

 Générale
de santé
HÔPITAL PRIVÉ
DE VILLENEUVE
D'ASCQ



Docteur Damien MAES

Mise à jour des Recommandations 2012 de l'ESC sur la prise en charge de la Fibrillation Atriale

European Heart Journal 2012

**Association Européenne du Rythme Cardiaque (EHRA);
Avec le soutien de l'Association Européenne de Chirurgie Cardio-Thoracique (EACTS)**

Août 2012

ESC = European Society of Cardiology / Société Européenne de Cardiologie
Camm AJ et al. Eur Heart J doi:10.1093/eurheartj/ehs253



2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association

Authors/Task Force Members: A. John Camm (Chairperson) (UK)*, Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), Irene Savelieva (UK), Dan Atar (Norway), Stefan H. Hohnloser (Germany), Gerhard Hindricks (Germany), Paulus Kirchhof (UK)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (CPG Chairperson) (The Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland)

Recommandations sur les traitements antithrombotiques

Classes de recommandations

| Classe | Definition | Action suggérée |
|------------|---|--------------------------------|
| I | Preuve et/ou consensus général qu'un traitement donné ou une procédure est bénéfique, utile, efficace | Est recommandé/ Est indiqué |
| II | Preuve contestable et/ou divergence d'opinion à propos de l'utilité/efficacité d'un traitement donné ou d'une procédure | |
| IIa | Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité | Devrait être envisagé |
| IIb | L'utilité est moins appuyée par la preuve/opinion | Doit être envisagé |
| III | Preuve et/ou consensus général qu'un traitement donné ou une procédure n'est ni bénéfique, ni utile, ni efficace, et même nuisible dans certains cas. | N'est pas recommandé |

Niveau de preuve

| | |
|--------------------|--|
| Niveau de preuve A | Données issues de multiples essais cliniques randomisés ou méta-analyses |
| Niveau de preuve B | Données issues d'un seul essai clinique randomisé ou d'études larges non randomisées. |
| Niveau de preuve C | Consensus d'opinion des experts et/ou petites études, analyses rétrospectives, registres |

Recommandations générales (1)

| Recommandation | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| Un traitement antithrombotique pour la prévention thromboembolique est recommandé pour tous les patients atteints de FA, sauf ceux à faible risque (ex: H/F âgés de moins de 65 ans avec une FA isolée), ou présentant des CI. | I | A |
| Le choix d'un traitement antithrombotique devrait être basé sur les risques absolus d'AVC/thromboembolisme et de saignement, ainsi que sur le bénéfice clinique net pour un patient donné. | I | A |
| Le score CHA ₂ DS ₂ -VASc est recommandé en tant que moyen d'évaluation du risque d'AVC dans la FA non valvulaire. | I | A |
| Aucun traitement antithrombotique n'est recommandé pour les patients à faible risque (ex: H/F âgés de moins de 65 ans avec une FA isolée) ayant un score CHA ₂ DS ₂ -VASc égal à 0 et ne présentant aucun facteur de risque. | I | B |

Recommandations générales (2)

| Recommandation | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| <p>Chez les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥2, un traitement ACO :</p> <ul style="list-style-type: none">•Un AVK à dose ajustée (INR 2–3); ou•Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou•Un inhibiteur oral du facteur Xa (e.g. rivaroxaban, apixaban) <p>... est recommandé, sauf si contre-indiqué.</p> | I | A |
| <p>Chez les patients avec un score CHA₂DS₂-VASc =1, un traitement ACO :</p> <ul style="list-style-type: none">•Un AVK à dose ajustée (INR 2–3); ou•Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou•Un inhibiteur oral du facteur Xa (e.g. rivaroxaban, apixaban) <p>... Devrait être envisagée, sur la base de l'évaluation du risque de complications de saignement, ainsi que sur les préférences du patient.</p> | IIa | A |

INR = international normalized ratio; ACO = anticoagulant oral ; AVK = antivitamine K

Recommandations générales (3)

| Recommandation | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| Les femmes âgées < 65 ans qui sont atteintes de FA isolée (mais qui affichent un score CHA ₂ DS ₂ -VASc =1, du fait de leur sexe) sont à faible risque, et aucun traitement antithrombotique ne doit être envisagé. | Ia | B |
| Dans le cas où le patient refuse tout ACO (ni AVK ni NACOs), un traitement antiagrégant plaquettaire pourrait être envisagé, constitué d'AAS 75-100mg et de clopidogrel 75mg une fois par jour (lorsque le risque de saignement est faible) ou – moins efficacement – AAS 75-325mg une fois par jour. | Ia | B |

AAS = acide acetylsalicylique; NACO = nouvel anticoagulant oral; ACO = anticoagulant oral; AVK = antivitamine K;

Usage des AVK et des antiagrégants plaquettaires

- La prévention des AVC avec un AVK est efficace quand le TTR est satisfaisant
 - Un traitement d'AVK "bien contrôlé" se définit par un TTR d'au moins 70%
- Quand un AVK est utilisé, des efforts pour améliorer la qualité du contrôle de l'INR sont nécessaires afin d'atteindre des TTRs élevés.
- L'efficacité de la prévention des AVC avec l'AAS est faible, avec comme potentiel effet secondaire:
 - Risque de saignement majeur et HIC non significativement différents par rapport à ceux induits par l'utilisation des ACO, surtout chez les personnes âgées.
- Les antiagrégants plaquettaires (association d'AAS et clopidogrel ou AAS en monothérapie), utilisés pour la prévention des AVC dûs à la FA, devraient être limités aux patients qui refusent toute forme d'ACO
- Une monothérapie d'AAS devrait être attribué aux patients qui refusent tout ACO et qui ne peuvent pas tolérer un traitement par l'association d'AAS et clopidogrel du fait d'un risque de saignement accru par exemple.

INR = international normalized ratio; AAS = acide acetylsalicylique; NACO = nouvel anticoagulant oral; ACO = anticoagulant oral; AVK = antivitamine k; HIC: hémorragie intra-cranienne; TTR=Time in Therapeutic Range = temps passé dans la zone thérapeutique

Recommandations spécifiques aux NACO (1)

| Recommandation | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| <p>Lorsqu'un AVK à dose ajustée (INR 2-3) ne peut être utilisé chez un patient atteint de FA pour qui un ACO est recommandé, en raison des difficultés d'obtenir une anticoagulation efficace, des effets secondaires sous AVK ou une incapacité de supporter le suivi d'INR, un NACO:</p> <ul style="list-style-type: none">• un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou• un inhibiteur oral du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) <p>... est recommandé.</p> | I | B |
| <p>Lorsqu'un ACO est recommandé, un NACO:</p> <ul style="list-style-type: none">• un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran); ou• un inhibiteur oral du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) <p>... Pourrait être envisagé plutôt qu'un AVK à dose ajustée (INR 2-3) chez la plupart des patients à FA non valvulaire, sur la base du bénéfice clinique net.</p> | IIa | A |

BID = deux fois/jour; INR = international normalized ratio; NACO = nouvel anticoagulant oral;
AVK = antivitamine K;

Recommandations spécifiques aux NACO (2)

| Recommandation | Classe | Niveau |
|--|--------|--------|
| <p>Lorsque le dabigatran est prescrit, une dose de 150mg 2 fois/j pourrait être envisagée pour la plupart des patients, en préférence de la dose de 110mg 2 fois/j, cette dernière étant recommandée en cas de:</p> <ul style="list-style-type: none">• patients âgés ≥ 80 ans• interactions médicamenteuses (ex: verapamil)• risque élevé de saignement (score HAS-BLED ≥ 3)• insuffisance rénale modérée (CrCl 30–49 mL/min) | IIa | B |
| <p>Lorsque le rivaroxaban est envisagé, une dose de 20mg 1fois/j devrait être envisagée pour la plupart des patients, la dose de 15mg 1 fois/j étant recommandée en cas de:</p> <ul style="list-style-type: none">• risque élevé de saignement (score HAS-BLED ≥ 3)• insuffisance rénale modérée (CrCl 30–49 mL/min) | IIa | C |

CrCl = clairance de la créatinine

Les NACOs chez les patients insuffisants rénaux

| Recommandation | Classe | Niveau |
|---|--------|--------|
| Un examen initial ainsi qu'une évaluation régulière de la fonction rénale (par CrCl) sont recommandés chez les patients chez qui un NACO est instauré. Ces mesures doivent être effectuées 1 fois/an, mais plus fréquemment chez les patients insuffisants rénaux → 2-3 évaluations/an. | IIa | A |
| Les NACOs (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) ne sont pas recommandés chez les patients insuffisants rénaux sévères (CrCl <30mL/min). | III | A |

CrCl = clairance de la créatinine; NACO = nouvel anticoagulant oral

NACOs vs AVKs

- Les NACOs offrent une meilleure efficacité, une meilleure sécurité et une commodité supérieure, comparé à un traitement anticoagulant par AVKs.
- Lorsqu'un ACO est recommandé, un NACO – soit un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ou un inhibiteur oral du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) devrait être envisagé, à la place d'un AVK à dose ajustée (INR 2-3) chez la plupart des patients atteints de FA.

INR = international normalized ratio; NACO = nouvel anticoagulant oral; AVK = antivitamine K

Résumé de la mise à jour

- Insiste sur l'importance du score CHA₂DS₂-VASc pour identifier les patients à "risque vraiment bas" qui ne nécessitent pas de traitement antithrombotique.
- Les NACO largement préférables aux AVK chez une vaste majorité de patients atteints de FA non valvulaire, lorsqu'ils sont utilisés comme dans les essais cliniques.
- L'utilisation d'antiagrégant plaquettaire pour la prévention des AVC devrait être limitée aux peu de patients, qui refusent toute forme d'ACO.

AAS = acide acetylsalicylique; NACO = nouvel anticoagulant oral; ACO = anticoagulant oral; AVK = antivitamine K

CHA₂DS₂-VASc

| CHA ₂ DS ₂ -VASc critères | Score |
|--|-------|
| Insuffisance cardiaque C ongestive / Dysfonction ventriculaire gauche | 1 |
| H ypertension | 1 |
| A ge ≥75 ans | 2 |
| D iabète | 1 |
| AVC / Accident ischémique transitoire / évènements thromboemboliques (S troke) | 2 |
| Maladie V asculaire (antécédent d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique) | 1 |
| A ge 65–74 ans | 1 |
| Sexe (ex: femme) (S exe <i>category</i>) | 1 |

| Score total | Patients (n=7329) | Taux d'AVC ajusté(%/an)* |
|-------------|-------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 0.0 |
| 1 | 422 | 1.3 |
| 2 | 1230 | 2.2 |
| 3 | 1730 | 3.2 |
| 4 | 1718 | 4.0 |
| 5 | 1159 | 6.7 |
| 6 | 679 | 9.8 |
| 7 | 294 | 9.6 |
| 8 | 82 | 6.7 |
| 9 | 14 | 15.2 |

*Taux théoriques sans thérapie; supposant que la warfarine fournit une réduction de 64% du risque d'AVC, basé sur Hart RG et al.2007

Lip G et al. Chest 2010;137:263-72; Lip G et al. Stroke 2010; 41:2731–8;
Camm J et al. Eur Heart J 2010; 31:2369–429; Hart RG et al. Ann Intern Med 2007;146:857–67

HAS-BLED

| HAS-BLED: critères de risque | Score |
|---|--------|
| Hypertension | 1 |
| Fonction rénale ou hépatique Anormale (1 point pour chaque) | 1 or 2 |
| AVC (<i>Stroke</i>) | 1 |
| Saignements (<i>Bleedings</i>) | 1 |
| INR Labiles | 1 |
| Patients âgés (âge >65 ans) (<i>Eldery</i>) | 1 |
| traitements ou alcool (un point pour chaque) (<i>Drugs</i>) | 1 or 2 |

| Score total HAS-BLED | N | Nombre de saignements | Saignements pour 100 patients-année* |
|----------------------|------|-----------------------|--------------------------------------|
| 0 | 798 | 9 | 1.13 |
| 1 | 1286 | 13 | 1.02 |
| 2 | 744 | 14 | 1.88 |
| 3 | 187 | 7 | 3.74 |
| 4 | 46 | 4 | 8.70 |
| 5 | 8 | 1 | 12.5 |
| 6 | 2 | 0 | 0.0 |
| 7 | 0 | – | – |
| 8 | 0 | – | – |
| 9 | 0 | – | – |

*P valeur pour tendance= 0.007

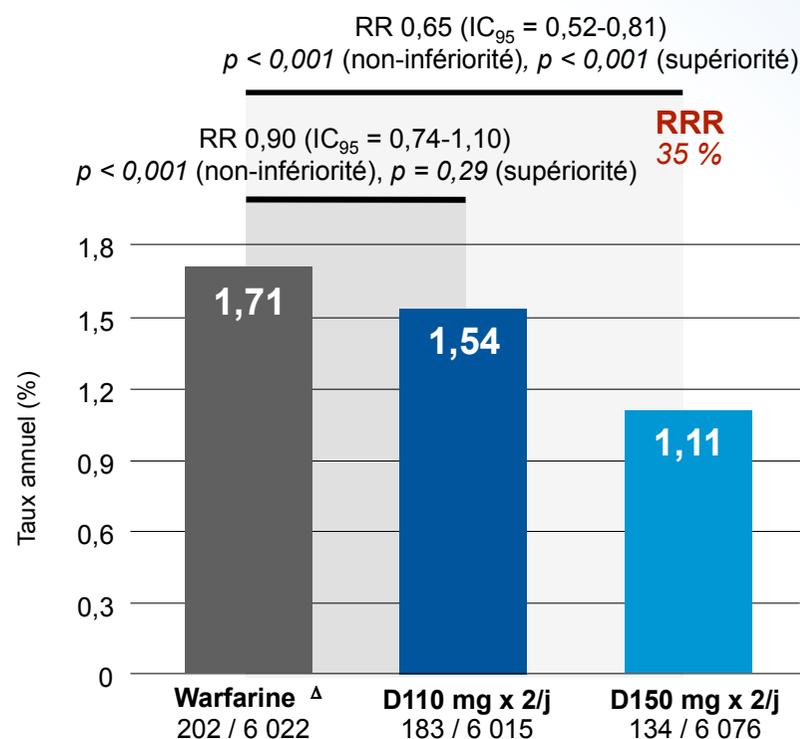
12-1078 12/2012 Boehringer-Ingelheim SAS

INR = international normalized ratio

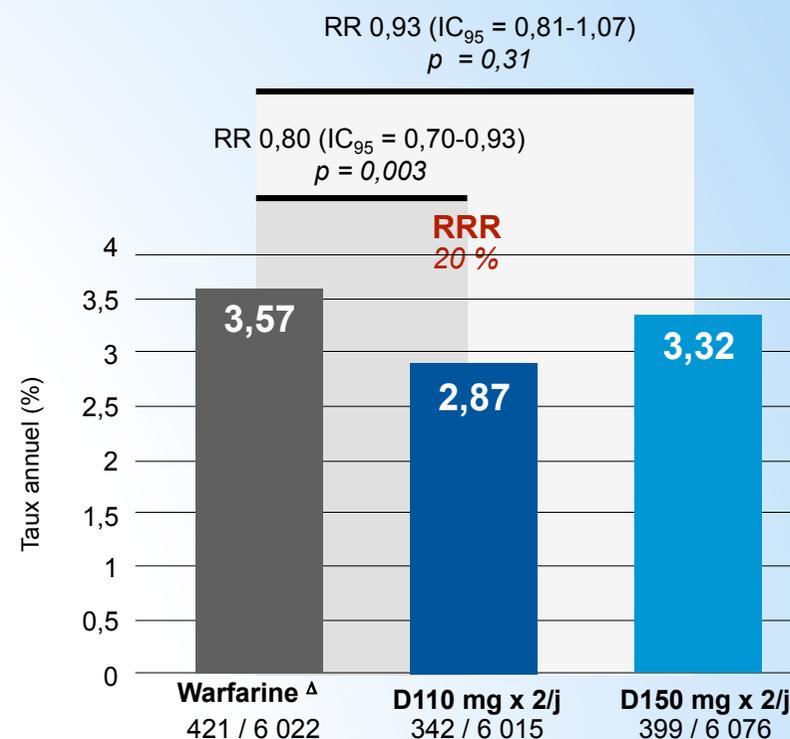
Pisters R et al. Chest. 2010;138:1093–100; ESC guidelines: Camm J et al. Eur Heart J 2010;31:2369–429

Critères principaux d'évaluation dans RE-LY®

Taux d'AVC et/ou d'embolie systémique (Critère principal d'efficacité)



Taux d'hémorragies majeures (Critère principal de tolérance)

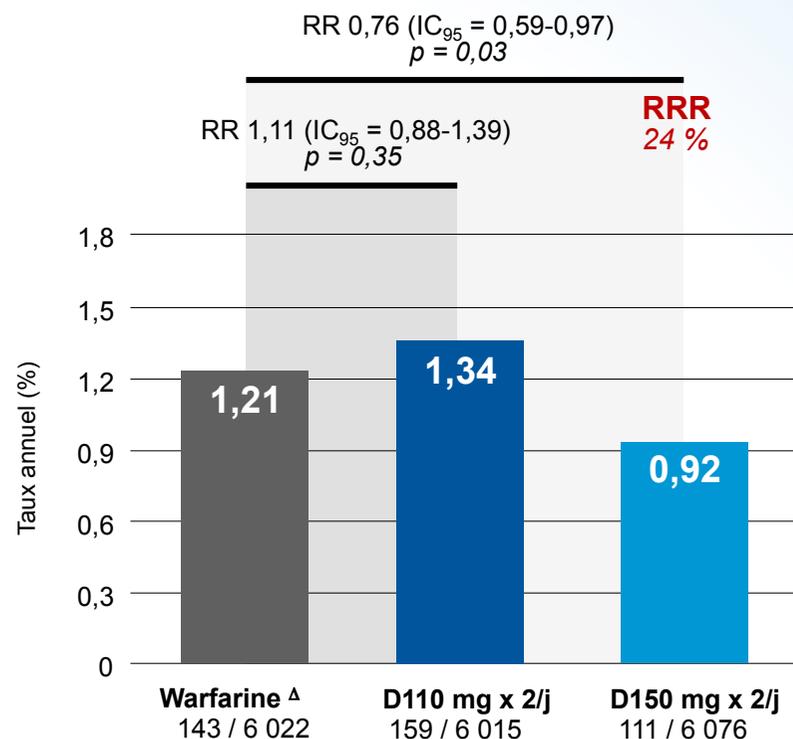


^Δ pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR est dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) : 64 %

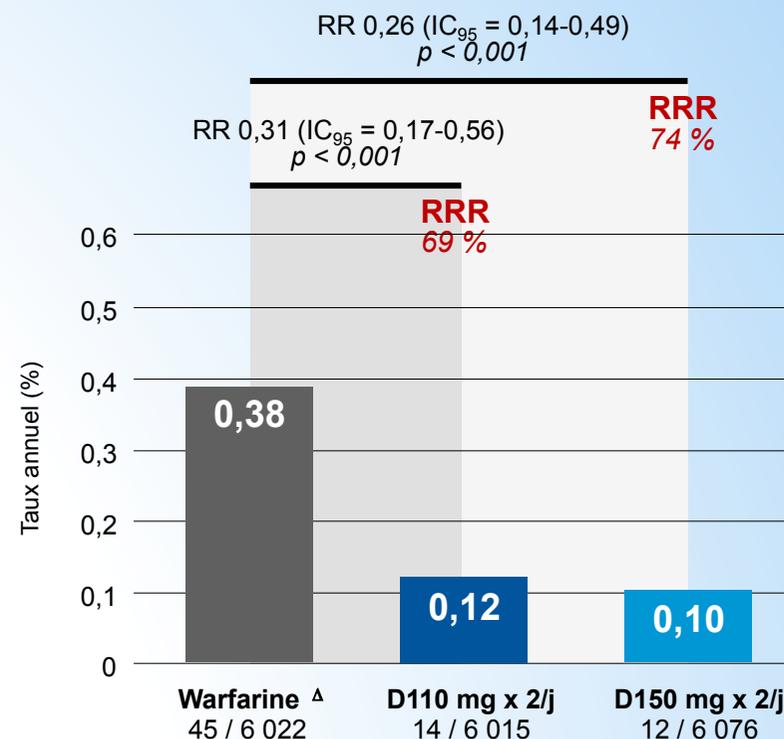
Connolly SJ *et al.* Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51
Connolly SJ *et al.* New identified events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6. Supplementary appendix.
Résumé des caractéristiques du produit Pradaxa®.

Types des AVC (composantes du critère principal d'efficacité)

AVC ischémiques ou non précisés



AVC hémorragiques



^Δ pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR est dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) : 64 %

Pas de différence significative sur le taux annuel d'embolies systémiques

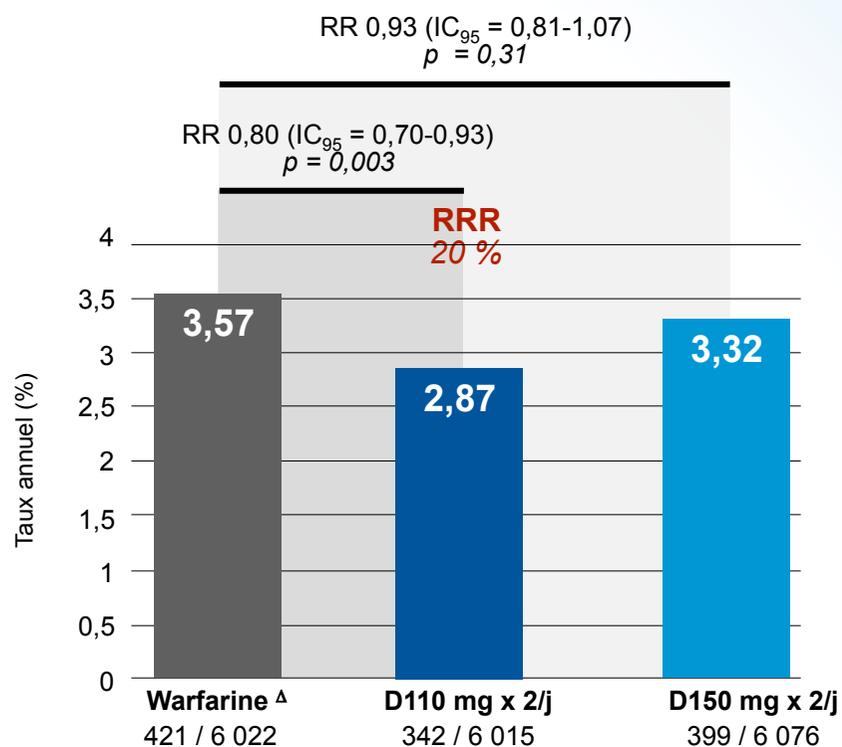
Dabigatran 150 mg x2/j (n/N = 13/6076) : 0,11 % ; Dabigatran 110 mg x2/j (n/N = 15/6015) : 0,13% ; warfarine (n/N = 21/6022) : 0,18 %

RR = risque relatif ; RRR = réduction du risque relatif ; D = dabigatran.

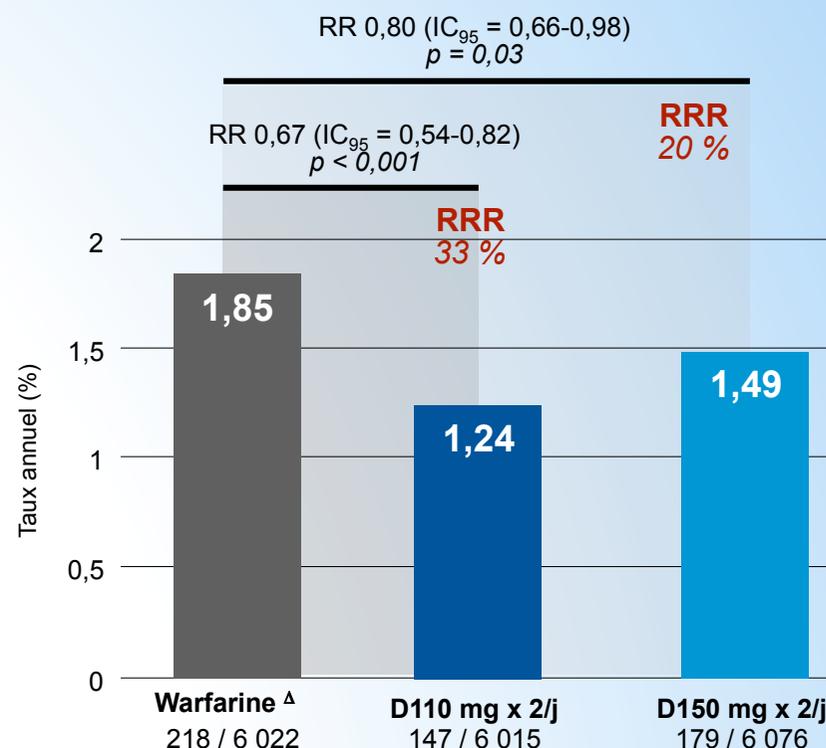
Connolly SJ *et al.* Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
 Connolly SJ *et al.* New identified events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6. Supplementary appendix.
 Résumé des caractéristiques du produit Pradaxa®.

Hémorragies majeures et hémorragies menaçant le pronostic vital

Hémorragies majeures (Critère principal de tolérance)



Hémorragies menaçant le pronostic vital (Composante du critère principal de tolérance)



^Δ pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR est dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) : 64 %

RR = risque relatif ; RRR = réduction du risque relatif ; D = dabigatran.

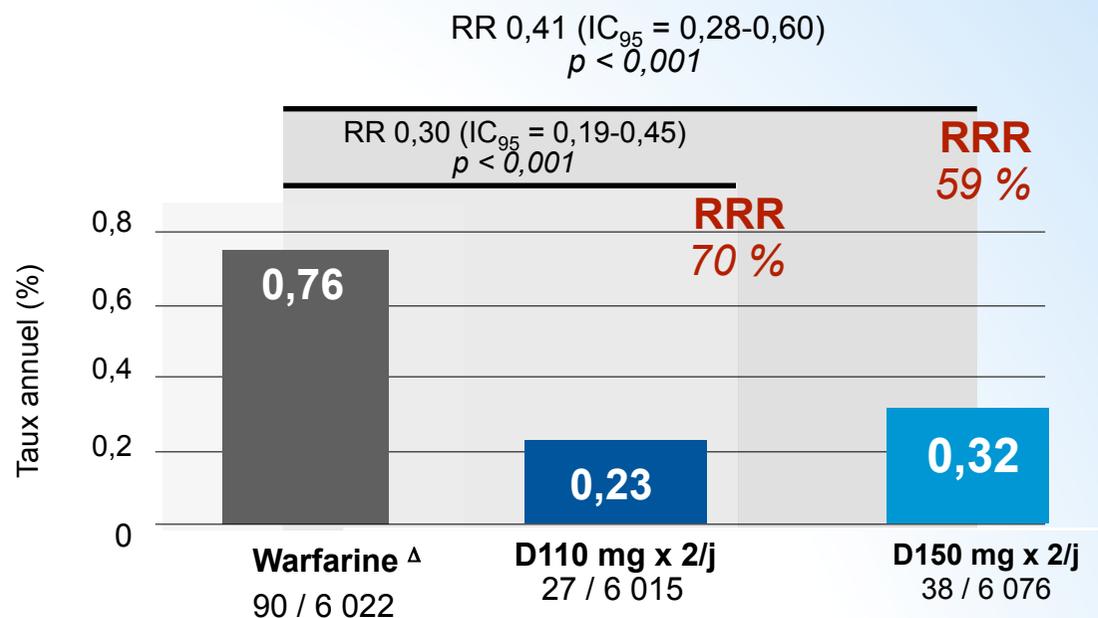
* Une hémorragie majeure peut être menaçante ou non menaçante pour le pronostic vital.

Pour une information complète sur la tolérance, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®.

Connolly SJ *et al.* Dabigatran *versus* warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.

Connolly SJ *et al.* New identified events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6. Supplementary appendix.

Hémorragies intracrâniennes (composante du critère principal de tolérance)



^Δ pourcentage moyen du temps de l'étude durant lequel l'INR est dans l'intervalle thérapeutique (INR 2-3) : 64 %

RR = risque relatif ; RRR = réduction du risque relatif ; D = dabigatran.

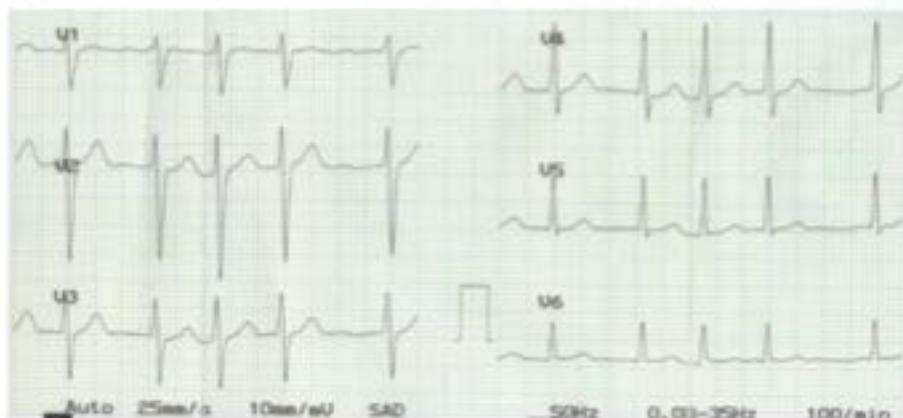
* Une hémorragie majeure peut être menaçante ou non menaçante pour le pronostic vital.
Pour une information complète sur la tolérance, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®.

Connolly SJ *et al.* Dabigatran *versus* warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
Connolly SJ *et al.* New identified events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6. Supplementary appendix.

CAS CLINIQUE

1

- Mme. A...., 83 ans, consulte à la suite d'un malaise sans perte de connaissance ni chute survenue il y 48 heures.
- ATCD : HTA traitée par Inhibiteur Calcique et IEC, dyslipidémie traitée par Statine
- Examen clinique : pas de signe d'insuffisance cardiaque, BDC irréguliers 100 / min, PA = 147/73 mm Hg, examen sans particularité. Taille 162 cm, poids 50 Kg
- Dernière biologie : créatinine = 84 μ mol/l, K⁺ = 4.1 mmol/l, Na⁺ = 142 mmol/l,



Quel est le risque embolique de Mme A ?

Quel est le risque hémorragique de Mme A ?

CAS CLINIQUE

1

Evaluation du risque embolique ?

Score CHADS₂ = 2

- âge > 75 ans = 1 point, HTA = 1 point
=> risque annuel d'AVC = 4%

| Critère CHADS ₂ | Score |
|---|-------|
| C : insuffisance cardiaque congestive | 1 |
| H : hypertension artérielle | 1 |
| A : âge >75 ans | 1 |
| D : diabète | 1 |
| S : AVC/accident ischémique transitoire | 2 |

=> **Traitement anticoagulant oral recommandé** (score CHADS₂ ≥ 2)

Score CHA₂DS₂-VASc = 4

- âge = 2 points, HTA = 1 point, ♀ = 1 point
=> risque annuel d'AVC = 4%

| critères CHA ₂ DS ₂ -VASc | Score |
|---|-------|
| C : Insuffisance cardiaque congestive : dysfonction ventriculaire gauche | 1 |
| H : hypertension artérielle | 1 |
| A : âge ≥75 ans | 2 |
| D : diabète | 1 |
| S : AVC/Accident ischémique transitoire / Thrombo-embolie | 2 |
| V : maladie vasculaire (ATCD d'infarctus du myocarde, maladie artérielle périphérique ou plaque aortique) | 1 |
| A : âge 65–74 ans | 1 |
| S : sexe (féminin) | 1 |

=> **Traitement anticoagulant oral recommandé** (score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2)

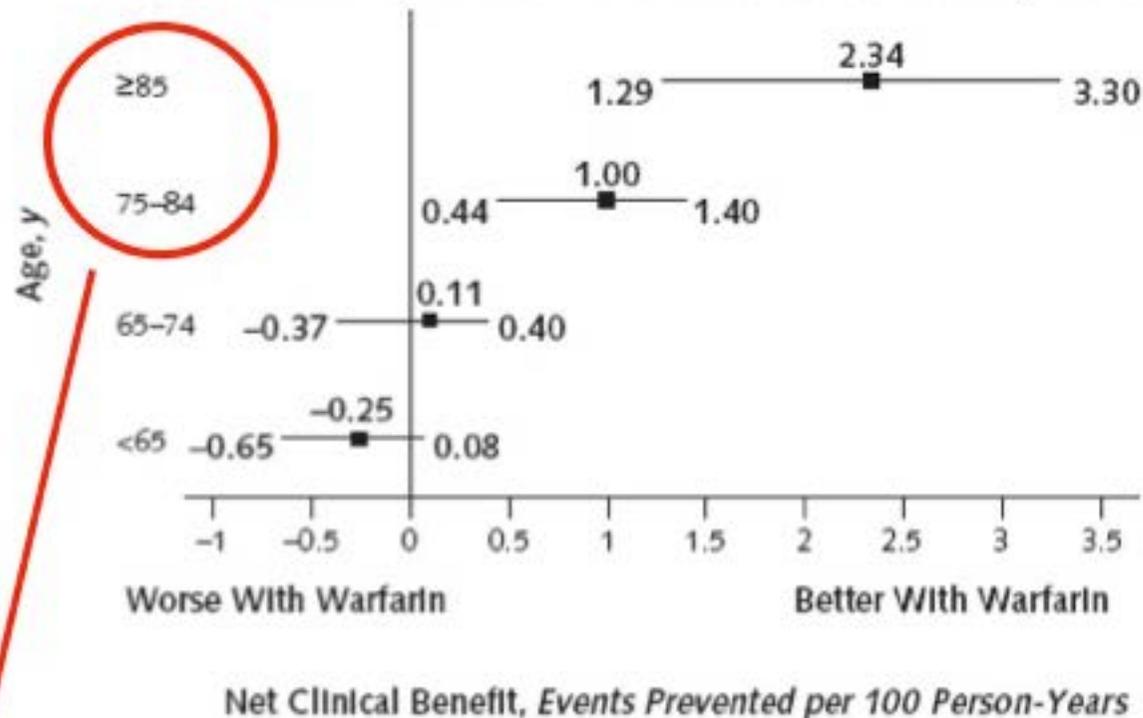
CAS CLINIQUE

1

Plus le sujet est âgé, plus il bénéficie des anticoagulants

Etude ATRIA, n=13 559 patients en FA non valvulaire suivis 7 ans

Bénéfice clinique net = événements ischémiques et hémorragiques



Le bénéfice net est en faveur des AVK après l'âge de 75 ans

(malgré le risque hémorragique, le bénéfice des AVK l'emporte en raison du risque majeur d'AVC lié à la FA > 75 ans)

• Singer A. et al. ; The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation; Annals of Internal Medicine, 2009;151:297-305

« Document réservé à l'usage des orateurs - Ne peut être ni remis, ni reproduit »

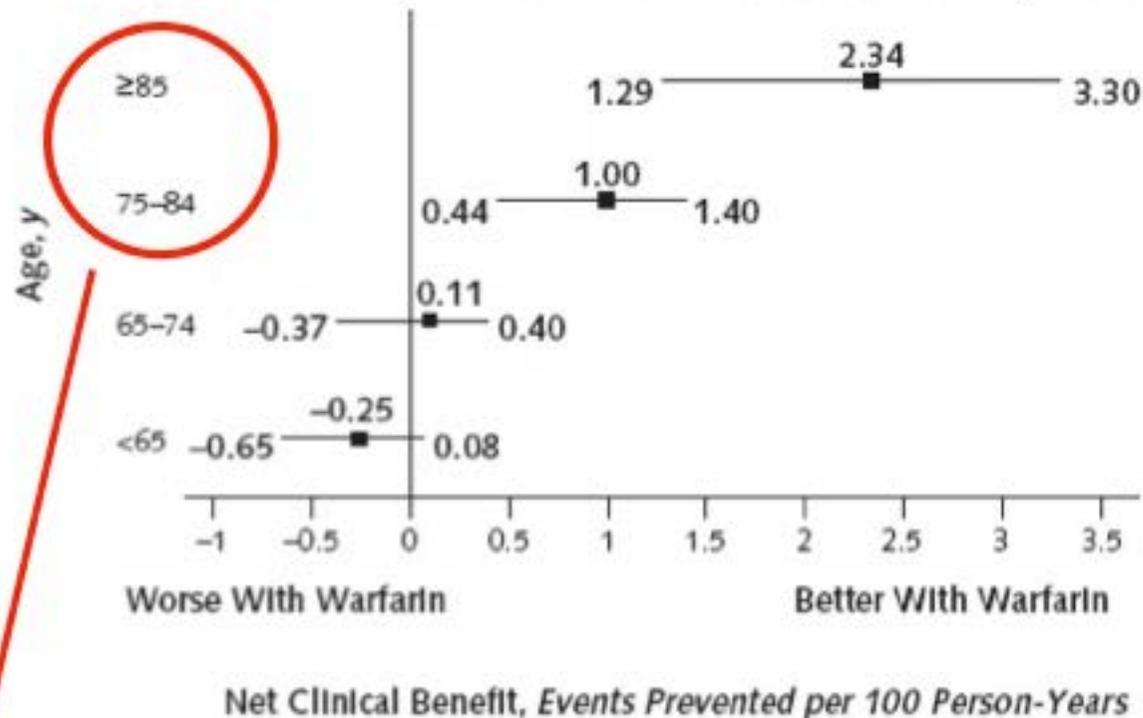
CAS CLINIQUE

1

Plus le sujet est âgé, plus il bénéficie des anticoagulants

Etude ATRIA, n=13 559 patients en FA non valvulaire suivis 7 ans

Bénéfice clinique net = événements ischémiques et hémorragiques



Le bénéfice net est en faveur des AVK après l'âge de 75 ans

(malgré le risque hémorragique, le bénéfice des AVK l'emporte en raison du risque majeur d'AVC lié à la FA > 75 ans)

• Singer A. et al. ; The Net Clinical Benefit of Warfarin Anticoagulation in Atrial Fibrillation; Annals of Internal Medicine, 2009;151:297-305

« Document réservé à l'usage des orateurs - Ne peut être ni remis, ni reproduit »

CAS CLINIQUE

1

Evaluation du risque hémorragique ? score HAS BLED

| Letter | Clinical characteristic ^a | Points awarded |
|--------|--|------------------|
| H | Hypertension | 1 |
| A | Abnormal renal and liver function (1 point each) | 1 or 2 |
| S | Stroke | 1 |
| B | Bleeding | 1 |
| L | Labile INRs | 1 |
| E | Elderly (e.g. age >65 years) | 1 |
| D | Drugs or alcohol (1 point each) | 1 or 2 |
| | | Maximum 9 points |

| HAS-BLED Score | Hémorragies 100 pts/ an |
|----------------|-------------------------|
| 0 | 1,13 |
| 1 | 1,02 |
| 2 | 1,88 |
| 3 | 3,74 |
| 4 | 8,70 |
| 5 | 12,5 |

HTA = PAS > 160 mmHg

IR = Créat ≥ 200 µmol/l.

IH = ASAT/ALAT > x3N, bili > X2N, cirrhose

- Ici, Score HAS BLED = 2 (âge > 65 ans = 1 pt, HTA = 1 pt) → risque annuel d'hémorragie = 1.88 %
- Mais, le score HAS BLED n'inclut pas tous les facteurs de risque hémorragique spécifiques du patient âgé > 80 ans
- => autres facteurs à prendre en compte ?

Adapté de : Ron Pisters, Deirdre A. Lane, Robby Nieuwlaat, Cees B. de Vos, Harry J. G. M. Crijns and Gregory Y. H. Lip

A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation : The Euro Heart Survey

Chest 2010;138:1093-1100; Prepublished online March 18, 2010; DOI 10.1378/chest.10-0134

• Camm J et al. ; Eur Heart J 2010;Guidelines for the management of atrial fibrillation ; 31 : 2369-2449..

Facteurs à prendre en compte avant la prescription des anticoagulants oraux chez un patient âgé > 80 ans

Facteurs de risque hémorragique liés aux AVK chez le sujet âgé

- HTA
- Insuffisance rénale / hépatique
- AVC
- ATCD d'hémorragie
- INR labiles
- Médicaments associés (aspirine, clopidogrel, AINS...)



**HAS
BLED**

Conclusions

- **Le patient âgé > 80 ans est à haut risque d'AVC en cas de FA**
- **Le patient âgé > 80 ans est à haut risque d'hémorragie sous anticoagulant**
- **Après 80 ans, le bénéfice préventif des anticoagulants oraux reste supérieur au risque hémorragique**
=> les anticoagulants oraux représentent le traitement de premier choix
sauf en cas de FDR hémorragiques nombreux et non modifiables ou de contre-indications

PRADAXA (dabigatran)

- **Biologie**: majore TCA
- **Posologie**: 150mgx2 /j ou 110mgx2/J si plus de 80ans, insuf rénale modérée ,ATCD de gastrite
- **Contre-indication**: clairance moins de 30ml/mn

XARELTO (rivaroxaban)

- **Biologie**: majeure INR
- **Posologie**: 20mg/j ou 15mg/j
- **Contre indication** : si clairance \leq 30ml/mn

ELIQUIS (apixaban)

- Pas de retentissement biologique
- **Posologie**: 5mgx2/J ou 2.5mgx2/j si age \geq 80ans, clairance entre 30 et 50, poids moins de 60Kg
- **Contre indication**: Clairance \leq 15 ml/mn