marge de décision, non négligeable.

L'hydroquinidine est une alternative également proposée dans les recommandations de 2015. Ce traitement peut être proposé en cas d'indication à un DAI qui serait refusée ou contre-indiquée, ou encore chez les patients avec une arythmie supraventriculaire nécessitant un traitement antiarythmique (recommandation de niveau IIa) [3]. Le niveau de preuve justifiant l'utilisation de l'hydroquinidine dans le syndrome de Brugada est assez fort en cas d'orage rythmique ou en prévention de la récurrence des arythmies chez les patients implantés d'un défibrillateur. Pour ce qui est de la prévention primaire des événements rythmiques, le niveau de preuve est plus faible et basé sur des études observationnelles [15].

POINTS FORTS

- Il est indispensable de connaître les médicaments et circonstances favorisant la survenue d'événements rythmiques et d'en assurer l'éviction.
- Le risque d'événement rythmique grave est proche de 0,5 % chez les patients asymptomatiques et ce risque est au moins en partie cumulable dans le temps.
- Le risque rythmique est plus important chez les patients ayant un aspect ECG de type 1 spontané et une stimulation ventriculaire programmée positive.
- Après la stratification du risque rythmique, l'implantation d'un défibrillateur automatique pourra être discutée chez et avec certains patients.
- Un dépistage doit être proposé aux apparentés du premier degré.

Conclusion

Le diagnostic de syndrome de Brugada est indispensable pour diminuer le risque de mort subite, et ce même chez les

patients asymptomatiques (**tableau II**). En effet, ce diagnostic impose des modifications de "style de vie" avec l'éviction des médicaments et des situations à risque ainsi que la reconnaissance

Moyens	Pour quels patients ?
Éviter les médicaments contre-indiqués www.brugadadrugs.org	Tous
Gestion des hyperthermies	Tous
Éviction des alcoolisations massives, de la cocaïne	Tous
Connaissance des signes d'alerte	Tous
Éviter les arrêts brutaux après un effort intense	Tous
Manœuvres de réanimation par les proches ± défibrillateur semi-automatique	● À discuter avec le patient et ses proches
Bilan génétique et familial des apparentés au premier degré	● Information obligatoire ● Tous les sujets qui le souhaitent
Défibrillateur automatique implantable (DAI)	● Après stratification du risque rythmique chez certains patients ayant un ECG de type 1 spontané ● Après information et discussion avec le patient
Hydroquinidine	● Contre-indication ou refus d'un DAI indiqué ● En prévention de la récurrence d'une arythmie supraventriculaire ● En alternative au DAI ?

Tableau II : Comment minimiser le risque de mort subite dans le syndrome de Brugada asymptomatique.

par les patients des signes d'alerte. Ce diagnostic impose également l'information du patient sur sa pathologie, sur l'existence des associations de patients, sur l'importance du suivi. Ce “*counseling*” des Anglo-Saxons s'applique également à la réflexion menée autour de la stratification du risque rythmique et à l'éventuelle décision d'implanter un défibrillateur à laquelle le patient doit être pleinement associé.

Enfin, le syndrome étant une maladie héréditaire avec une transmission sur un mode autosomique dominant, sa prise en charge doit obligatoirement intégrer une enquête familiale avec exploration si possible – et s'ils le souhaitent – des apparentés au premier degré du cas index. L'ensemble de cette prise en charge se doit d'inclure au minimum une consultation dans un centre de référence ou de compétences des maladies cardiaques héréditaires.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUGADA P, BRUGADA J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992;20:1391-1396.
- PRIORI SG, WILDE AA, HORIE M *et al*. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013;10:1932-1963.
- PRIORI SG, BLOMSTRÖM-LUNDQVIST C, MAZZANTI A *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015;36:2793-2867.
- ANTZELEVITCH C, YAN GX, ACKERMAN MJ *et al*. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*, 2016;13:e295-324.
- BARANCHUK A, NGUYEN T, RYU MH *et al*. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2012;17:299-314.
- POSTEMA PG, WOLPERT C, AMIN AS *et al*. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm*, 2009;6:1335-1341.
- ECKARDT L, PROBST V, SMITS JP *et al*. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005;111:257-263.
- BRUGADA J, BRUGADA R, ANTZELEVITCH C *et al*. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*, 2002;105:73-78.
- PROBST V, VELTMANN C, ECKARDT L *et al*. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010;121:635-643.
- SIEIRA J, CICONTE G, CONTE G *et al*. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015;8:1144-1150.
- SACHER F, PROBST V, MAURY P *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013;128:1739-1747.
- SROUBEK J, PROBST V, MAZZANTI A *et al*. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*, 2016;133:622-630.
- PRIORI SG, GASPARINI M, NAPOLITANO C *et al*. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012;59:37-45.
- SACHER F, PROBST V, IESAKA Y *et al*. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*, 2006;114:2317-2324.
- HERMIDA JS, DENJOY I, CLERC J *et al*. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43:1853-1860.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



Une Confiance Fondée sur les Preuves Cliniques¹⁻⁶ et l'Expérience en Vraie Vie

- Leader mondial des AODs en prescription
- Plus de 31 millions de patients traités dans le monde à travers 7 indications.⁷



AODs : Anticoagulants Oraux Directs



Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident schémique transitoire.

20 mg en 1 seule prise par jour. En cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) : 15 mg 1x/jour. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min), Xarelto® doit être utilisé avec prudence.^{8*}

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable*).

15 mg 2x/jour pendant 3 semaines** puis, 20 mg en 1 seule prise par jour - en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min), après la phase aiguë des trois premières semaines, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP^{8*}.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de Xarelto®, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récurrences, est préconisée en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants : - 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; - 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. (HAS avis Commission Transparence. Décembre 2014 - Mai 2016)

Xarelto est aussi indiqué dans :

- La prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). 10 mg en 1 seule prise par jour⁸. Traitement de première intention. (Avis Commission Transparence - Décembre 2014)
- La prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. 2,5 mg 2x/jour co-administré à de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine⁸. Spécialité non disponible et non remboursée.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté

Mentions légales disponibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur le site Bayer (<http://www.bayer.fr>)



* L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est <15 ml/min.

* Xarelto® n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de Xarelto® n'ont pas été établies dans ces situations cliniques.

** Dans le traitement de l'embolie pulmonaire, les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë de l'EP (24-36^{ème} heures) (HAS, Avis de la Commission de la Transparence Xarelto® 15 et 20 mg. Juin 2013. Mai 2016).

References: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. 2. EINSTEIN-DVT : EINSTEIN Investigators, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510. 3. EINSTEIN-PE : EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97. 4. RECORD 1 : Eriksson BI et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358 : 2765-2775. Études retenues lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence. 5. Jessica L. Mega et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366:9-19. Étude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM. 6. Record 3 : Michael R. Lassen et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2776-2786. Étude retenue lors de l'évaluation du dossier d'AMM et du dossier de transparence 7. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Quarterly Sales Q1 2017. 2.5-10-15-20 mg. 8. Résumé des Caractéristiques du Produit Xarelto®.