

CHOCs INAPPROPRIÉS DÉLIVRÉS PAR UN DÉFIBRILLATEUR IMPLANTABLE

N. Feller, J.-B. Le Polain de Waroux, S. Marchandise, C. Barbraud, Ch. Scavée (1)

Nous présentons l'histoire de deux patients ayant reçu des chocs inappropriés délivrés par un défibrillateur automatique implantable. Les causes de dysfonctionnement du système étaient une tachycardie supraventriculaire rapide chez l'un, et une rupture de sonde chez l'autre. Avec le nombre croissant de DAI implantables sur le marché, cette problématique des chocs inappropriés s'est amplifiée ces dernières années et devient un sujet de plus en plus préoccupant. Les chocs inappropriés sont directement responsables d'angoisses et de stress chez le patient, mais s'accompagnent également d'un sur-risque en termes de morbi-mortalité. Dans le cas des fractures de sondes, le problème peut être détecté lors des contrôles de l'appareil, et ce avant la survenue de chocs inappropriés. Généralement, il faut remplacer la sonde défectueuse.

Que savons-nous à ce propos ?

Les défibrillateurs automatiques sont implantés dans le but de prévenir les morts subites par tachyarythmies ventriculaires chez les patients à risque. Malheureusement, des chocs électriques sont parfois délivrés à tort, avec pour conséquence, une qualité de vie altérée et une mortalité accrue.

Que nous apporte cet article ?

Nous illustrons la problématique des chocs électriques inappropriés par 2 cas cliniques. Nous rappelons ensuite la prise en charge nécessaire dans ces situations. Nous expliquons enfin différentes méthodes actuelles pour prévenir ces chocs inappropriés.

Inappropriate shocks delivered by implantable cardioverter-defibrillators

We report two cases of patients receiving inappropriate shocks delivered by an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). The device malfunction was related to rapid atrial tachycardia in one patient and defibrillation lead defect in the other. With the expansion of ICD implantation, this inappropriate shock problem has increased gradually over the past years and has thus become a noticeable concern today. Inappropriate shocks usually cause psychological distress in the patient and are associated with increased mortality and morbidity. Furthermore, the majority of lead defects may be detected on ICD control before inappropriate shocks occur. Lead defect problems can hardly ever be resolved conservatively, usually requiring an invasive approach.

What is already known about the topic?

Implantable cardioverter-defibrillators are indicated in order to prevent sudden cardiac death by ventricular tachyarrhythmia in at-risk patients. However, electric shocks are at times inappropriately delivered, leading to an altered quality of life and increased mortality.

What does this article bring up for us?

Two clinical cases illustrate the problem of inappropriate shocks. In addition, we remind the procedure aimed to manage these situations and then explain various methods used to prevent their occurrence.

KEY WORDS

Sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillators, inappropriate shocks

INTRODUCTION

Les défibrillateurs automatiques implantables (DAI) sont des implants utilisés dans le but de prévenir et traiter les morts subites cardiaques (MSC) par l'administration de chocs de hauts voltages et/ou stimulations ventriculaires rapides (*overdrive*).

Les MSC sont dans la majorité des cas secondaires à des arythmies ventriculaires malignes: tachycardie ventriculaire (TV) et fibrillation ventriculaire (FV). Les premières applications cliniques des DAI remontent au début des années 1980 (AID, Intec Systems, Inc.) (1). Les appareils sont également dotés d'un pouvoir de stimulation cardiaque au même titre qu'un *pacemaker* simple ou double chambre. Parfois ils ont la capacité de resynchronisation cardiaque (CRT).

Les boîtiers étaient initialement indiqués en « prévention secondaire », à savoir chez des patients ayant survécu à un épisode de MSC. Depuis lors, les indications se sont élargies aux patients « à risque de MSC » (prévention primaire). Ces patients sont généralement porteurs d'une cardiopathie (ischémique ou non), avec un risque de MSC supposé élevé parce qu'ils réunissent certains facteurs aggravants leur pronostic rythmique comme une insuffisance cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire $\leq 35\%$, classe fonctionnelle NYHA II-IV) (2).

D'un point de vue technique, le dispositif est composé d'un boîtier renfermant une batterie, de nombreux composants électroniques parfois complexes permettant entre-autre d'analyser le rythme cardiaque et de le traiter si nécessaire. L'appareil est relié au cœur par les électrodes, avec au minimum une sonde de défibrillation située dans le ventricule droit. Les sondes sont la plupart du temps introduites dans les chambres cardiaques par ponction veineuse (système veineux sous-clavier et veine céphalique). Depuis peu, l'industrie a mis sur le marché des modèles complètement sous-cutanés.

Les appareils sont fiables mais toutefois sujets à différents problèmes techniques dont les conséquences peuvent être sévères. Des problèmes au niveau du boîtier, et/ou des sondes peuvent surgir : déplacement de sonde, fracture de sonde, ou d'un connecteur par exemple. Des troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter auriculaire p.ex.) peuvent être considérés à tort comme des arythmies ventriculaires et donner lieu à des thérapies inappropriées. Ces complications sont illustrées par les deux cas cliniques qui suivent.

CAS CLINIQUE N°1

Le premier cas est celui d'un homme âgé de 62 ans. Il est porteur d'un DAI suite à un arrêt cardiaque ressuscité avec succès en décembre de l'année 2013. Le patient souffre alors d'une cardiopathie ischémique avec altération de la fonction ventriculaire gauche. Il est par ailleurs soigné

pour une fibrillation auriculaire (FA) persistante. Depuis son implantation et jusqu'à l'histoire actuelle, le patient est asymptomatique et n'a jamais reçu de choc délivré par son appareil. L'histoire clinique récente débute alors qu'il patiente dans la file pour embarquer à bord d'un avion. Sans aucune raison apparente, il ressent brutalement trois chocs successifs et très violents dans la poitrine. Ces chocs sont délivrés par son DAI. Il n'a ressenti aucune douleur thoracique, palpitation ou malaise au préalable. Le patient est resté conscient et a pu se présenter par ses propres moyens à l'hôpital. À son admission dans le service des urgences, le patient est orienté et stable sur le plan hémodynamique (tension artérielle de 130/90 mmHg et fréquence cardiaque de 120/min). Le reste de l'examen clinique est sans particularité. L'anamnèse permet de préciser que le patient n'a rien fait de particulier les jours précédents. Il était totalement asymptomatique. L'électrocardiogramme objective une fibrillation auriculaire à 85/min. La biologie est sans particularité. À l'interrogation du DAI, on remarque de suite que l'impédance de la sonde ventriculaire est anormalement élevée (>3000 Ohms, normes variables d'une marque à l'autre, mais généralement < 2000 Ohms). Ceci amène à suspecter une fracture de la sonde ventriculaire. L'interrogation des mémoires de l'appareil révèle que le DAI a enregistré plusieurs heures avant l'incident plus de 500 épisodes d'arythmies, interprétés par le DAI comme des arythmies ventriculaires. En réalité, il s'agit de « bruits » générés par la fracture de sonde, imitant parfaitement l'aspect électrique de FV. (Figure 1). La majorité de ces artefacts n'étaient heureusement pas assez soutenus que

Figure 1. Rapport d'interrogation du défibrillateur.

En abscisse, est représenté le temps en secondes. Le temps « 0 » correspond à la détection d'arythmie. En ordonnée, est représentée la fréquence cardiaque en intervalle R-R en msec. On observe de très grandes et brutales variations de l'espace R-R 'rentrant' par intermittence dans la zone de détection de TV (R-R < 330 msec, ligne horizontale supérieure) et de FV (R-R < 270 msec, ligne horizontale inférieure), entraînant l'administration de 4 chocs électriques de 35,4 Joules. On observe également que malgré les chocs, l'activité électrique reste très désordonnée.

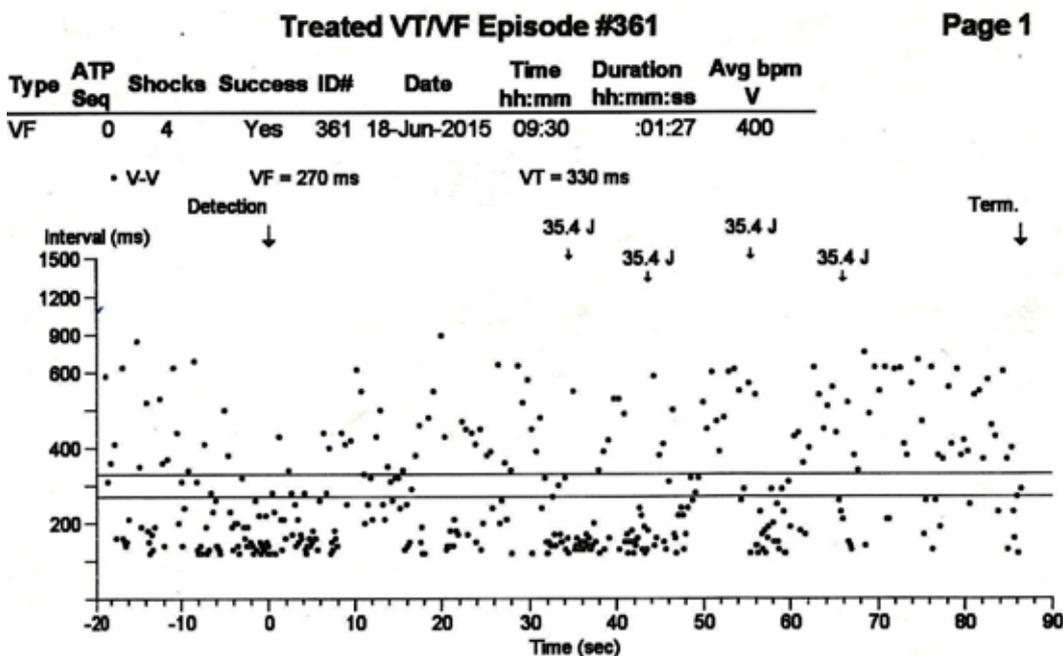
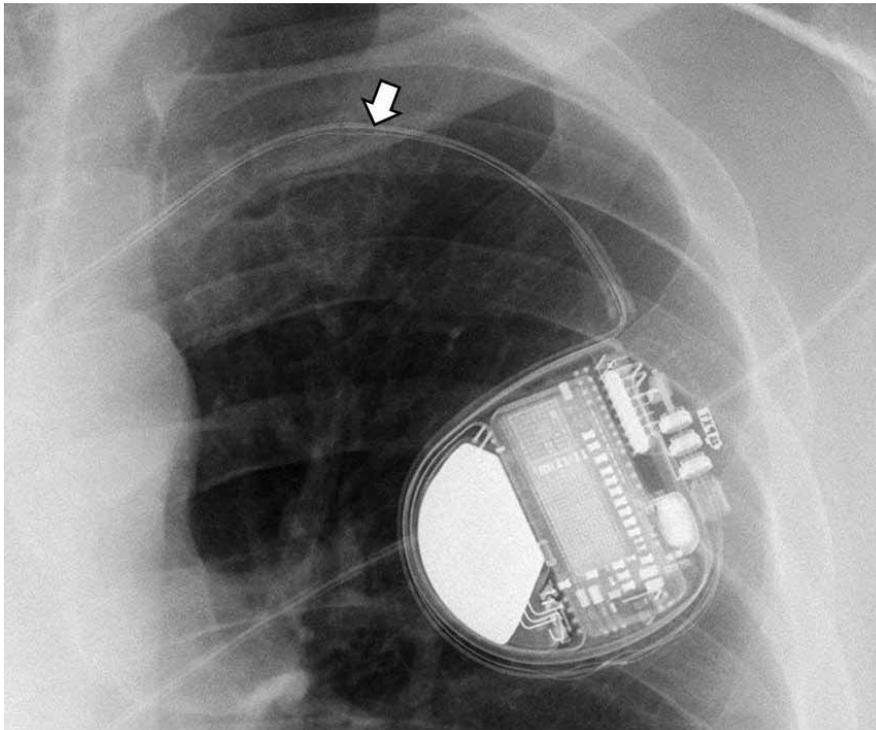


Figure 2. Radiographie de face du thorax

Image focalisée sur la région sous-claviculaire gauche. Présence d'une désolidarisation des composants de la sonde de défibrillateur au niveau du défilé costo-sous-claviculaire.



pour engendrer des thérapies par le DAI. Toutefois, une séquence d'artéfacts plus prolongée a entraîné l'activation du DAI comme pour une réelle FV et la délivrance des chocs électriques, au nombre de quatre au total (trois réellement ressentis par le patient). Une radiographie du thorax permet de confirmer la fracture de sonde située sur son trajet au niveau du défilé thoracique gauche (entre la clavicule et la première cote). (Figure 2). Il s'agit d'une localisation classique de fracture de sonde, rencontrée lorsque la sonde est soumise à des conflits répétés contre la clavicule. Le boîtier lui-même est quant à lui indemne de tout dysfonctionnement. Il est désactivé en salle d'urgence afin d'éviter de nouveaux chocs inutiles. Le patient est hospitalisé en cardiologie sous monitoring ECG. La sonde défectueuse est extraite le même jour et est remplacée par une nouvelle sonde ventriculaire. L'intervention se déroule sans complication. Le défibrillateur est réactivé. Le contrôle de l'ensemble du système est normal et le patient peut quitter l'hôpital au lendemain de son admission, à nouveau protégé par son défibrillateur.

CAS CLINIQUE N°2

Le deuxième cas est celui d'un homme âgé de 52 ans, présentant une cardiopathie dilatée d'origine ischémique avec altération marquée de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection évaluée à 27 %). Le patient est considéré comme stable (classe fonctionnelle NYHA II). Compte tenu de ce contexte, il a été implanté d'un DAI en prévention primaire en 08/2014. Il s'agit un

système avec une seule sonde ventriculaire droite. Le patient contacte son cardiologue après avoir ressenti un choc électrique, alors qu'il prenait sa douche. Le patient est reçu rapidement en consultation. À l'admission, il est asymptomatique. À l'anamnèse, le patient signale que le choc a été précédé d'un malaise lipothymique sans perte de connaissance. Quelques jours auparavant, le traitement par bêtabloquant a été suspendu en consultation de cardiologie en raison d'hypotensions artérielles symptomatiques. L'électrocardiogramme réalisé montre un rythme sinusal à 80/min. À l'interrogation du défibrillateur, on observe de nombreux épisodes de tachycardie sur le canal ventriculaire aux alentours de 160/min avec une accélération brutale à 182/min, interprété comme de la tachycardie ventriculaire sur base de la fréquence cardiaque (>180/min) et le début brutal (Figure 3). Les condensateurs du défibrillateur sont activés et administrent un choc électrique de haute énergie (Figure 4). Comme il s'agit d'un appareil monocaméral (sonde ventriculaire), l'absence de sonde atriale, rend difficile la discrimination entre arythmie supraventriculaire et ventriculaire. Par la suite, le patient est hospitalisé pour surveillance ECG. On observera dans les heures qui suivent de la tachycardie supraventriculaire sous forme de tachycardies atriales paroxystiques. Le bêtabloquant est réintroduit et permet un contrôle du rythme.

Figure 3. Rapport d'interrogation du défibrillateur

Enregistrement dans la mémoire du système de nombreux épisodes de rythmes ventriculaires rapides (± 160 /min), non soutenus et donc non traités par le boîtier. Le dernier épisode du 22 juin 2015 à 12h53 était soutenu et a été traité par 1 choc électrique de 41 Joules.

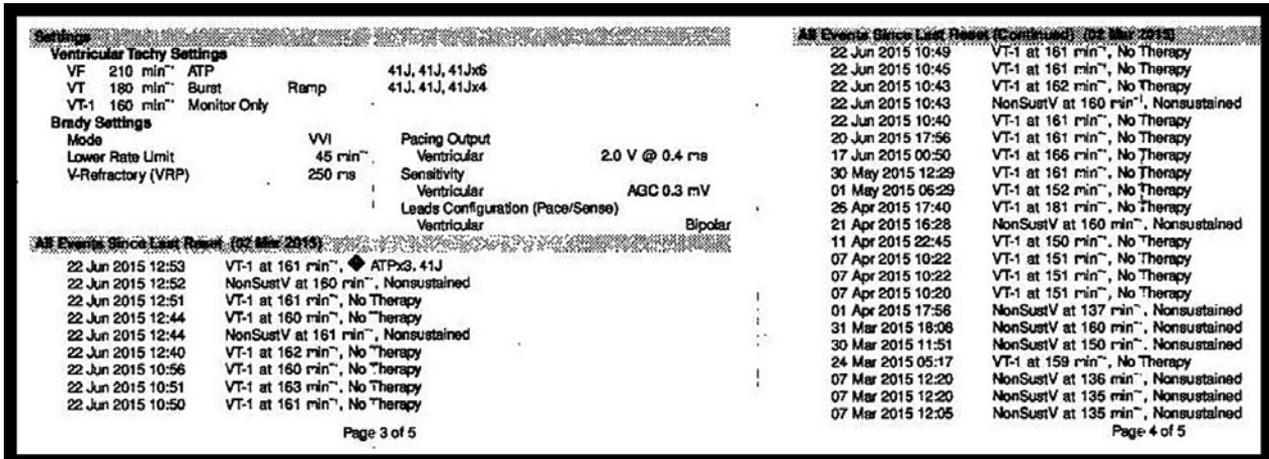
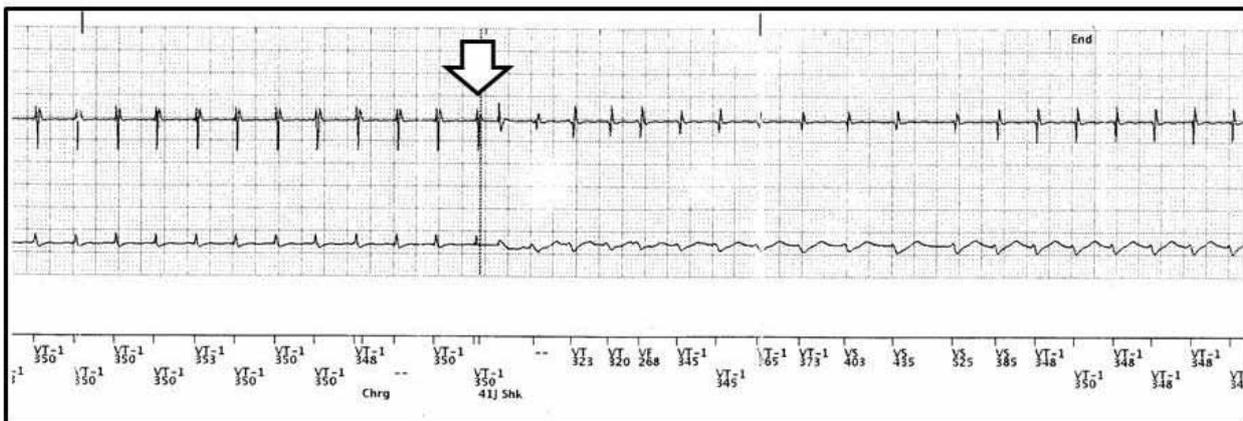


Figure 4. Électrogramme endocavitaire

Tracé correspondant au signal électrique tel qu'il est vu par le boîtier au moment d'un épisode de tachycardie. En bas, les intervalles R-R sont mesurés par le défibrillateur à 350 msec, soit 171/min et reconnus comme une TV. Un choc électrique est délivré (cfr flèche).



DISCUSSION

Les deux cas sont illustratifs de complications redoutées des porteurs de DAI : les chocs inappropriés. Par définition, un choc est inapproprié lorsqu'il est délivré pour des événements qui ne sont pas des arythmies ventriculaires (TV, FV). La tachycardie atriale et la fracture de sonde font donc partie de ces circonstances. La survenue de chocs inappropriés n'est pas rare : 13% selon l'étude MADIT II, 17% selon l'étude SCD-HeFT. Les causes les plus fréquentes de chocs inappropriés sont par ordre décroissant la fibrillation auriculaire (44%), d'autres tachycardies supraventriculaires dans 36% des cas (tachycardie atriale, tachycardie sinusale, tachycardies par ré-entrée), la fracture de sonde, la sur-détection de l'onde T et la détection d'ondes électromagnétiques extérieures (20%) (3-4).

LA FRACTURE DE SONDE

La fracture de sonde est la complication technique la plus fréquente des implants. Le taux d'événements pouvait pour certaines sondes anciennes atteindre 15% à 5 ans, voire 40% après 8 ans. Les sondes de ≥ 10 ans peuvent présenter un risque annuel de rupture de $\pm 20\%$ /an. Sachant le nombre de sondes en service, ce risque est donc important à prendre en considération (5). Cette complication est inhérente à la conception des sondes et à leur design. Le matériau utilisé peut jouer un rôle. Les sondes en polyuréthane présentent des risques plus importants de rupture de l'isolant. Les sondes en silicone présentent également un risque. En dehors des problèmes d'isolant, la recherche de miniaturisation des composants est pointée du doigt. La réduction du calibre des sondes a permis de minimiser les complications liées à leur

insertion mais a majoré les risques de dysfonctionnement, tout simplement par un manque de robustesse (6).

Une cassure peut toucher toutes les sondes (tous les calibres, toutes les marques confondues), même celles réputées plus solides et fiables. Si ce risque est bien connu du monde médical, en l'absence de registre prospectif, son incidence reste mal connue. On estime toutefois le taux à 0,58 %/an pour les sondes les plus récentes. Certains modèles ont malheureusement connu des dysfonctions plus fréquentes (2-3 %/an) et ont fait l'objet de rappels (Sprint Fidelis, Medtronic ; Riata, St. Jude Medical). La gestion de ces sondes peut alors poser problème. En 2010, on estimait le nombre de Riata implantées à travers le monde à 227.000 unités. Toutes ne se briseront pas mais la situation impose aux cardiologues d'être particulièrement vigilants et de renforcer les contrôles (7-9).

La solidité des sondes est particulièrement préoccupante lors de l'implantation chez des enfants. On estime que les risques de fracture de sondes sont de l'ordre de 14-21 % au sein de cette population (10). Les principales situations associées à ses ruptures de sonde sont reprises dans le tableau.

Tableau. Conditions associées à des risques plus importants de rupture de sonde

Population pédiatrique
Sexe féminin
Activités physiques intenses
Passage de la sonde dans le défilé costo-sous-claviculaire
Implantation du boîtier en sous-pectoral
Implantation du boîtier à droite
Technologie utilisée dans le design de la sonde

Une des causes principales de rupture est le cisaillement de la sonde lorsqu'elle est insérée à travers le ligament costo-claviculaire. Le résultat est une fracture du conducteur. Les autres causes plus rares sont l'oxydation progressive des métaux utilisés ou la formation de calcaires qui finissent par « attaquer » l'isolant.

Généralement, une fracture soudaine de sonde s'accompagne immédiatement de lourdes conséquences comme les chocs inappropriés délivrés par le DAI, ou l'impossibilité de stimuler le cœur (asystolie, syncopes). Des fractures de sondes sont parfois découvertes de façon fortuite (70% des cas) lors d'une analyse de l'appareil en consultation. Il s'agit en général de « micro-fractures » qui ne bouleversent pas le fonctionnement de l'appareil,

mais qui au fil du temps finiront inexorablement vers une rupture plus conséquente. Le DAI peut en cas de fortes variations des impédances de sondes émettre un bruit audible par le patient. Ce dernier est alors averti d'un problème inhérent à son DAI et peut consulter son cardiologue dans les plus brefs délais.

CONSÉQUENCES DES CHOC INAPPROPRIÉS

Les patients qui reçoivent un choc, qu'il soit approprié, ou non ont un pronostic péjoré. Lorsque le choc est approprié, le pronostic est déterminé par la maladie sous-jacente, et le risque de décès est majoré de 2 à 10 fois (11-13). Dans ce cas, le choc peut être une conséquence de la progression de la maladie, et non sa cause. Lors de chocs inappropriés, on observe d'abord un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Ils génèrent un stress et une angoisse importante. Ils ont également un impact sur la mortalité. Dans l'étude SCD-HeFT, la mortalité globale double après choc inapproprié, et dans l'étude MADIT II, le risque est multiplié par sept (4).

Lors de chocs appropriés, une élévation légère de la troponine est observée chez environ 43 % des patients. Les taux observés sont similaires à ceux rencontrés lors d'un test de défibrillation (14). On observe une élévation de troponine chez plus de 70 % des patients ayant reçu des chocs inappropriés en particulier chez ceux ayant reçu le plus grand nombre de chocs (± 20). Cette élévation de troponine, qui atteint parfois des taux généralement observés chez des sujets qui présentent une myocardite ou un infarctus, suggère que les chocs peuvent causer des dommages myocardiques (15).

MANAGEMENT DES CHOC INAPPROPRIÉS

La survenue de chocs délivrés par l'appareil doit pousser le patient à consulter immédiatement. L'analyse de l'appareil et des tracés enregistrés (Holter interne) permettra de qualifier les thérapies comme appropriées ou non. Des TV non syncopales peuvent être traitées par le DAI (par *overdrive*) à « bon escient » alors que le patient est toujours conscient. Lors de chocs inadéquats, l'application d'un aimant sur l'appareil suspend immédiatement les thérapies. L'effet perdure tant que l'aimant reste en contact avec le DAI. Lorsque la fracture de sonde est avérée, il faut la remplacer. L'ancienne sonde est soit retirée (après évaluation des risques) ou laissée en place, et une nouvelle sonde est implantée. L'extraction d'une sonde peut se compliquer de perforation, de déchirures cardiaques potentiellement fatales.

PRÉVENTION DES CHOC INAPPROPRIÉS

L'objectif dans la MSC réanimée est de prolonger la vie tout en préservant le bien être du patient. Le DAI doit pouvoir remplir ces deux missions. Si les chocs

inappropriés ternissent la réputation du DAI, les réduire est possible grâce, premièrement, à l'amélioration de la programmation des défibrillateurs. Environ 70 % des fractures de sondes sont détectées par l'analyse du fonctionnement des DAI. Les 30 % autres sont découvertes à l'occasion de chocs inappropriés. La programmation des DAI se fait via des fenêtres de détection des arythmies. Exemple : fenêtre de FV dès 250/min, de TV dès 180/min. En d'autres termes, lorsque la fréquence cardiaque (fréquence ventriculaire, quel que soit son origine) atteint au moins ces valeurs, l'appareil considère ce rythme comme un rythme ventriculaire létal et donc à traiter, soit par choc interne à haute énergie, soit par des stimulations rapides (*overdrive*). Il existe toutefois des algorithmes de discrimination basés d'une part sur la morphologie du signal électrique enregistré et d'autre part sur la régularité ou l'irrégularité de la tachycardie pour tenter de faire la part entre le rythme supra-ventriculaire (à ne pas traiter par le DAI) et le rythme ventriculaire. En optimisant la programmation de ces paramètres, il est déjà possible de réduire le risque de chocs inappropriés. Cette question a été abordée dans l'étude MADIT-RIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy*), qui a comparé trois modes de programmation différents chez 1500 patients (16). La programmation d'une fenêtre de détection à partir de 200/min, et d'une période d'observation avant d'administrer le traitement ont permis une réduction du risque respectivement de 79 % et 76 % par rapport à l'approche conventionnelle (fenêtre de détection plus lente, pas de délai avant de donner la thérapie). Cette réduction de chocs a permis également de réduire la mortalité toute-cause de 55 %. Ceci suggère à nouveau que les chocs inappropriés peuvent augmenter la mortalité. Deuxièmement, les traitements médicamenteux peuvent également réduire le risque de chocs inappropriés. Les bêta-bloquants, le sotalol, l'amiodarone peuvent réduire les risques jusque 78 %. Un des avantages de l'amiodarone est son efficacité sur les arythmies supra et ventriculaires et sa sécurité d'emploi chez les patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque (effet neutre sur la mortalité, même lors de fraction d'éjection ventriculaire ≤ 35 %) (17,18). Ensuite, des sociétés ont mis sur le marché des programmes (exemple de Medtronic, Minneapolis : « Lead Integrity Alert » ou LIA) qui détectent les risques de sur-détection de bruits émis par la fracture d'une sonde de défibrillation. Le principe est basé sur l'analyse de l'impédance de la sonde (majoration de > 75 %, réduction de 50 % par rapport à la médiane des 13 jours qui précèdent), des variations brusques et très rapides de la fréquence des QRS (intervalles R-R de < 140 ms), ou la détection d'arythmies pouvant correspondre à des TV non soutenues. Lorsque l'alerte est enclenchée, la détection de fibrillation ventriculaire est retardée et une alerte sonore est émise par le boîtier du défibrillateur toutes les 4 heures. Ce type de programme s'est montré particulièrement performant (19, 20). Enfin, une autre solution vient du « Home Monitoring (HM)» qui assure un suivi clinique et technique de l'appareil. Le HM a été développé depuis le début des années 2000. Ce système

(exemple : Biotronik GmbH & co, Berlin) est branché au domicile du patient et permet l'envoi automatique et journalier d'informations concernant l'intégrité du boîtier, des sondes, tout comme d'éventuelles thérapies administrées. L'expérience montre que le HM permet de détecter plus de 90 % des complications liées à des défauts de l'intégrité des sondes. Moins de 10 % des patients sont symptomatiques au moment de l'alerte, indiquant que la majorité sont inconscients de la menace qui pèse sur eux. La détection précoce des problèmes techniques permet alors de prendre les mesures correctrices qui s'imposent, avant la survenue d'un choc inapproprié (21).

CONCLUSION

Les défibrillateurs automatiques internes sont largement utilisés depuis des années dans la prévention de la mort subite. Ces appareils permettent, via un choc interne ou des stimulations rapides, le traitement immédiat des arythmies ventriculaires létales comme la tachycardie ventriculaire rapide ou la fibrillation ventriculaire. L'efficacité et la fiabilité de ces appareils ne sont plus à démontrer. Toutefois, des thérapies peuvent être délivrées à tort (en dehors du contexte de tachyarythmie ventriculaire) par le système. Ces chocs inappropriés sont le plus souvent secondaires à des tachycardies supraventriculaires, mais font parfois suite à la rupture de la sonde de défibrillation. Ces chocs indésirables ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients, et majorent les risques de mortalité. Plusieurs moyens permettent, sinon d'endiguer, du moins de réduire fortement l'incidence de ces événements indésirables.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'un patient porteur d'un défibrillateur automatique interne reçoit un choc électrique, une consultation en cardiologie est toujours indiquée. L'analyse de l'appareil et des tracés enregistrés permettra de qualifier les thérapies comme appropriées ou non. Lors de chocs inadéquats répétés, l'application d'un aimant sur le boîtier du DAI suspend immédiatement les thérapies sans affecter la fonction de pacemaker si celle-ci est nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, *et al.* Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-4.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv316
3. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, Reddy RK, *et al.* Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009–1017.
4. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, *et al.* Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 1357-65.
5. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater K, Senges J, Schneider S *et al.* Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation* 2007;115:2474–80.
6. Ellis CR, Rottman JN. Increased rate of subacute lead complications with small-caliber implantable cardioverter-defibrillator leads. *Heart Rhythm* 2009;6:619–24.
7. Demirel F, Adiyaman A, Delnoy Per, Smit JJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Mechanical and electrical dysfunction of Riata implantable cardioverter-defibrillator leads. *Europace* 2014 Dec;16(12):1787-94. doi: 10.1093/europace/euu079.
8. Hauser RG, Hayes DL. Increasing hazard of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *Heart Rhythm* 2009;6:605–10.
9. Fazal IA, Shepherd EJ, Tynan M, Plummer CJ, McComb JM. Comparison of Sprint Fidelis and Riata defibrillator lead failure rates. *Int J Cardiol* 2013;168:848–52.
10. Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, *et al.* Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1685–91.
11. Sweeney MO. Point: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2012; 9:985–987.
12. Dorian P. Counterpoint: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2012; 9:988–991.
13. Swerdlow C, Ellenbogen KA, Klein GJ. Resolving the conflict: Implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Heart Rhythm* 2011; 9:1328–1330.
14. Hasdemir C, Shah N, Rao AP, Acosta H, Matsudaira K, Neas BR, *et al.* Analysis of troponin I levels after spontaneous implantable cardioverter defibrillator shocks. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13:144–150.
15. Sham'a RA, Nery P, Sadek M, Yng D, Redpath C *et al.* Myocardial injury secondary to ICD shocks, insights from patients with lead fracture ; *PACE* 2014 ; 37 : 237-241.
16. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, *et al.* Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.
17. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, *et al.* Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1855– 62.
18. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, *et al.* Optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients I. Comparison of betablockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006;295:165–71.
19. Swerdlow CD, Gunderson BD, Ousdigian KT, Abeyratne A, Sachanandani H, Ellenbogen KA. Downloadable Software algorithm reduces inappropriate shocks caused by ICA lead fractures. *Circulation* 2010 Oct 12;122(15):1449-55.
20. Ellenbogen K, Gunderson BD, Stromberg KD, Swerdlow CD. Performance of Lead Integrity Alert to Assist in the Clinical Diagnosis of Implantable Cardioverter Defibrillator Lead Failures Analysis of Different Implantable Cardioverter Defibrillator Leads. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:1169-1177.
21. Spencker S, Coban N, Koch L *et al* ; Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator patients due to lead failure. *Europace* 2009; 11, 483–488.

AFFILIATIONS

Cliniques universitaires Saint-Luc, Unité de Rythmologie, Service de Cardiologie, B-1200 Bruxelles

Correspondance

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-LUC
Responsable de l'Unité de Rythmologie
Service de Cardiologie
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
e-mail : christophe.scavee@uclouvain.be

1^{er} anti-Xa direct par voie orale

Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques*²



Efficacité et sécurité
également démontrées
dans la vie réelle³

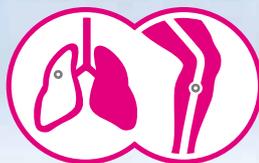
Indications également remboursées :



Traitement
des TVP²



Traitement
des EP²



Prévention
des récurrences sous forme
d'EP et de TVP²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement de la hanche²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement du genou²

* chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 20 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : **Xarelto 10 mg** : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. **Xarelto 15 mg** : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. **Xarelto 20 mg** : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé). **Xarelto 10 mg** : comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. **Xarelto 15 mg** : comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. **Xarelto 20 mg** : comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Xarelto 10 mg** : prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **Xarelto 15 et 20 mg** : 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 \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. 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). **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 10 mg** : la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : **Prévention des AVC et des embolies systémiques** : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : **Xarelto 10 mg** : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Xarelto 15 mg et 20 mg** : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (iINR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : **Xarelto 10 mg** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Xarelto 15 mg et 20 mg** : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. 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. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** : **Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg** : la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardiopathie** : **Xarelto 15 mg - 20 mg** : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardiopathie. Pour la cardiopathie guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardiopathie. **Mode d'administration** : voie orale. **Xarelto 10 mg** : Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). **Xarelto 15 mg et 20 mg** : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications** : **Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophthalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérielles, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éxétilate, apixaban, etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : **Xarelto 10 mg – 15 mg – 20 mg** : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences** (4556 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'ASa ou de l'ASa associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (\geq 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patients-années. Les fréquences des effets indésirables rapportées avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/100 ; peu fréquent \geq 1/1 000, $<$ 1/100 ; rare \geq 1/10 000, $<$ 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire)^a (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent) ; hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypotension, hématomas (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^b, diarrhée, vomissements^c (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent) ; ictere (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisés), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent) ; urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités^d (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et mictionné^e) ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)^f (fréquent) ; insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre^g, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), hypémie localisée^h (rare). **Investigations** : élévation des transaminases (fréquent) ; élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguinesⁱ, élévation de la LDH^j, de la lipase^k, de l'amylase^l, des γ -GT^m (peu fréquent) ; élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion ; plaie suintanteⁿ (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^o (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalés sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Observations post-commercialisation** : Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Affections du système immunitaire : angioedème et œdème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rapportés \geq 1/1000 $<$ 1/100). Affections hépatobiliaires : cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares (\geq 1/10 000 $<$ 1/1000)). Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1 000 $<$ 1/100)). **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **DELIVRANCE** : sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.12.2015.2834

10 mg 10 comp : € 33,45
 10 mg 30 comp : € 86,53
 15 mg 28 comp : € 95,09
 15 mg 98 comp : € 249,78
 15 mg 42 comp : € 125,63
 20 mg 28 comp : € 95,09
 20 mg 98 comp : € 249,78

1. Calculation based on IMS health MIDAS database: Monthly Sales.

2. RCP Xarelto®

3. Camm et al. ; European Heart Journal ; 2015 ; doi:10.1093/eurheartj/ehv466

