



HAL
open science

**Gestion des accidents hémorragiques sous
Anticoagulants Oraux Directs dans une structure
d'urgence en 2013. Étude observationnelle rétrospective
transversale et analyse des pratiques aux Urgences de
Libourne et Sainte Foy la Grande du 01/09/2013 au
31/12/ 2013**

Juliane Bosc

► **To cite this version:**

Juliane Bosc. Gestion des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs dans une structure d'urgence en 2013. Étude observationnelle rétrospective transversale et analyse des pratiques aux Urgences de Libourne et Sainte Foy la Grande du 01/09/2013 au 31/12/ 2013. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01093083

HAL Id: dumas-01093083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01093083v1>

Submitted on 10 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE MÉDICALE

Année 2014 - Thèse N°119

**Gestion des accidents hémorragiques sous
Anticoagulants Oraux Directs dans une structure
d'urgence en 2013.**

Étude observationnelle rétrospective transversale et analyse des pratiques aux
Urgences de Libourne et Sainte Foy la Grande du 01/09/2013 au 31/12/ 2013

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTUDE SPÉCIALE (D.E.S) MÉDECINE GÉNÉRALE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 OCTOBRE 2014

Par Juliane BOSC - Née le 12 juillet 1985

DIRECTEUR DE THÈSE : Mr le Docteur Pascal BISSOLOKELE

RAPPORTEUR DE LA THÈSE: Mr le Professeur Gérard DUCOS

MEMBRES DU JURY :

Mr le Professeur Jacques BONNET	Président
Mr le Professeur Joël CONSTANS	Juge
Mr le Professeur Gérard DUCOS	Juge
Mr le Docteur Philippe REVEL	Juge
Mr le Docteur Pascal BISSOLOKELE	Juge

REMERCIEMENTS

A mon Président et aux membres de mon jury :

A Monsieur le Professeur Jacques BONNET

Professeur des Universités Cardiologie, Praticien Hospitalier au C.H.U. de Bordeaux,
Responsable du Service de Cardiologie et Maladies Vasculaires.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous exprime toute ma gratitude et mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Joël CONSTANS

Professeur des Universités Médecine Vasculaire, Praticien Hospitalier au C.H.U. de
Bordeaux, Responsable du Service de Médecine Interne et de Médecine Vasculaire.

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gérard DUCOS

Professeur associé du Département de Médecine générale, Praticien de Médecine
Générale.

Pour le temps que vous avez accordé à la lecture de mon travail et à la réalisation du rapport et pour avoir accepté d'évaluer cette thèse, je vous remercie. Je vous suis reconnaissante également de m'avoir fait partager votre dévouement et votre passion pour la médecine en général. Merci encore pour votre sympathie et vos conseils.

A Monsieur le Docteur Philippe REVEL

Praticien Hospitalier Anesthésie et Réanimation, Chef de Pôle Urgences Adultes,
SAMU-SMUR, Responsable du Service Unité de Réanimation-Déchocage.

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail. A cette occasion et au nom de ma promotion de DESC de Médecine d'Urgence, nous vous remercions pour votre disponibilité et votre implication dans notre formation.

A Monsieur le Docteur Pascal BISSOLOKELE

Praticien Hospitalier Médecine d'Urgence, Chef de Service de la Structure d'Urgence
du Centre Hospitalier Libourne-Sainte Foy La Grande.

Je te remercie pour ton engagement dans notre travail et d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci surtout pour cette « zénitude » qui a su me rassurer, me donner confiance et me faire aller de l'avant. En espérant que cette collaboration n'est qu'un début.

A ma famille et mes amis :

A mes parents pour m'avoir donné le goût du travail et m'avoir tournée vers l'intérêt des relations humaines. Pour m'avoir soutenue durant toutes ces années, j'espère vous offrir tout ou plus que ce que vous m'avez apporté, ce que vous m'apportez et m'apporterez.

A mon frère et à ma sœur pour m'avoir supportée dans les périodes délicates et je les remercie pour leur attention notamment en termes de relecture.

A mon grand-père, ma grand-mère et ma belle-famille pour leur présence et leurs encouragements.

Aux êtres qui me sont les plus chers et à qui je dédie ce travail :

Hichem, qui m'aura épaulée jusqu'au bout de certaines longues nuits de travail. Tu as su être un compagnon et un papa exemplaire dans les moments où je n'étais pas aussi disponible que je l'aurai souhaité...

Sohane et Nilam mes deux filles qui ont rythmé mon internat, leur présence m'a montré toute la valeur de mon travail. Leurs sourires et leur tendresse ont été le fruit de mon énergie.

A mes amis les plus proches : **Raja, Marie, Carole, Liza, Nathalie, Aurélie, Laure, Julie**, pour leur indéfectible soutien dans les moments de doute et qui ont cru en moi dans tout ce que j'ai entrepris tant au niveau professionnel que personnel et familial.

A mes amies d'enfance : **Chloé, Julie, Aurore et Astrid** qui ont toujours été présentes et le sont encore une fois aujourd'hui.

Sans oublier : **Eve, Mémeille, Fanny x 3, Simon, Mathilde, Diane, Claire, Paul, Etienne, Mathieu, Joachim, Manu, Aurélie, Elodie, Manue**, tous les amis qui m'ont accompagnée dans ces longues années d'études...

A la « team des DESC MU » : **Jennifer, Eric, Lise, Sophie, Raph** et les autres avec qui nous traversons les étapes difficiles de cette formation.

A l'équipe des **Urgences Pédiatriques** qui m'a permis de terminer mon internat dans la joie et la bonne humeur malgré l'intensité du travail.

Je ressens des sentiments particuliers envers l'équipe des **Urgences de Libourne** qui a su m'accueillir avec professionnalisme et convivialité. Aussi, je suis ravie de les rejoindre prochainement.

Une pensée émue aux patients qui m'ont fait confiance tout au long de ma formation.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	p. 10
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	p. 12
LISTE DES PROTOCOLES ET DES GRAPHIQUES	p. 13
INTRODUCTION	p. 14
Partie I – REVUE DE LA LITTÉRATURE	p. 15
1 LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE	p. 16
1.1 SUR LE PLAN VEINEUX	p. 16
1.1.1 Généralités	p. 16
1.1.2 Épidémiologie	p. 16
1.1.3 Facteurs de Risque de la Maladie Thromboembolique Veineuse	p. 17
1.1.4 Score de probabilité clinique de la Maladie Thromboembolique Veineuse	p. 18
1.2 SUR LE PLAN ARTÉRIEL	p. 19
1.2.1 Généralités	p. 19
1.2.2 Épidémiologie	p. 19
1.2.3 Facteurs de Risque de la Fibrillation Atriale	p. 20
1.2.4 Évaluation du risque thromboembolique	p. 21
2 LES TRAITEMENTS ANTIAGRÉGANTS ET ANTICOAGULANTS	p. 22
2.1 LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES	p. 22
2.1.1 Les molécules	p. 22
2.1.2 Pharmacocinétique	p. 23
2.1.3 Indications de prescriptions	p. 23
2.2 LES ANTICOAGULANTS	p. 24
2.2.1 Généralités	p. 24
2.2.2 Héparines	p. 24

2.2.2.1 Les molécules Héparines	p. 24
2.2.2.2 Pharmacocinétique des Héparines	p. 25
2.2.2.3 Indications thérapeutiques des Héparines	p. 25
2.2.3 Les Anti-Vitamines K ou AVK	p. 25
2.2.3.1 Les molécules Anti-Vitamines K	p. 25
2.2.3.2 Pharmacocinétique des Anti-Vitamines K	p. 26
2.2.3.3 Indications thérapeutiques des Anti-Vitamines K	p. 26
2.2.3.4 Surveillance des traitements Anti-Vitamines K	p. 26
2.2.3.5 Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques avec les Anti-Vitamines K	p. 28
2.2.4 Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)	p. 28
2.2.4.1 Les molécules et la pharmacocinétique des Anticoagulants Oraux Directs	p. 28
2.2.4.2 Indications de prescription des Anticoagulants Oraux Directs	p. 29
2.2.4.3 Contre-indications de prescription des Anticoagulants Oraux Directs	p. 29
2.2.4.4 Surveillance des patients sous Anticoagulants Oraux Directs	p. 30
2.2.4.5 Interactions médicamenteuses avec les Anticoagulants Oraux Directs	p. 30
2.2.4.6 Adaptations posologiques en cas de risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire	p. 31
2.3 LES RECOMMANDATIONS SUR LES ANTICOAGULANTS	p. 32
2.3.1 Les Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)	p. 32
2.3.2 Les Recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC)	p. 33
3 LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS	p. 34
3.1 ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE	p. 34
3.2 LES DIFFÉRENTS TYPES D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES	p. 35
3.2.1 En fonction de la localisation	p. 35
3.2.2 En fonction du type d'anticoagulant	p. 37

3.3 PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES	p. 39
3.3.1 Les Accidents Hémorragiques sous Héparines	p. 39
3.3.1.1 Hémorragie Mineure ou Modérée sous Héparines	p. 39
3.3.1.2 Hémorragie Majeure sous Héparines	p. 39
3.3.2 Les Accidents Hémorragiques sous AVK	p. 39
3.3.2.1 Hémorragie non grave sous AVK	p. 39
3.3.2.2 Hémorragie grave sous AVK	p. 40
3.3.3 Les Accidents Hémorragiques sous AOD	p. 42
3.3.3.1 Les Propositions du GIHP	p. 42
3.3.3.2 Les Dosages Médicamenteux	p. 43
3.3.3.3 Les propositions du GIHP en cas d'hémorragie sous AOD	p. 45
3.3.3.4 Exemples de fiches réflexes en cas d'hémorragie sous AOD	p. 47
3.3.3.5 Expériences internationales	p. 53
4 PRÉSENTATION DES STRUCTURES	p. 56
4.1 TERRITOIRE DU CENTRE HOSPITALIER DE LIBOURNE	p. 56
4.2 LE RÉSEAU INTER-HOSPITALIER URGENCES/SMUR DE LIBOURNE-SAINTE FOY LA GRANDE	p. 57
4.2.1 Les Urgences de Libourne	p. 58
4.2.2 L'Antenne Urgences de Sainte Foy La Grande	p. 58
4.2.3 Le Parcours du patient aux Urgences de Libourne	p. 58
5 CONTEXTE ET HYPOTHÈSE	p. 60
5.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	p. 61
Partie – II ÉTUDE OBSERVATIONNELLE ET ANALYSE DES PRATIQUES	p. 62
1 TYPE D'ETUDE	p. 63
2 POPULATION	p. 63
3 LES OUTILS DE RECUEIL	p. 64

3.1 ELABORATION DU RECUEIL DE DONNEES	p. 64
3.1.1 Les logiciels informatiques CROSSWAY® et URQUAL®	p. 64
3.1.2 La grille de relevé via le logiciel EXCEL®	p. 64
3.1.3 Constitution de la base de données	p. 65
4 DEROULEMENT DE L'ETUDE	p. 66
5 ANALYSE DES RESULTATS	p. 68
5.1 LA POPULATION	p. 68
5.2 L'ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE	p. 69
Partie – III RESULTATS	p. 70
1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	p. 71
1.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION GENERALE	p. 71
1.1.1 DIAGRAMME DE FLUX	p. 71
1.1.2 Gravité des hémorragies en fonction du traitement administré	p. 73
1.2 REPARTITION DES PATIENTS SOUS AOD OU AVK	p. 74
1.3 REPARTITION DES PATIENTS SOUS AOD	p. 75
1.3.1 Caractéristiques détaillées des patients sous AOD	p. 75
1.3.1.1 Les hémorragies digestives	p. 75
1.3.1.2 Les hématuries	p. 77
1.3.1.3 Les hémorragies cérébrales	p. 78
1.3.1.4 Les hématomes	p. 79
1.3.1.5 Autres hémorragies	p. 80
1.3.2 Site hémorragiques en fonction de l'AOD mis en cause	p. 81
1.3.3 Facteurs de risque hémorragique des patients sous Dabigatran ou Rivaroxaban	p. 82
1.3.4 Influence des facteurs de risque d'hémorragie grave chez les patients traités par AOD	p. 83
1.3.4.1 Sexe féminin et hémorragie grave	p. 83

1.3.4.2	Insuffisance rénale et hémorragie grave	p. 84
1.3.4.3	Comorbidité et hémorragie grave	p. 85
1.3.4.4	Interaction médicamenteuse et hémorragie grave	p. 85
2	DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE	p. 86
2.1	PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES SOUS AVK	p. 86
2.2	PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES SOUS AOD	p. 87
2.3	MISE EN ŒUVRE DES MESURES HEMOSTATIQUES	p. 88
2.3.1	Prise en charge des hémorragies digestives	p. 88
2.3.2	Prise en charge des hématuries	p. 88
2.3.3	Prise en charge des hématomes	p. 88
2.3.4	Prise en charge des hémorragies cérébrales	p. 88
	Partie – IV DISCUSSION	p. 89
1	DE LA METHODE	p. 90
1.1	TYPE D’ETUDE	p. 90
1.2	LA POPULATION	p. 91
1.3	LES OUTILS	p. 91
1.3.1	Les logiciels CROSSWAY® et URQUAL®	p. 91
1.3.2	Le tableau Excel®	p. 92
1.3.3	La recherche bibliographique	p. 92
1.4	DEROULEMENT DE L’ETUDE	p. 92
1.5	ANALYSE STATISTIQUE	p. 92
2	DES RESULTATS	p. 93
2.1	POPULATION GENERALE	p. 93
2.2	PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS	p. 93
2.3	PATIENTS SOUS AOD	p. 93
2.3.1	Caractéristiques détaillées des patients sous AOD	p. 93
2.3.2	Sites hémorragiques	p. 94

2.3.3 Facteurs de risque hémorragique	p. 95
2.3.4 Tableaux croisés	p. 96
2.3.5 La prise en charge	p. 96
3 PERSPECTIVES ET PROPOSITIONS	p. 98
3.1 PERSPECTIVES	p. 98
3.2 PROPOSITIONS	p. 98
3.2.1 Proposition de protocole	p. 98
3.2.2 Proposition de fiches réflexes	p. 102
3.2.2.1 Pour le patient	p. 103
3.2.2.2 Pour le médecin traitant	p. 104
3.2.2.3 Pour le cardiologue	p. 105
CONCLUSION	p. 106
BIBLIOGRAPHIE	p. 107
SERMENT D'HIPPOCRATE	p. 113
RESUME	p. 114

ABRÉVIATIONS

AAS : Acide Acétyl Salicylique

ACFA : arythmie complète par fibrillation Auriculaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, remplacée par l'**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamines K

CGR : Concentré de Globules Rouges

CHA₂DS₂-VASc : Congestive heart failure or left ventricular dysfunction Hypertension, Age \geq 75 ans (doubled), Diabetes, Stroke (doubled) – Vascular disease, Age 65-74, Sex category (female)

CICr : Clairance de la créatinine

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

FA : Fibrillation Auriculaire

GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP : Groupe d'Intérêt d'Hémostase en Péri-opératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HAS-BLED score : Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly ($>$ 65 years), Drugs/alcohol concomitantly

HEMORR₂HAGES : Hepatic or renal failure, Ethanol abuse, Malignancy, Older, Reduce platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fail risk and history of Stroke

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : Hypertension Artérielle

INR : International Normalized Ratio

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PFC : Plasma Frais Coongelé

P-gp : Glycoprotéine P

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart B

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SMUR : Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Temps de Quick

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse	p. 16
Tableau 2 : Score clinique de Wells	p. 17
Tableau 3 : Facteurs de risque de Fibrillation Auriculaire	p. 19
Tableau 4 : Score de CHA ₂ DS ₂ -VASc	p. 20
Tableau 5 : Caractéristiques pharmacologiques moyennes des AOD	p. 27
Tableau 6 : Interactions médicamenteuses des AOD	p. 29
Tableau 7 : Adaptation des posologies des AOD dans la FA	p. 30
Tableau 8 : Recommandations HAS dans la FA	p. 31
Tableau 9 : Recommandations ESC dans la FA	p. 32
Tableau 10 : Scores HAS-BLED et HEMORR ₂ AGES	p. 33
Tableau 11 : Incidence des événements hémorragiques	p. 37
Tableau 12 : Modifications des tests d'hémostase sous AOD	p. 42
Tableau 13 : Insuffisance rénale et hémorragie grave : Test de Fisher	p. 83

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mode d'action des antiplaquettaires	p. 21
Figure 2 : Cascade de la coagulation	p. 23
Figure 3 : Flow Chart : répartition de la population (n=14378)	p. 71

LISTE DES PROTOCOLES

Protocole 1 : GIHP	p. 44
Protocole 2 : Centre Hospitalier Sud Gironde	p. 46
Protocole 3 : Centre Hospitalier Robert PICQUE	p. 47
Protocole 4 : Région PACA	p. 48
Protocole 5 : Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	p. 49
Protocole 6 : Centre Hospitalier Universitaire de Nice	p. 50
Protocole 7 : Centre Hospitalier Universitaire de Marseille	p. 51
Protocole 8 : Québec	p. 52
Protocole 9 : Belgique	p. 53
Protocole de l'étude	p. 99

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition de la population en fonction du traitement mis en cause et la gravité de l'hémorragie (n = 14378)	p. 72
Graphique 2 : Sites hémorragiques (n = 17)	p. 80
Graphique 3 : Facteurs de risque hémorragiques (n = 17)	p. 81
Graphique 4 : Prise en charge biologique et thérapeutique des hémorragies sous AVK (n = 75)	p. 85
Graphique 5 : Prise en charge biologique et thérapeutique des hémorragies sous AOD (n = 17)	p. 86

INTRODUCTION

Les pathologies thromboemboliques affectent l'ensemble du système vasculaire (artères, veines et capillaires) et se caractérisent par une obstruction complète ou partielle de la lumière avec ou sans atteinte primitive de la paroi vasculaire. Le tableau clinique est polymorphe selon la localisation comme on peut citer la thrombose veineuse, l'embolie pulmonaire, la coronaropathie, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou les artériopathies oblitérantes, aux conséquences parfois redoutables mettant en jeu le pronostic vital. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. (1) Avec une estimation à 17,3 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 30% de la mortalité mondiale totale. Elles constituent enfin un problème majeur de santé publique en termes de morbi-mortalité.

La prise en charge des pathologies thromboemboliques comporte un volet préventif et un volet curatif pour lesquels les anticoagulants occupent une place centrale. L'essentiel des anticoagulants, en dehors des anti-vitamines K, a été jusque là injectable et l'industrie pharmaceutique a développé depuis 2009 de nouveaux anticoagulants oraux directs. Les complications hémorragiques restent les plus redoutables chez un patient traité par anticoagulants, surtout à dose curative et les anticoagulants sont la première cause de iatrogénie médicamenteuse grave en France. Les hémorragies dues aux Anti-Vitamines K sont à l'origine tous les ans de 17 000 hospitalisations (2). S'il existe des stratégies de prévention ou de prise en charge des accidents hémorragiques validées par la Haute Autorité de Santé et les différentes Sociétés Savantes pour les multiples antiagrégants plaquettaires et les anciens anticoagulants (Héparines et Anti-Vitamines K), les accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux directs sont actuellement très redoutés en pratique courante par manque d'antidotes, le manque de recul et surtout en l'absence de recommandations formalisées d'experts validées par la Haute Autorité de Santé ou les Sociétés Savantes.

Les hémorragies sous AOD sont un sujet d'actualité. En tant que futur médecin généraliste et urgentiste, je pense être à terme confrontée à la prescription et à la gestion des conséquences de ces traitements. Aussi, j'ai été curieuse d'observer la réalité des faits sur le terrain.

Notre travail s'inscrit dans l'observation et l'analyse des pratiques en 2013 dans la prise en charge des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux directs au sein d'une grosse structure d'urgences ne disposant pas encore de procédure ou de protocole validé. Après une mise au point des principales pathologies thromboemboliques, sur les différents traitements anticoagulants et les complications hémorragiques afférentes, nous aborderons notre étude à travers la structure des Urgences de Libourne, sur la méthodologie employée et les résultats obtenus. Nous terminerons par une analyse des pratiques locales et des données actuelles de la science avec propositions couvrant à la fois des mesures d'éducation thérapeutique sous forme de fiches et de prise en charge des hémorragies sous Anticoagulants Oraux Directs sous forme de Protocole de Service.

PARTIE I

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

1.1. SUR LE PLAN VEINEUX (Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

1.1.1 Généralités

La thrombose veineuse profonde (TVP) est l'obstruction partielle ou complète d'une veine profonde par un thrombus constitué *in situ* et l'histoire naturelle de la TVP est indissociable de celle de l'embolie pulmonaire (EP) qui en fixe le pronostic vital immédiat, justifiant ainsi le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

La thrombose veineuse profonde survient dans la plupart des cas au niveau des membres inférieurs. Les TVP proximales (poplitée, fémorale, iliaque ou cave) présentent le risque le plus important d'EP et de syndrome post-phlébitique alors que les TVP distales (tibiale, péronière, soléaire) sont plus fréquentes, mais considérées à moindre risque.

Le traitement anticoagulant a pour objectif de prévenir l'extension du thrombus, sa migration vers l'arbre artériel pulmonaire ou dans les cavités cardiaques droites et la prévention de séquelles locales responsables du syndrome post-phlébitique.

1.1.2 Épidémiologie

L'incidence de la maladie thromboembolique veineuse a été étudiée pendant une année dans une population définie de 342 000 habitants en Europe et aux États-Unis. (3) L'incidence globale de la MTEV globale est de 1,83 pour mille par an (IC95 1,69-1,98) et celle de l'embolie pulmonaire est estimée à 0,60 pour mille par an (IC95 0,52-0,69).

La maladie thromboembolique veineuse reste aujourd'hui une des premières causes de décès dans la population dont une des premières causes semble être l'insuffisance diagnostique comme le confirme une étude transversale menée au « National Hospital Discharge Survey » de 2001 à 2008 montrant que dans 70 % des décès par Embolie Pulmonaire, le diagnostic n'a pas été posé du vivant du patient. (4)

La létalité de la maladie thromboembolique veineuse est estimée à 10-15 % et dépend essentiellement du terrain sous-jacent et des comorbidités associées. Elle est de l'ordre de 25 à 35 % en présence d'un état de choc alors qu'elle est inférieure à 5 % en l'absence d'altération hémodynamique clinique (5). Aussi, le risque de TVP est 20 fois plus élevé après 75 ans. C'est enfin la première cause de mortalité en milieu médical hospitalier. (6)

1.1.3 Facteurs de Risque de la Maladie Thromboembolique Veineuse

La **maladie thromboembolique veineuse** est une maladie multifactorielle et les facteurs de risque sont les mêmes pour la thrombose veineuse ou l'embolie pulmonaire. Il faut distinguer les facteurs de risque transitoires (circonstances à risque) et les facteurs de risque persistants qui conditionnent la durée du traitement anticoagulant. (7)

Tableau 1 : Facteurs de risque de la **maladie thromboembolique veineuse**

Facteurs déclenchants transitoires

Majeurs	
Chirurgie récente	Ex : Orthopédie (PTH, PTG, fracture de hanche Neurochirurgie ; Abdominale lourde ; carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois, immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation	≥ 3j (AVC, Insuffisance cardiaque aigüe, décompensation respiratoire aigüe, sepsis...)
Mineurs	
Obstétrique	Grossesse, post partum,
Gynécologie	CO oestroprogestative, THS oral
Voyage	Prolongé (avion > 5h)

Facteurs de risque persistants

Cancer	Cancer actif ou traité ; syndrome myéloprolifératif ; chimiothérapie
Antécédents personnels de MTEV	
Thrombophilie biologique acquise / constitutionnelle	SAPL, déficit en AT
Maladies inflammatoires	Lupus, Syndrome néphrotique, MICI, maladie de Behçet
Caractéristiques générales	Age (risque croissant), obésité (IMC > 30)

PTH : prothèse totale de hanche ; PTG : prothèse totale de genou ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides ; AT : antithrombine ; CO : contraception orale ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; THS : traitement hormonal substitutif

1.1.4 Score de probabilité clinique de la Maladie Thromboembolique Veineuse

Les signes cliniques sont une douleur spontanée du membre inférieur, présente dans 60 % des cas, un œdème unilatéral, et une dilatation veineuse superficielle non variqueuse. Ils sont à associer au score clinique de Wells (tableau 2), afin d'évaluer le niveau de probabilité que les symptômes traduisent une Thrombose Veineuse. La probabilité clinique est utile pour décider de la mise en route immédiate d'un traitement anticoagulant, pour orienter et interpréter les résultats des examens complémentaires. Dans tous les cas il est indispensable de confirmer le diagnostic par des examens complémentaires (écho-doppler et/ou scanner hélicoïdal ou scintigraphie pulmonaire) en urgence. (8)

Tableau 2 : Score clinique de Wells

Contexte de survenue		
Cancer en traitement actif ou palliatif		+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur		+1
Alitement > 3 jours ou Chirurgie < 4 semaines		+1
Signes cliniques		
Sensibilité d'un trajet veineux		+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur entier		+1
Augmentation de volume d'un mollet > 3 cm		+1
Oedème unilatéral prenant le godet		+1
Collatéralité veineuse non variqueuse		+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP		-2
<i>Scores de probabilité clinique de TVP=</i>		<i>Somme des items</i>
	Score	Probabilité de TVP
Forte probabilité clinique de TVP	3 ou plus	70% de TVP
Probabilité clinique intermédiaire de TVP	1 ou 2	30% de TVP
Faible probabilité clinique de TVP	-1 ou 0	5% de TVP

1.2 SUR LE PLAN ARTÉRIEL (Accidents Vasculaires Cérébraux Ischémiques)

1.2.1 Généralités

La maladie thromboembolique artérielle correspond à la formation d'un thrombus au niveau d'une artère ou du cœur. Il s'agit d'une pathologie évolutive diffuse touchant plusieurs territoires artériels comme :

- les syndromes coronaires aigus (100 000 cas/an en France) (9) ;
- les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (130 000 cas/an en France) (10) ;
- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (prévalence de 27,8 % en France) (11).

Elle représente la 2ème cause de décès en France avec les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires entraînant respectivement 7 et 6% des décès. (12)

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont caractérisés par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal. Sur le plan de la morbi-mortalité, c'est malheureusement :

- la première cause de handicap moteur acquis de l'adulte ;
- la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer ;
- la troisième cause de décès après les maladies cardiovasculaires et les cancers.

1.2.2 Épidémiologie

En 2010, en France, les statistiques de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) rapportent 130 000 hospitalisations pour accidents neuro-vasculaires, soit « 1 AVC toutes les 4 minutes » dont 110 000 AVC constitués et 20 500 accidents ischémiques transitoires (AIT). (13)

En mars 2012, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a publié une étude montrant une augmentation globale de 10,8% des hospitalisations pour AVC avant 65 ans dans l'Hexagone entre 2002 et 2008. Hankey et Warlow ont montré, à partir de données épidémiologiques occidentales récentes, que 85 % des AVC étaient d'origine ischémique et 15 % d'origine hémorragique, subdivisés en hémorragies cérébrales (10 %) et méningées (5 %). (14)

La cardiopathie emboligène est présente dans 20% des cas dans les étiologies des AVC ischémiques et la fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus fréquente, près de 2% de la population française, augmentant avec l'âge, les deux tiers des patients ont entre 75 et 85 ans (15). Le risque d'accident thromboembolique, essentiellement l'accident vasculaire cérébral, est multiplié par 5 en présence d'une fibrillation auriculaire. (16)

Selon les données de la Framingham study, environ trois millions de personnes font un AVC lié à la fibrillation auriculaire chaque année, soit une personne toutes les 12 secondes. (17) La fibrillation auriculaire (FA) est donc le trouble du rythme le plus fréquent et il faut distinguer la FA paroxystique définie comme des épisodes d'arythmie durant de 2 minutes à 7 jours de la FA chronique avec des épisodes d'arythmie de plus de 7 jours. L'incidence de la FA augmente régulièrement avec l'âge pour toucher 5 à 6 % des sujets de 65 ans et 10 % des plus de 80 ans (17), elle est à l'origine d'un surcroît de mortalité et d'une invalidité préoccupante.

1.2.3 Facteurs de risque emboliques de la Fibrillation Auriculaire (18)

Tableau 3 : Facteurs de risque de fibrillation auriculaire

Tableau 1. Facteurs de risque emboliques associés à la fibrillation auriculaire

Cliniques (risque relatif)	Echographiques
ATCD d'AVC ou AIT (2,5)	Dilatation de l'OG
HTA (1,6)	FR < 25 %
Insuffisance cardiaque (1,4)	Thrombus intra-auriculaire gauche
Diabète (1,7)	Contraste spontané intra-auriculaire gauche
Coronaropathie (1,5)	Vitesse de vidange de l'auricule abaissée
Age > 75 ans (1,4)	Plaques aortiques (épaisseur > 4 mm)

ATCD : antécédent, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT, accident ischémique transitoire, HTA : hypertension artérielle, FR : fraction de raccourcissement

La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs permet d'identifier les sujets en FA à risque thromboembolique élevé (> 7 %/an), intermédiaire (risque > 2,5 %/an) ou faible (risque voisin d'1 %/an) [12-14] ([tableau 2](#)).

Tableau 2. Risque d'accident thromboembolique selon les facteurs de risque ajoutés à la fibrillation auriculaire chronique non valvulaire [12-14]

Risque élevé (> 7 %/an)	Risque intermédiaire (> 2,5 %/an)	Faible risque (1 %/an)
Âge > 75	Âge 65-75	Âge < 65
ATCD d'AVC ou AIT	Diabète	Pas de FDR
Insuffisance cardiaque	Cardiopathie ischémique	
HTA	Thyrotoxicose	
> 1 FDR intermédiaire		

FDR : facteur de risque, ATCD : antécédent, AVC : accident vasculaire cérébral, AIT, accident ischémique transitoire, HTA : hypertension artérielle

Les sujets en FA paroxystique ont un risque embolique comparable à celui des patients en FA chronique. Les mêmes facteurs de risque associés doivent être recherchés pour évaluer le risque thromboembolique du patient.

1.2.4 Évaluation du risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc) (20)

Tableau 4 : Score de CHA₂DS₂-VASc

Critères CHADS₂		Score	Critères CHA₂DS₂-VASc		Score
Congestive heart failure	1	1	Congestive heart failure/ LV dysfunction	1	1
Hypertension	1	1	Hypertension	1	1
Age >75 yrs	1	1	Age ≥75 yrs	2	2
Diabetes mellitus	1	1	Diabetes mellitus	1	1
Stroke/transient ischaemic attack	2	2	Stroke/TIA/TE	2	2
			Vascular disease (prior MI, PAD or aortic plaque)	1	1
			Age 65–74 yrs	1	1
			Sex category (female)	1	1

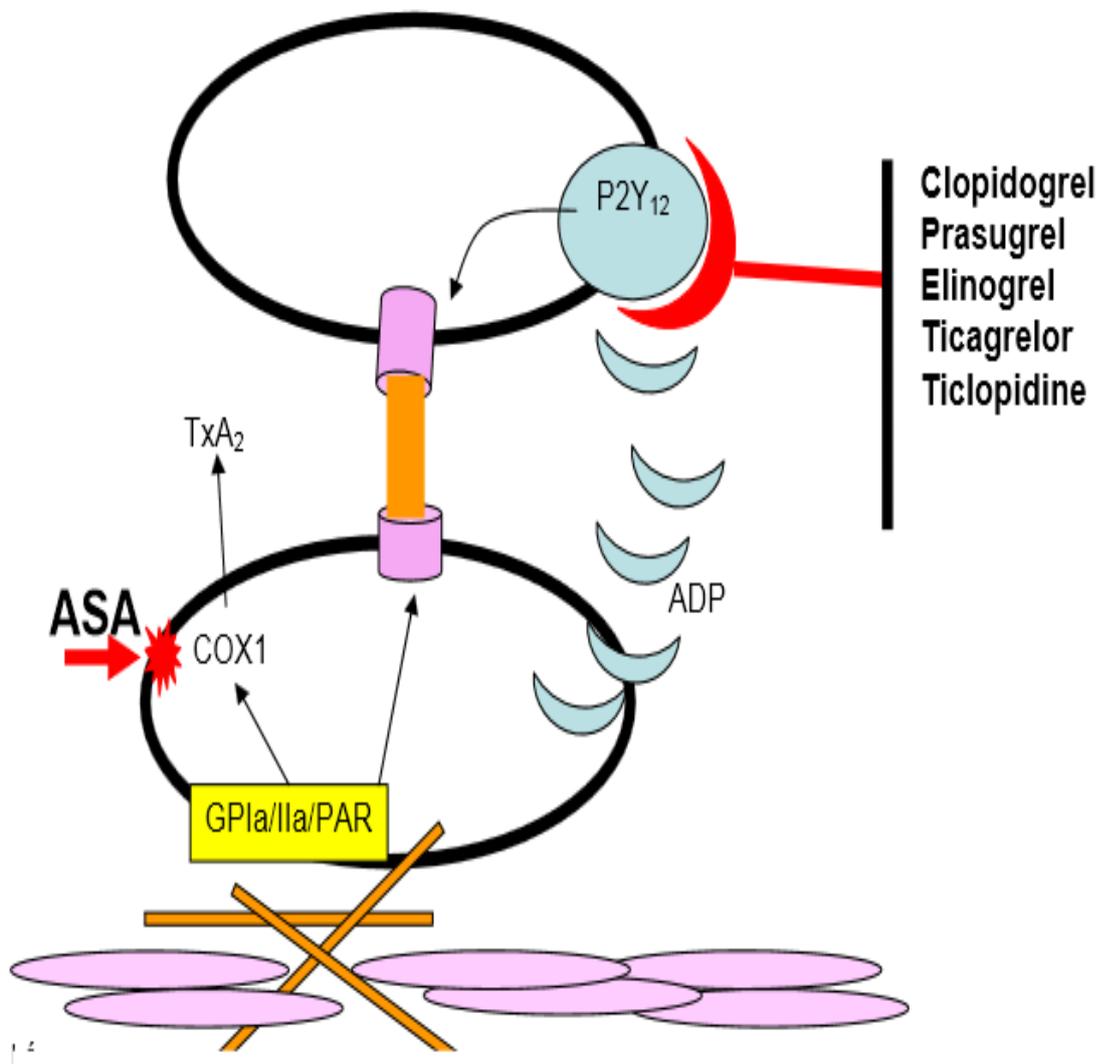
Le score CHADS2 datant de 1990, a été revu et remplacé en septembre 2010 par le score CHA₂DS₂-VASc, destiné à évaluer le risque embolique et un traitement anticoagulant est proposé à partir d'un score CHA₂DS₂-VASc de 1, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient .

2. LES TRAITEMENTS ANTIAGRÉGANTS ET ANTICOAGULANTS

2.1 LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES

2.1.1 Les molécules

Figure 1 : Mode d'action des antiplaquettaires



2.1.2 Pharmacocinétique (19)

Lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire, les fibres de collagène sous-jacentes attirent les plaquettes par leur affinité pour les récepteurs plaquettaires de type GPIa/IIa et les plaquettes activées libèrent de l'ADP qui va activer les récepteurs plaquettaires de type P2Y12, qui à leur tour activent les récepteurs de type GPIIb/IIIa, ainsi que la cyclo-oxygénase COX1 qui va libérer du thromboxane A2 à partir des phospholipides membranaires plaquettaires, entraînant une agrégabilité plaquettaire accrue et la libération de facteurs d'activation encore plus importante. Ainsi, selon le mécanisme d'action :

- L'aspirine (ASA) agit en se fixant de façon irréversible sur la COX1 de la plaquette dont l'activité est inhibée durant toute sa durée de vie ;
- Le métabolite actif du Clopidogrel est un inhibiteur irréversible des récepteurs P2Y12 en formant un pont disulfure avec les résidus cystéine de ce récepteur ce qui le rend inactif. L'ADP ne peut plus s'y fixer pour stimuler l'activation plaquettaire et l'agrégation ;
- Le principe actif du Prasugrel va également bloquer le récepteur P2Y12 de manière irréversible ;
- Le Ticagrelor est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12 (ce n'est pas une prodrogue et il n'a pas besoin d'être métabolisé pour être actif).

2.1.3 Indications de prescription (19)

En prévention primaire, en l'absence de diabète, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE en annexe).

En cas de diabète, l'évaluation du risque cardiovasculaire repose entre autre sur l'équation de risque de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

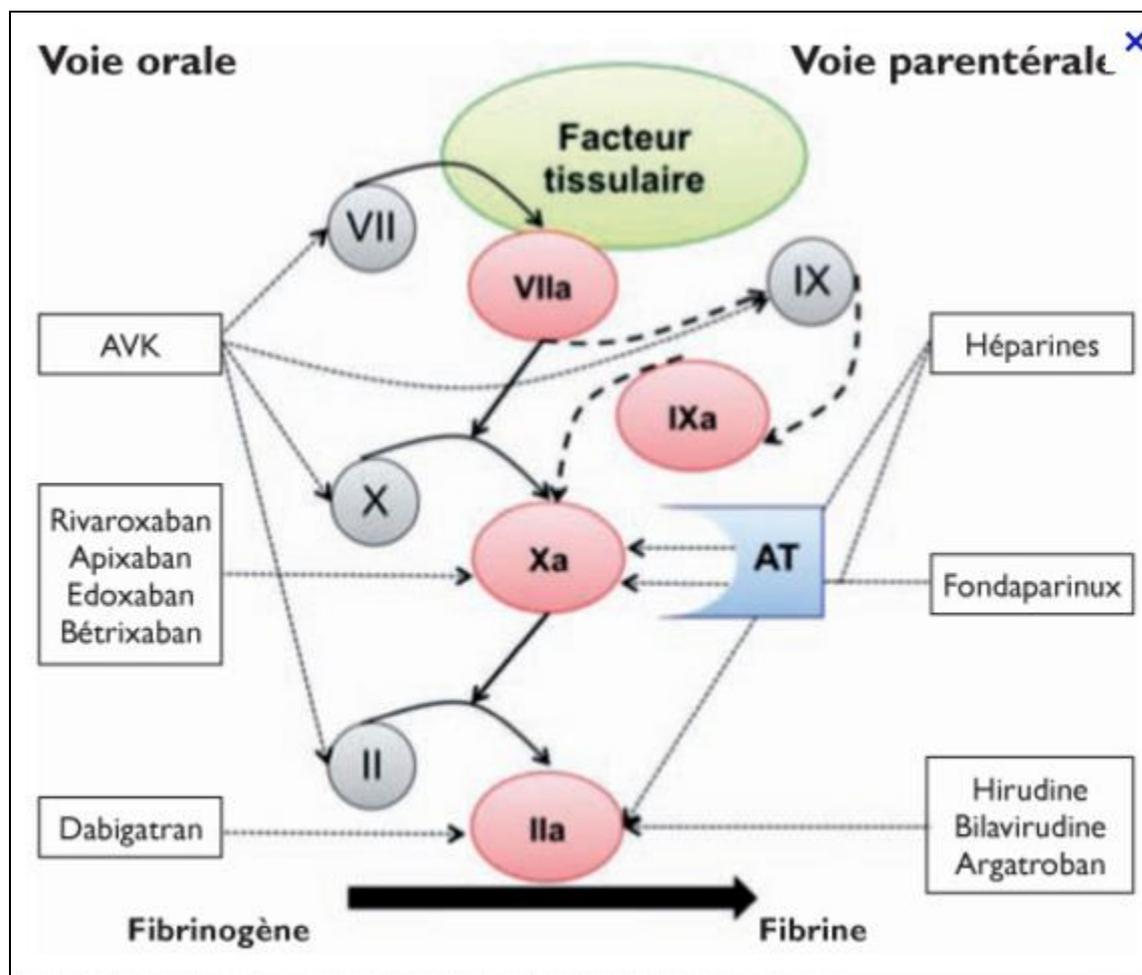
En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- en monothérapie par 75-325 mg/jour d'Aspirine ou Clopidogrel 75 mg/jour en cas de contre-indication à l'Aspirine, après un Accident Vasculaire Cérébral Ischémique Constitué ou un Accident Ischémique Transitoire ou en cas de maladie coronarienne stable (y compris après pontage) ou d'Artériopathie Oblitérante symptomatique ;
- en bithérapie (Aspirine 75-160 mg/jour + Clopidogrel 75 mg/jour), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'infarctus du myocarde;
- en bithérapie (Aspirine + Prasugrel) ou (Aspirine + Ticagrelor) dans les suites d'un syndrome coronarien aigu.

2.2 LES ANTICOAGULANTS

2.2.1 Généralités

Figure 2 : Cascade de la coagulation



2.2.2 Les Héparines (20)

2.2.2.1 Les molécules Héparines

- Héparine non fractionnée ou HNF injectable intra-veineuse (Héparine*) ;
- Héparine non fractionnée ou HNF injectable sous-cutanée (Calciparine*) ;
- Héparines de bas poids moléculaire ou HBPM, injectable sous-cutanée (Fragmine*, Fraxiparine*, Fraxodi*, Innohep*, Lovenox*)
- Fondaparinux, injectable sous-cutanée (Arixtra*)
- Danaparoiïde, injectable sous-cutanée (Orgaran*)

2.2.2.2 Pharmacocinétique des héparines

Via l'action de l'Antithrombine (AT), les Héparines inhibent les facteurs Xa et IIa. Elles peuvent aussi inhiber la génération de facteur VIIa et la boucle de rétroactivation de la génération de thrombine (boucle de JOSSO).

2.2.2.3 Indications Thérapeutiques des Héparines :

- **Pour l'héparine non fractionnée (HNF) :**
 - En traitement préventif des accidents thrombo-emboliques veineux et/ou artériels en milieu chirurgical, y compris la chirurgie vasculaire artérielle, certaines affections médicales aiguës, les cardiopathies emboligènes, l'anticoagulation des circuits de circulation extracorporelle et d'épuration extra-rénale ;
 - En traitement curatif lors de la phase aiguë des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, des syndromes coronaires instables et des embolies artérielles extra cérébrales.

- **Pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :**
 - En prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé, en chirurgie oncologique, chez les patients alités pour une affection médicale aiguë, et dans l'anticoagulation des circuits en hémodialyse ;
 - En traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, des embolies pulmonaires, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë.

- **Pour le Fondaparinux ou ARIXTRA* :**
 - En prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique ou abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques et alitement pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque, trouble respiratoire aigu, maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës) ;
 - En traitement curatif des syndromes coronaires instables ; pour les Thomboses veineuses et les Embolies pulmonaires de l'adulte, à l'exclusion des patients instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie.

2.2.3 Les Anti-Vitamines K ou AVK

2.2.3.1 Les molécules Anti-Vitamines K :

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale (comprimés) sont :

- **Acénocoumarol** (Sintrom®, 4 mg ; Minisintrom®, 1 mg),
- **Fluindione** (Previscan®, 20 mg),
- **Warfarine** (Coumadine®, 2 mg et 5 mg).

Selon un rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) publié en 2012, les ventes d'AVK ne cessent d'augmenter régulièrement et ont presque doublé en dix ans, passant de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010. (22) Par extrapolation, on estime à environ 1,1 million le nombre de sujets qui ont pris un AVK en 2011 et les plus de 75 ans sont les plus exposés, avec 12 % des sujets de cette tranche d'âge traités par un AVK en 2011. (22)

2.2.3.2 Pharmacocinétique des Anti-Vitamines K (23)

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité coagulante de ces protéines.

Les AVK sont absorbés par voie digestive et elles sont fortement liées à l'albumine (90 à 99 %) dans le Plasma. Seule la forme libre est active avec un métabolisme essentiellement hépatique et une élimination urinaire, sous forme de métabolites inactifs. Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie de 6 heures (facteur VII et protéine C) à 3 jours (facteurs X et II) avec un équilibre thérapeutique atteint au bout de 8 jours en moyenne.

2.2.3.3 Indications de prescription des Anti-Vitamines K (24)

- Dans les cardiopathies emboligènes, la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), les valvulopathies mitrales avec surtout appareillage par prothèses valvulaires mécaniques.
- La prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués de thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère ou dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine.
- Le traitement des thromboses veineuses profondes ou de l'embolie pulmonaire et la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

2.2.3.4 Surveillance du traitement Anti-Vitamines K (24)

La mise en place et le suivi du traitement par AVK reposent sur le monitoring de l'INR (International Normalized Ratio), au moins une fois par mois en routine. En effet, la surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité et de la sensibilité individuelle ainsi que des interactions médicamenteuses et alimentaires.

L'INR, réalisé à partir d'une prise de sang, est le seul test biologique permettant de déterminer la dose efficace de médicament maintenant le patient en zone thérapeutique et limitant les risques inhérents au traitement. La zone thérapeutique se situe pour la plupart des indications entre 2 et 3 avec un INR cible à 2,5 sauf chez les patients porteurs de prothèses mécaniques où l'INR cible est plus élevé.

La surveillance porte sur l'absence d'efficacité du traitement (risque thrombotique) ou le risque hémorragique (risque présent tout au long du traitement, maximal les premiers mois). Une enquête diligentée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits Alimentaires et de Santé (AFSSAPS) en 2001, auprès d'un échantillon représentatif de laboratoires d'analyses médicales a montré que (25) :

- Pour une fourchette d'INR comprise entre 2 et 3, à peine 43 % des patients ont un INR correct, 24 % ont un INR insuffisant et 33 % ont un INR trop élevé ;
- Pour une fourchette d'INR comprise entre 3 et 4.5, seulement 36 % des patients ont un INR correct, 48 % un INR insuffisant et 16 % un INR trop élevé.

Certains pays ont développé des structures de soins spécialisées dans le suivi des patients sous traitement anticoagulant appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) ou centres de surveillance des traitements antithrombotiques (CESTA). Initialement créées par les Pays-Bas en 1949, ces structures généralement localisées dans les hôpitaux, se sont notamment développées en Amérique du Nord, au Royaume-Uni, en Espagne, en Italie et en Allemagne afin de réduire les complications liées au traitement en améliorant le suivi des patients. (25)

En France, la première structure spécialisée dans la surveillance des traitements antithrombotiques a été conçue au CHU de Toulouse en 1998 conjointement par un service clinique et un service de biologie. Depuis, environ une dizaine de cliniques ont été créées.

Parallèlement au contrôle de l'INR effectué en laboratoire d'analyses médicales à partir d'un prélèvement veineux, un autre mode de test s'est développé dans certains pays fondé sur l'utilisation des dispositifs d'automesure de l'INR, réalisant le contrôle de l'INR à partir d'un prélèvement capillaire (États-Unis, Canada, Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, etc.) (25)

2.2.3.5 Interactions alimentaires, médicamenteuses et génétiques avec les Anti-Vitamines K (26)

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue en cas de diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (exemple : barbituriques) diminuent l'effet des AVK. Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleur et brocolis). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles.

Un grand nombre de médicaments interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK, en potentialisant (inhibiteurs enzymatiques comme le Métronidazole, Miconazole) ou diminuant leurs effets (inducteurs enzymatiques comme Phénobarbital, Méprobamate, Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne).

Les autres mécanismes de ces interactions sont liés à l'effet propre des médicaments qui agissent eux-mêmes sur la coagulation (Aspirine, Antiplaquettaires, Héparines, Nouveaux anti thrombotiques, Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS), soit à la concurrence dans la liaison avec des albumines. Il existe enfin des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK.

2.2.4 Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

2.2.4.1 Les molécules et Pharmacocinétique des Anticoagulants Oraux Directs : (28)

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacologiques moyennes des anticoagulants oraux

	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct		
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Mode action	Anti-thrombine direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Administration	Orale	Orale	Orale	Orale
Délai d'action	2 h	2 h	2 h	2 h
Biodisponibilité	8 %	80 %	50 %	%
Elimination rénale sous forme active	80 %	33 %	25 %	70 %
Demi-vie	17 h	15 h	15 h	10 h
Transporteur/ métabolisme	Pgp	Pgp/BCRP/ CYP 3A4	Pgp/BCRP/ CYP3A4	Pgp

Ils sont de deux types (27) :

- Le Dabigatran, inhibiteur sélectif de la thrombine. Il est commercialisé sous le nom de Pradaxa® depuis fin 2008 et s'administre par voie orale.
- Le Rivaroxaban (Xarelto®), l'Apixaban (Eliquis®) et l'Edoxaban qui sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa et s'administrent par voie orale. Le Rivaroxaban est commercialisé depuis 2009, l'Apixaban et l'Edoxaban ne le sont qu'après 2012.

2.2.4.2 Indications de prescription des Anticoagulants Oraux Directs (28) :

- **Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban :**
 - o En prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.
 - o Prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.
- **Rivaroxaban seul :**
 - o Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences chez l'adulte.
 - o Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du Clopidogrel ou de la Ticlopidine dans la prévention des événements athérotrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

2.2.4.3 Contre-indications de prescription des Anticoagulants Oraux Directs (28) :

Contre-indications communes :

- Saignement, trouble de l'hémostase ou lésion organique susceptible de saigner (intervention récente, ulcération gastro-intestinale...).
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et/ou à un risque hémorragique (dont les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C).
- Traitement concomitant avec un autre médicament anticoagulant oral ou parentéral sauf dans le cadre d'un relais de thérapeutique anticoagulante.
- Femme enceinte ou allaitante.

Contre-indications spécifiques au dabigatran (Pradaxa®) :

- insuffisance rénale sévère (Clairance de la Créatinine < 30 mL/min),

Contre-indication spécifique au rivaroxaban (Xarelto®) et à l'apixaban (Eliquis®) :

- insuffisance rénale terminale (Clairance de la Créatinine < 15 mL/min)

2.2.4.4 Surveillance des Patients sous Anticoagulants Oraux Directs (28, 31) :

La surveillance clinique repose principalement sur la recherche de signes de mauvaise tolérance (notamment dyspepsie, diarrhée, nausée) et sur la recherche de signes cliniques d'hémorragie extériorisée ou non (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie, céphalée ne cédant pas au traitement, malaise, chute brutale du taux d'hémoglobine, etc.). En particulier chez les sujets à risque (âge > 75 ans, insuffisant rénal, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

Sur le plan biologique, la surveillance de la fonction rénale est à réaliser au moins une fois par an sauf si insuffisance rénale (clairance créatinine = ClCr < 60ml/min) ou patient âgé de plus de 75 ans ou comorbidités associées, elle doit l'être trois fois par an.

Il n'y a pas de surveillance d'activité anticoagulation nécessaire sauf s'il y a un signe clinique de surdosage, chirurgie urgente ou doute sur l'efficacité.

L'horaire de la prise est très important pour interpréter les résultats. La concentration est maximale après 2 heures. Le Dabigatran a un profil pharmacocinétique prévisible, ce qui permet un traitement à dose fixe sans la nécessité d'une surveillance régulière de la coagulation. Il n'y a actuellement pas de test biologique de surveillance, à proprement parlé, pour les Anticoagulants Oraux Directs. Aussi ces thérapeutiques modifient complètement et rendent non interprétables les tests usuels de la coagulation.

2.2.4.5 Interactions médicamenteuses avec Anticoagulants Oraux Directs (28) :

• **Inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine** : risque de saignements

- Contre-indication : kétoconazole, ciclosporine, itraconazole,
- Association non recommandée : dronedarone, clarithromycine,
- Surveillance étroite réduction posologie (220 mg/j) : vérapamil
- Surveillance étroite : amiodarone, quinidine

• **Inducteurs puissants de la P-glycoprotéine** : risque de perte d'efficacité

- Association à éviter : rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses des AOD

	DABIGATRAN (Pradaxa®) Via P-Ggp	RIVAROXABAN (Xarelto®) Via P-Ggp et Cyp3A4
↑concentration	Amiodarone, clopidogrel, quinidine, biclar, voriconazole Dronedarone, ketoconazole, itraconazole, posaconazole Tacrolimus et ciclosporine, Ritonavir, verapamil	Biclar, Dronedarone, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, Ritonavir
↓concentration	Rifampicine, Carbamazepine, phénytoïne, Millipertuis Pantoprazole, phenobarbital, Tenofovir	Rifampicine, Carbamazepine, phenobarbital, phénytoïne, Millipertuis, Tenofovir

2.2.4.6 Adaptation posologique en cas de risque hémorragique dans la fibrillation auriculaire (28)

- Concernant le Dabigatran :

- Évaluation de la fonction rénale :

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min) doivent être traités avec prudence.

- Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) : amiodarone, quinidine ou vérapamil

Dans cette situation, Pradaxa et le médicament inhibiteur de la P-glycoprotéine doivent être pris simultanément.

Pour ces patients : la dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par dabigatran etexilate et vérapamil, une diminution de la posologie de Pradaxa à 75 mg par jour doit être envisagée.

- Sujets âgés

Chez les patients âgés (plus de 75 ans), il existe peu de données cliniques. Ces patients doivent être traités avec prudence. La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise.

- Concernant le Rivaroxaban :

- Évaluation de la fonction rénale :

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), la posologie recommandée pour la prévention des AVC et des embolies systémiques est de 15 mg en une seule prise par jour.

Tableau 7 : Adaptations posologiques des AOD dans la FA

Dabigatran	Rivaroxaban
Posologie habituelle : → 150 mg deux fois par jour	Posologie habituelle : → 20 mg en une seule prise par jour
Situations à risque : ► - âge 75-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min) - gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien → 150 mg deux fois par jour ou 110 mg deux fois par jour en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques ► - âge > 80 ans - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil → 110 mg deux fois par jour	Situations à risque : ► insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min) → 15 mg en une seule prise par jour

*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

2.3 LES RECOMMANDATIONS SUR LES ANTICOAGULANTS

2.3.1 Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (29)

Tableau 8 : Recommandations HAS dans la FA

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
Prévention des accidents thromboemboliques	
Anticoagulant oral : AVK	<ul style="list-style-type: none"> ■ FA quel que soit son type (paroxystique récidivante, persistante récurrente ou permanente) : <ul style="list-style-type: none"> ● toujours si FA valvulaire (valvulopathie mitrale rhumatismale, prothèse valvulaire mécanique ou autre valvulopathie significative) <p><i>INR : zone thérapeutique 3 à 4,5 si RM, prothèse mécanique mitrale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● score CHA2DS2-VASc = 1 si indiqué ● score CHA2DS2-VASc \geq 2 <p>INR : zone thérapeutique 2 à 3</p> ■ Informer le patient sur les risques d'arrêt du traitement ACO, même en cas de retour en rythme sinusal <p>adaptation individuelle à chaque patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cardioversion : <ul style="list-style-type: none"> ● FA depuis plus de 48 h ou de durée inconnue : <ul style="list-style-type: none"> - 3 semaines avant la cardioversion et 4 semaines minimum après, en cas de cardioversion différée (objectif thérapeutique : INR = 2 à 3) ● FA apparue depuis moins de 48h : Héparine avant et AVK durant 4 semaines au minimum après cardioversion (sauf chez les patients sans facteur de risque).
<p>Anticoagulant oral : Nouveaux ACO² : Inhibiteurs de la thrombine : dabigatran inhibiteurs du FXa : apixaban, rivaroxaban³</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ FA non valvulaire quel que soit son type (paroxystique récidivante, persistante récurrente ou permanente) : <ul style="list-style-type: none"> ● score CHA2DS2-VASc =1 si indiqué ● score CHA2DS2-VASc \geq2 ■ Les NACO justifient les mêmes précautions d'emploi et contre-indications que les AVK. Le risque de saignement existe comme pour tout traitement anticoagulant. ■ Les contre-indications spécifiques aux NACO sont : <ul style="list-style-type: none"> ● FA valvulaire, ● insuffisance rénale sévère : DFG < 30 mL/min pour dabigatran et DFG < 15 mL/min pour apixaban et rivaroxaban, ● atteinte hépatique sévère

2.3.2 Recommendations European Society of Cardiology (ESC) (30)

Tableau 9 : Recommandations ESC dans la FA

Recommandation	Classe	Évidence
Un traitement antithrombotique est recommandé pour prévenir les accidents emboliques chez tous les patients avec FA, sauf très bas risque (< 65 ans, cœur sain) ou contre-indication	I	A
Le choix du traitement doit être basé sur les risques absolus d'accidents thrombo-emboliques et de saignement et le bénéfice clinique « net » estimé chez chaque patient	I	A
Le score CHA ₂ DS ₂ -VASc est recommandé pour l'évaluation du risque individuel d'AVC dans la FA non valvulaire	I	A
Chez les patients à très bas risque avec score CHA ₂ DS ₂ -VASc à 0, aucun traitement antithrombotique n'est recommandé	I	B
Chez les patients avec score CHA ₂ DS ₂ -VASc > 2, un traitement anticoagulant oral est recommandé soit par AVK à dose ajustée (INR 2-3), soit par NACO	I	A
Chez les patients avec score CHA ₂ DS ₂ -VASc à 1, un traitement anticoagulant oral par AVK ou NACO peut être considéré, tenant compte du risque de saignement et de la préférence du patient	IIa	A
En cas de refus du traitement anticoagulant oral, la prescription d'anti-agrégants plaquettaires peut être considérée, de préférence une association aspirine 75-100 mg et clopidogrel 75 mg	IIa	B

* 2012 focused update of the ESC guidelines on management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* doi:10.1093/eurheart/ehs253

3 LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS

3.1 ÉVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE (32)

Tableau 10 : Scores HAS-BLED et HEMORR₂HAGES

HAS-BLED Score			HEMORR ₂ HAGES Score		
	Clinical Characteristic	Score		Clinical Characteristic	Score
H	Hypertension	1	H	Hepatic or renal disease	1
A	Abnormal renal or liver function (1 each)	1 or 2	E	Ethanol abuse	1
S	Stroke	1	M	Malignancy	1
B	Bleeding	1	O	Older age (> 75 years)	1
L	Labile INR	1	R	Reduced platelet count or function	1
E	Elderly age (> 65 years)	1	R	Rebleeding risk	2
D	Drugs or alcohol (1 each)	1 or 2	H	Hypertension (uncontrolled)	1
			A	Anemia	1
			G	Genetic factors	1
			E	Excessive fall risk	1
			S	Stroke	1


Pisters R, et al. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
Gage BF, et al. *Am Heart J*. 2006;151:713-719.




- L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg.
- La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$.
- La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique avec cirrhose ou biologique (Bilirubine à 2 fois la normale et des Transaminases à 3 fois la normale).

Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :

- **Score 0** : risque hémorragique à 1,9.
- **Score 1** : risque hémorragique à 2,5
- **Score 2** : risque hémorragique à 5,3
- **Score 3** : risque hémorragique à 8,4
- **Score 4** : risque hémorragique à 10,4
- **Score \geq à 5** : risque hémorragique à 12,3.

3.2 DIFFÉRENTS TYPES D'ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

3.2.1 En fonction de la localisation (34, 35)

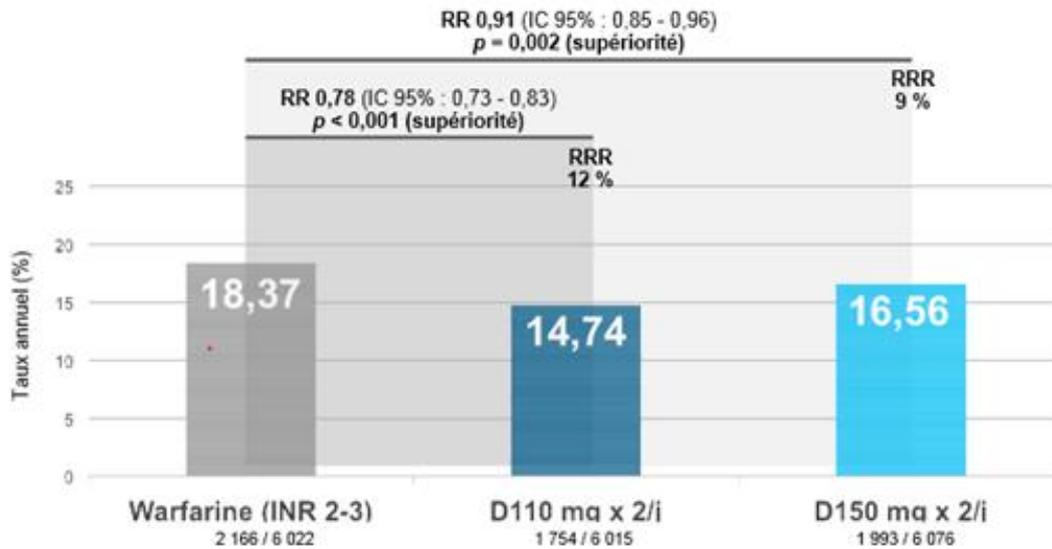
Le risque hémorragique est la principale complication d'un traitement par Anti-Vitamines K et la survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage.

Dans le cadre d'un traitement par Anti-Vitamines K, une hémorragie grave ou potentiellement grave est définie par la présence d'au moins un des critères suivants (rapport HAS et GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose, avril 2008) (36) :

- **Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;**
- **Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;**
- **Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;**
- **Nécessité de transfusion de culots globulaires ;**
- **Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).**

Une étude, réalisée par le réseau des CRPV (Centre Régionaux de PharmacoVigilance) en 2000, a quantifié le nombre de patients atteints d'hémorragie cérébro-méningée ou médullaire associée à un traitement anticoagulant par Anti-Vitamines K et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics en France métropolitaine. Sur 4 700 admissions enregistrées dans 40 services de neurochirurgie sur des périodes de 15 jours, 800 hémorragies du système nerveux central (SNC) ont été enregistrées (soit 17 % des entrants) et 8 % de ces hémorragies concernaient des patients traités par AVK (37).

Hémorragies totales : majeures + mineures



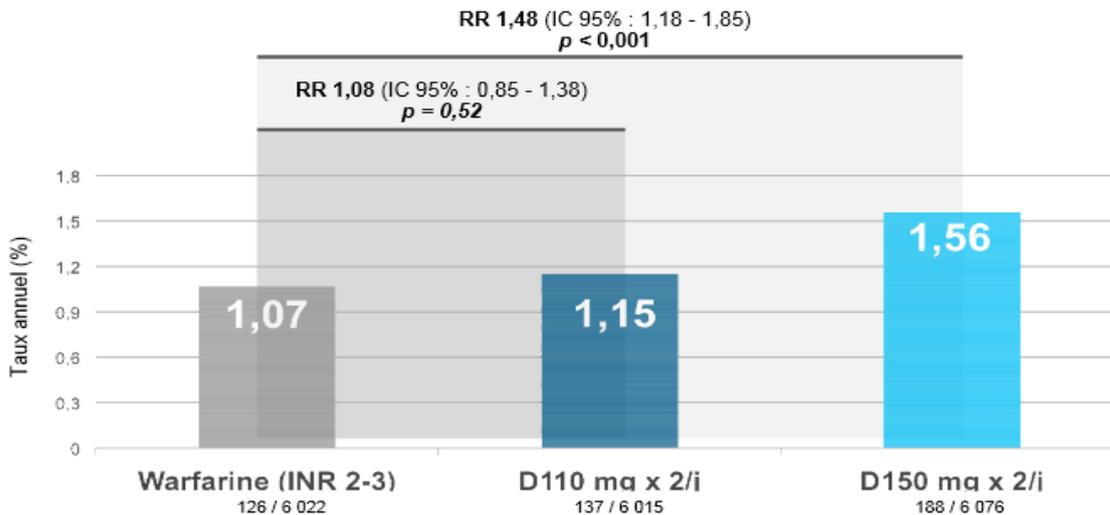
RR = risque relatif ; RRR = réduction du risque relatif ; D = dabigatran.

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

Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin 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 : 1875-8. Supplementary appendix.
Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®

(33)

Hémorragie gastro-intestinale majeure* (composante du critère principal de tolérance)



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

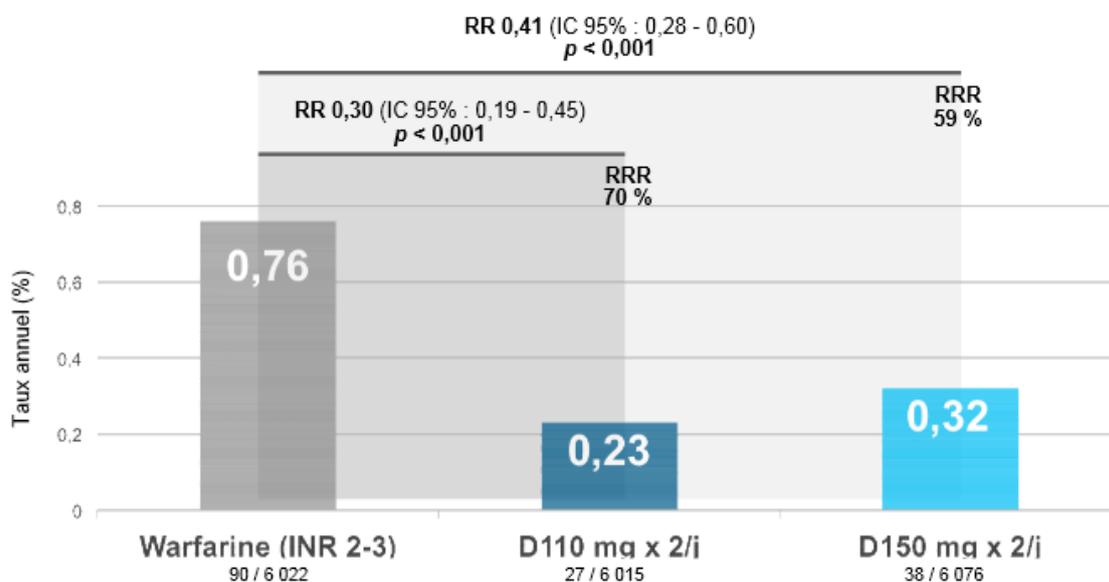
* Une hémorragie majeure peut être menaçante ou non menaçante pour le pronostic vital.

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

Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin 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 : 1875-8. Supplementary appendix.
Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®

(33)

Hémorragies intracrâniennes



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

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 : 1875-8. Supplementary appendix.
Résumé des Caractéristiques du Produit Pradaxa®.

(33)

3.2.2 En fonction du type d'anticoagulant

Les Anticoagulants Oraux Directs font l'objet d'une surveillance très étroite tant au niveau européen qu'au niveau national, notamment en ce qui concerne le risque hémorragique. Le Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques (PRAC) évalue les données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) de façon semestrielle. Au niveau national, le profil de sécurité de ces molécules est également suivi et un bilan est présenté en Comité technique de pharmacovigilance tous les 6 mois. (28)

En octobre et en décembre 2013, après examen des données des derniers PSUR du Dabigatran, du Rivaroxaban et de l'Apixaban, le PRAC a conclu à l'absence de nouveaux signaux de sécurité remettant en question la balance bénéfice/risque de ces molécules ou nécessitant la mise à jour des informations produit.

Certains facteurs de risque fréquemment associés à ces effets hémorragiques ont pu être mis en évidence : insuffisance rénale, sujets âgés, interactions médicamenteuses, posologies excessives entre autres. (28)

Tableau 11 : Incidence des événements hémorragiques

Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs. warfarine)			
	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Dose recommandée	150 mg/12h	20 mg/24h	5 mg/12h
Dose réduite	110 mg/12h	15 mg/24h	2,5 mg/12h
Tous événements hémorragiques confondus	RE-LY 110 mg: 14,7 % vs. 18,24 % 150 mg: 16,53 % vs. 18,24 %	ROCKET AF 35,5 % vs. 33,8 %	ARISTOTLE 25,2 % vs. 32,7 %
Hémorragies majeures	RE-LY 150 mg: 3,32 % vs 3,57 % 110 mg: 2,87 % vs 3,57 %	ROCKET AF 5,43 % vs. 5,36 %	ARISTOTLE 3,60 % vs. 5,10 %
Hémorragies fatales	RE-LY 150 mg: 5,9 % vs. 8,3 % 110 mg: 6,1 % vs. 8,3 %	ROCKET AF 0,36 % vs. 0,75 %	ARISTOTLE 0,11 % vs. 0,41 %
Mortalité toutes causes	RE-LY 110 mg: 3,75 % vs. 4,13 % 150 mg: 3,64 % vs. 4,13 %	ROCKET AF 1,87/100 patients-année vs. 2,21/100 patients-année	ARISTOTLE 3,52 %/an vs. 3,94 %/an
TTR* médian	67 %	58 %	66 %
CHADS2 moyen	2,1	3,47	2,1
Prévention des ETEV après prothèse totale de hanche ou de genou (AOD vs. enoxaparine)			
	PRADAXA	XARELTO	ELIQUIS
Dose recommandée	220 mg/24h	10 mg/24h	2,5 mg/12h
Dose réduite	150 mg/24h		
Tous événements hémorragiques confondus	REMODEL (PTG) 220 mg/j: 17,1 % vs. 19,7 % 150 mg/j: 18,5 % vs. 19,7 %	RECORD 1 et 2 (incidences poolées): 1,8 % vs. 1,47 %	ADVANCE 3 (PTH) 11,7 % vs. 12,6 %
	RENOVATE (PTH) 220 mg: 12,3 % vs. 11,4 % 150 mg: 12,2 % vs. 11,4 %		ADVANCE 2 (PTG) 6,9 % vs. 8,4 %
	REMOBILIZE 220 mg/j: 2 % vs. 2,6 % 150 mg: 1,1 % vs. 2,6 %		

Une hémorragie grave est donc définie par :

- **Hémorragie non contrôlable par les moyens usuels**
- **Instabilité hémodynamique**
- **Nécessité d'un geste hémostatique urgent**
- **Nécessité de transfusion de culots globulaires**
- **Localisation menaçant le pronostic vital**

3.3 PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES

3.3.1 Les Accidents Hémorragiques sous Héparines (38)

3.3.3.1 Hémorragie Mineure ou Modérée sous Héparines :

- Arrêter le traitement ;
- Mesures symptomatiques indispensables ;

3.3.3.2 Hémorragie Majeure sous héparines :

- Arrêter le traitement ;
- Mesures symptomatiques indispensables ;
- Hospitalisation immédiate pour administrer le Sulfate de Protamine ;

Bien que la Protamine ne neutralise pas toute l'activité des Héparines de Bas Poids Moléculaire (HBPM), on admet que 1 mg de Protamine neutralise 100 UI de Fragmine®, de Fraxiparine®, d'Innohep® et de Lovenox®. La dose de Protamine est calculée à partir de la dernière injection sous-cutanée d'HBPM et sera fractionnée en 3 injections à 4 heures d'intervalle.

3.3.2 Les Accidents Hémorragiques sous Anti-Vitamines K (AVK) (36)

3.3.2.1 Hémorragie non grave sous AVK :

- Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :
 - L'environnement médico-social du patient le permet ;
 - Le type d'hémorragie le permet (Epistaxis rapidement contrôlable) ;
- La mesure de l'INR en urgence est recommandée en cas de traitement par AVK avec un INR cible :
 - $INR < 4$: pas de saut de prise, pas de vitamine K ;
 - $4 \leq INR < 6$: saut d'une prise, pas de vitamine K ;
 - $6 \leq INR < 10$: arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
 - $INR > 10$: arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) ;
 - Un avis spécialisé (ex. : cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) ;
 - Une hospitalisation est recommandée.

- La cause du surdosage doit être recherchée et doit être prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.
- En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites. La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement. Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.
- La recherche de la cause du saignement doit être recherchée et surtout traitée.

3.3.2.2 Hémorragie grave sous AVK :

- **La vitamine K** et les **Concentrés de complexes prothrombiniques (CCP**, aussi appelés PPSB, dont les deux spécialités commercialisées en France en avril 2008 sont Kaskadil® et Octaplex®) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg ;
- En cas d'indisponibilité des CCP ou PPSB, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK (grade B).
- Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (eptacog alpha, disponible en avril 2008 sous le nom NovoSeven®) dans le but d'antagonisation des effets des AVK (grade C).
- Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de prise en charge (niveau de preuve 3). La formalisation de telles procédures est recommandée.
- La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.
- À l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 minutes), la réalisation d'un INR par

microméthode au lit du patient est recommandée, sous réserve du respect des bonnes pratiques et de la réglementation applicables aux actes de biologie délocalisée.

- Lors d'une hémorragie grave sous AVK, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes). Il est recommandé :
 - d'arrêter l'Anti-Vitamine K ;
 - d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K (grade C) ;
 - d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie et transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).
- En l'absence d'un circuit d'approvisionnement rapide, il est recommandé qu'il existe, en accord avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, une réserve de quelques flacons de CCP dans les services hospitaliers concernés, notamment les services d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.
- **Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :**
 - Administration de CCP : dose utilisée :
 - Si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible, il faut administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/ml de facteur IX (préparations disponibles en France) (grade C) ;
 - Si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée ;
 - Administration de vitamine K concomitante de 10 mg par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (grade C) ;

1. Les contrôles biologiques suivants devront être réalisés :

- INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée,
- Si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée ;
- La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée ;

2. En résumé :

- Le PPSB et la vitamine K sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. En ce qui concerne le traitement des hémorragies graves, toutes les études disponibles, malgré des diversités méthodologiques importantes, démontrent l'efficacité des concentrés de complexe prothrombiques (PPSB) pour normaliser en quelques minutes l'INR. (39)
- Chez les patients traités par AVK au long cours et en absence de surdosage, les PPSB permettent une correction de l'INR plus rapide et plus importante que la vitamine K.

- La posologie idéale de PPSB n'est pas clairement déterminée. Néanmoins, des posologies supérieures à 25 UI/kg ne semblent pas pertinentes (niveau 4).
- Il n'existe aucune publication datant des 20 dernières années rapportant un effet secondaire thrombotique suite à l'utilisation du PPSB.
- Le CCP plus efficace que Novoseven pour rétablir l'hémostase chez un patient traité par Coumadine présentant un saignement majeur. (40)

3.3.3 LES HÉMORRAGIES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

3.3.3.1 Les Propositions du GIHP (41)

L'absence de données dans ces situations ne permet pas d'émettre des recommandations, mais seulement des propositions pour une meilleure gestion des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux directs. Ces propositions doivent évoluer et s'intégrer dans les différentes réflexions des sociétés savantes et de la Haute Autorité de Santé pour l'élaboration des futures recommandations de prise en charge de ses accidents.

Dans tous les cas:

- Noter : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
- Prélever :
 - créatininémie (calculer une clairance selon Cockcroft)
 - dosage spécifique:
 - temps de thrombine modifié pour dabigatran
 - activité antiXa spécifique pour le rivaroxaban
- Contacter le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer
- Interrompre le traitement

Une comédication par de l'aspirine ne change rien au raisonnement
La surveillance postopératoire doit être prolongée

3.3.3.2 Dosages médicamenteux :

Il est proposé de doser la **concentration plasmatique des médicaments** et en l'absence de dosage spécifique, il est défini des conduites à tenir sur la base de tests classiques (TP/TCA). Il s'agit d'une solution dégradée, les tests classiques ne permettant pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulant. La détermination des seuils hémostatiques est empirique. Selon les nouvelles données cliniques, ces propositions sont susceptibles d'évoluer. (42)

Tableau 12 : Modification des Tests d'hémostase sous Anticoagulants Oraux Directs

	Dabigatran (anti-IIa directs)	Rivaroxaban/apixaban (anti-Xa directs)
Tests semi-globaux modifiés par les NOAC mais non utilisables		
TP*	+	+ / +++ selon les réactifs
TCA*	++	+
Temps de thrombine	+++	+
Tests semi-globaux utilisables pour la surveillance des NOAC		
Temps d'écarine (stago)	+++	Non approprié
Temps de thrombine modifié	+++	Non approprié
Hemoclot	+++	
Test spécifiques utilisables pour la surveillance des NOAC		
Anti-Xa	Non approprié	+++
Anti-IIa	+++	Non approprié

- **Concernant le Dabigatran** (42) :
 - TCA : Il existe une corrélation significative entre les concentrations en dabigatran et le TCA, mais cette corrélation est non linéaire, exponentielle, avec un effet plateau. Par conséquent, le TCA apporte une information qualitative et non une quantification précise de l'activité anticoagulante, ce qui le rend peu exploitable dans ce contexte. Pour une posologie de 150 mg x 2/j, le TCA est compris en moyenne entre 1,5 et 2 fois le témoin. En raison de l'effet plateau, ce test est peu sensible pour les taux supratherapeutiques de dabigatran. Cependant un TCA supérieur à trois fois le témoin signe un surdosage.
 - TP : la corrélation entre concentration de dabigatran et TP est linéaire. Néanmoins, le TP n'est pas utilisable dans ces situations car il est moins sensible que les autres tests et les résultats varient considérablement en fonction du réactif utilisé. Aux doses utilisées pour la prophylaxie en orthopédie, le TP est très peu modifié.

- Temps d'écarine * (ECT) : Il existe une corrélation linéaire qui permet de déterminer avec une sensibilité correcte les effets anticoagulants du dabigatran, néanmoins ce test n'est pas toujours disponible.
 - Temps de thrombine (TT) : Ce test évalue directement l'activité de la thrombine (IIa) dans l'échantillon plasmatique et reflète donc de façon directe l'activité du dabigatran. Cependant, pour des concentrations thérapeutiques, les variations du TT doivent être interprétées avec prudence parce que ce test est très sensible, et en cas de grand surdosage, le rendu des résultats par les automates peut être compromis. Le TT permet donc surtout de détecter une activité résiduelle de dabigatran.
 - Hemoclot® ** : temps de thrombine sensibilisé par dilution qui montre une relation linéaire avec la concentration en dabigatran. C'est un test sensible, précis et robuste pour détecter l'activité du dabigatran. Il est en développement pour permettre une standardisation de la mesure du dabigatran.
- * **Le temps d'écarine** active directement la prothrombine en meizothrombine, il n'est sensible ni à l'héparine (fractionnée ou non), ni aux Anti-Vitamines K et les variabilités inter-individuelles sont faibles. Ce qui est un avantage par rapport au TCA.
- ** **L'Hemoclot® (Hyphen BioMed)** mesure la modification (en secondes) du temps de thrombine dont l'allongement est étroitement corrélé avec la concentration plasmatique du Dabigatran.

- **Concernant le Rivaroxaban** (43) :

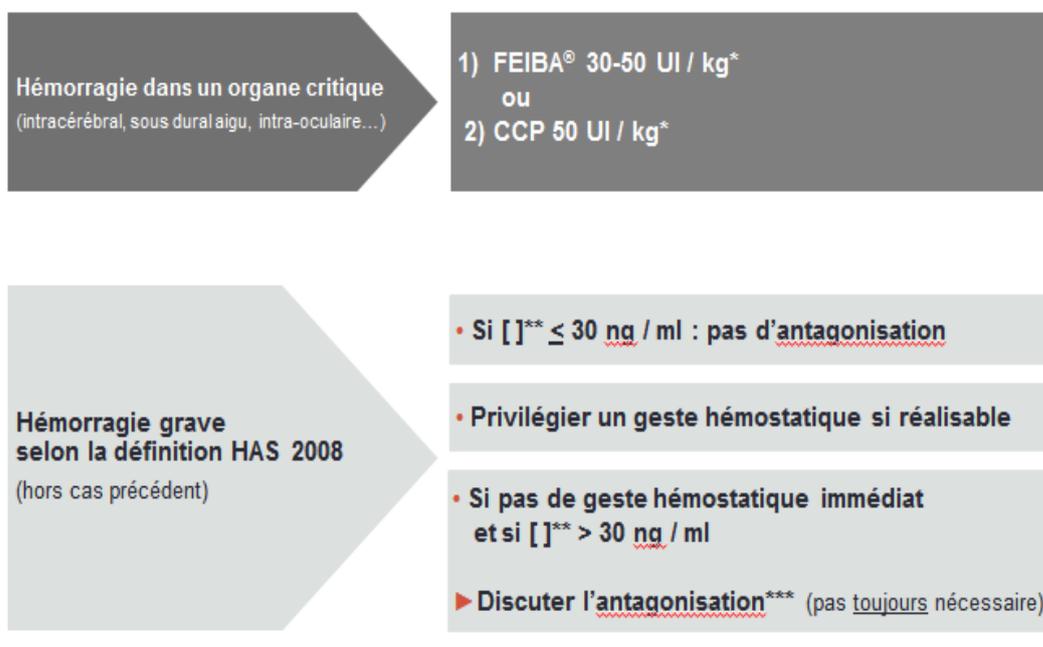
- TP : le rivaroxaban diminue le TP de façon modeste et dépendante de la thromboplastine utilisée, variation qui n'est pas corrigée par l'INR contrairement aux AVK.
- TCA : le rivaroxaban modifie de façon non linéaire et peu sensible le TCA, avec de grandes variations en fonction du réactif utilisé, le rendant impropre au monitoring.
- Activité anti-Xa par test chromogénique : ce test est habituellement employé pour mesurer les niveaux d'héparine et d'HBPM. Une version modifiée, utilisant le rivaroxaban pour la calibration, permet une détermination quantitative du rivaroxaban, pour une large gamme de concentrations. Cependant il persiste encore des variations liées aux réactifs utilisés, rendant nécessaire une standardisation de ce test avant sa généralisation.

Les travaux en cours devraient apporter des précisions sur les modifications attendues des tests de coagulation au cours de traitement par ces AOD. Pour aujourd'hui, des valeurs normales d'activité anti-Xa pour le rivaroxaban et de temps de thrombine pour le dabigatran signent une élimination complète de ces anticoagulants.

3.3.3.3 Propositions du GIHP Groupe d'Intérêt d'Hémostase en Péri-opératoire en cas d'hémorragie sous Anticoagulants Oraux Directs

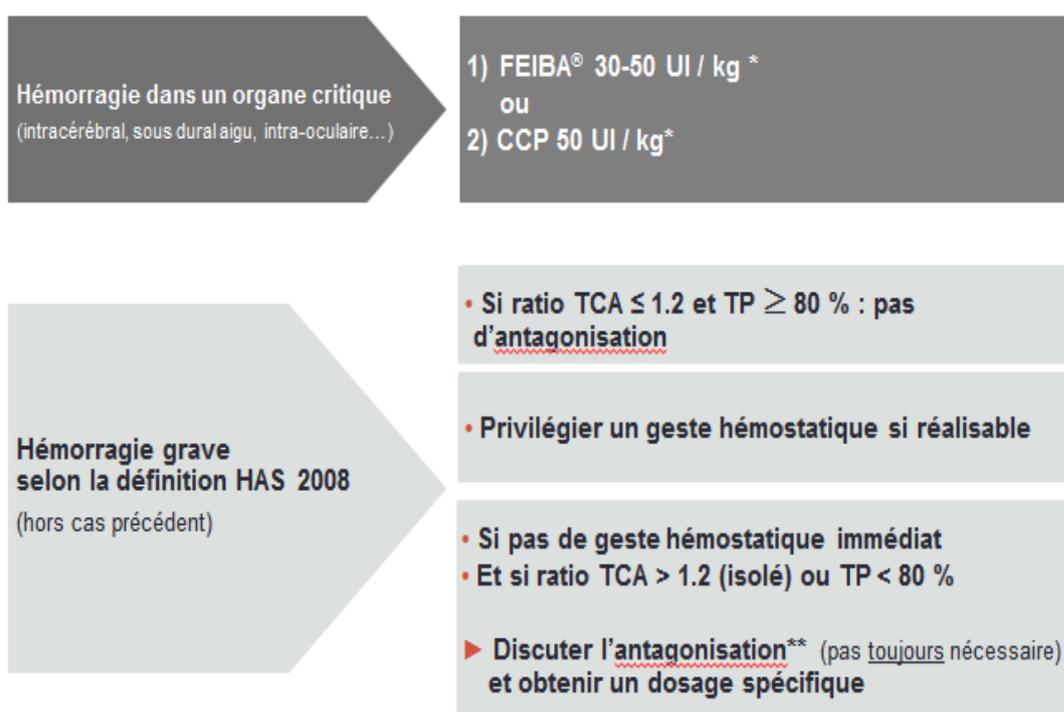
Protocole 1 : GIHP

- Si l'établissement dispose d'un dosage spécifique de DABIGATRAN (Pradaxa®) ou RIVAROXABAN (Xarelto®) :



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
** [] signifie concentration
*** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

- Solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique



Au total afin d'uniformiser la prise en charge on retient :

- **Pour les hémorragies sous AVK :**

▪ **Non graves :**

- **Prélever INR, NFS**
- **Rechercher la cause du saignement**
- **Organiser les mesures hémostatiques : chirurgicale, endoscopique ou endovasculaire**
 - **Graves (en plus des mesures ci-dessus) :**
- **Arrêter le traitement par AVK**
- **Administrer de la vitamine K et du CCP sans attendre l'INR**
- **Transfuser des culots globulaires si besoin**

- **Pour les hémorragies sous AOD :**

▪ **Quel que soit le type d'hémorragie :**

- **Relever : l'âge, le poids, la dose, le nombre de prise par jour, l'heure de la dernière prise et l'indication**
- **Rechercher la cause du saignement**
- **Organiser les mesures hémostatiques : chirurgicale, endoscopique ou endovasculaire**
 - **Hémorragies graves :**
- **Prélever : NFS, TP, TCA ou dosage spécifique anti-Xa ou anti-IIA (aux horaires ouvrables du laboratoire), créatininémie et bilan hépatique**
- **Arrêt de l'AOD**
- **Administrer du CCP à 25 UI/kg**
- **Transfuser des culots globulaires si besoin**
 - **Hémorragie dans un organe critique :**
- **Administrer CCP à 50 UI/kg**

3.3.3.4 Exemples français de Fiche Reflexe en cas d'hémorragie sous AOD

Afin d'organiser notre protocole de service nous avons fait un état des lieux de l'organisation des différents services d'urgence en Aquitaine. Sur les 17 structures recensées et interrogées seulement 2 ont mis en place un document de référence pour la prise en charge des hémorragies sous AOD adapté à la disponibilité des tests biologiques usuels et du plateau technique.

Protocole 2 : Centre Hospitalier Sud Gironde

Conduite à tenir en cas d'évènements hémorragiques	
Hémorragie dans un organe critique	<ul style="list-style-type: none"> PP5B 50 UI/Kg
Hémorragie grave (hors cas précédent)	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 30 ng/ml : pas d'antagonisation Privilegier un geste hémostatique si réalisable Si pas de geste hémostatique immédiat et si cc > 30ng/ml discuter l'antagonisation
	<ul style="list-style-type: none"> TCA ≤ 1,2 : pas d'antagonisation Privilegier un geste hémostatique si réalisable Si pas de geste hémostatique immédiat et si TCA > 1,2 discuter l'antagonisation

Selon GHIP février 2013

Comment passer d'un AVK à un AOD ou inversement ?
AFSSAPS avril 2012

Relais des AVK par en fonction de l'INR		
Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par AOD		
Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Le traitement peut être instauré une fois que l'INR <2	Le traitement peut être instauré une fois que l'INR <3	Le traitement peut être instauré une fois que l'INR <2
Relais d'un AOD par un AVK : en fonction de l'INR		
Début de l'AVK (posologie initiale standard) avant l'arrêt de l'AOD		
Jusqu'à ce que l'INR avant la dose suivante soit ≥ 2		
Mesures fiables de l'INR après interruption du traitement		
48h au moins après la dernière dose de dabigatran ou Apixaban	24h au moins après la dernière dose de rivaroxaban	

Relai nouveaux anticoagulants et HBPM horaire 1 ^{re} administration après PTH, PTG, FH	
RPS SFAR 2011	
HBPM	6-8h post-op
Dabigatran	1-4h post-op
Rivaroxaban	8h post-op
Apixaban	12-18h post-op

Association AOD et antiplaquettaires
En cas d'indication d'association AOD antiplaquettaires un

Quelle est la prise en charge en cas de chirurgie ou de geste interventionnel ?
AFSSAPS avril 2012

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. **Contrairement aux AVK, du fait de l'action très rapide des AOD ceux-ci ne devront jamais être administrés simultanément à une héparine, quelle que soit la dose de celle-ci. Il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.**



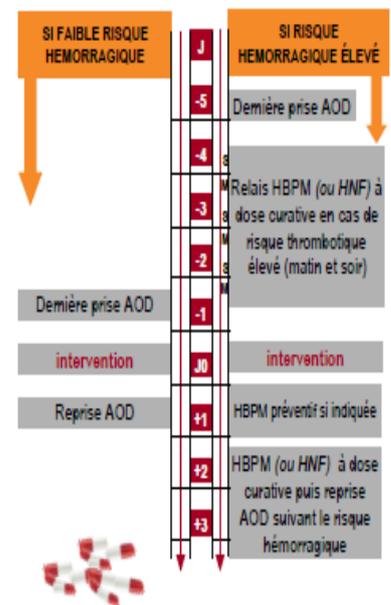
Chirurgies urgentes en cas d'indisponibilité de dosage spécifique

TCA ≤ 1.2 et TP ≥ 80%	Opérer
1.2 < TCA 1.5 ou TP < 80%	Attendre jusqu'à 12h et obtenir un dosage spécifique/nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence) Opérer, si saignement anormal : antagoniser
TCA > 1.5	Attendre 12-24h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage ou (si délai incompatible avec l'urgence) Retarder au maximum l'intervention Opérer, si saignement anormal : antagoniser

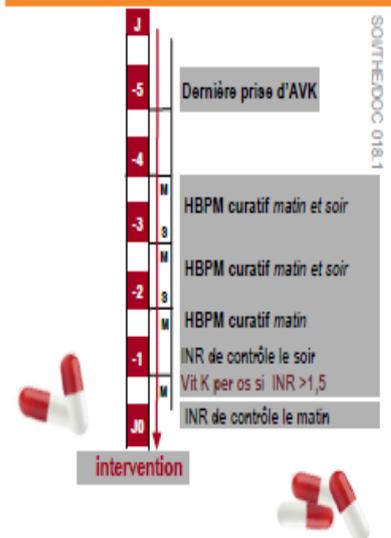
Chirurgies urgentes et XARELTO ou PRADAXA en fonction du dosage spécifique

cc ≤ 30ng/ml	Opérer
30ng/ml < cc ≤ 200ng/ml	Attendre jusqu'à 12h et obtenir un dosage spécifique/nouveau TP-TCA ou (si délai incompatible avec l'urgence) Opérer, si saignement anormal : antagoniser
200 ng/ml cc ≤ 400ng/ml	Attendre 12-24h et obtenir un dosage spécifique pour dépister un vrai surdosage ou (si délai incompatible avec l'urgence) Retarder au maximum l'intervention Opérer, si saignement anormal : antagoniser
cc > 400 ng/ml	Surdosage - risque hémorragique majeur

Protocole d'arrêt et de reprise d'un anticoagulant oral direct (AOD) pour une chirurgie ou acte invasif
Selon Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2012



Protocole d'arrêt AVK avant une chirurgie
Selon Recommandation HAS 2011



Protocole 3 : Centre Hospitalier Robert PICQUE

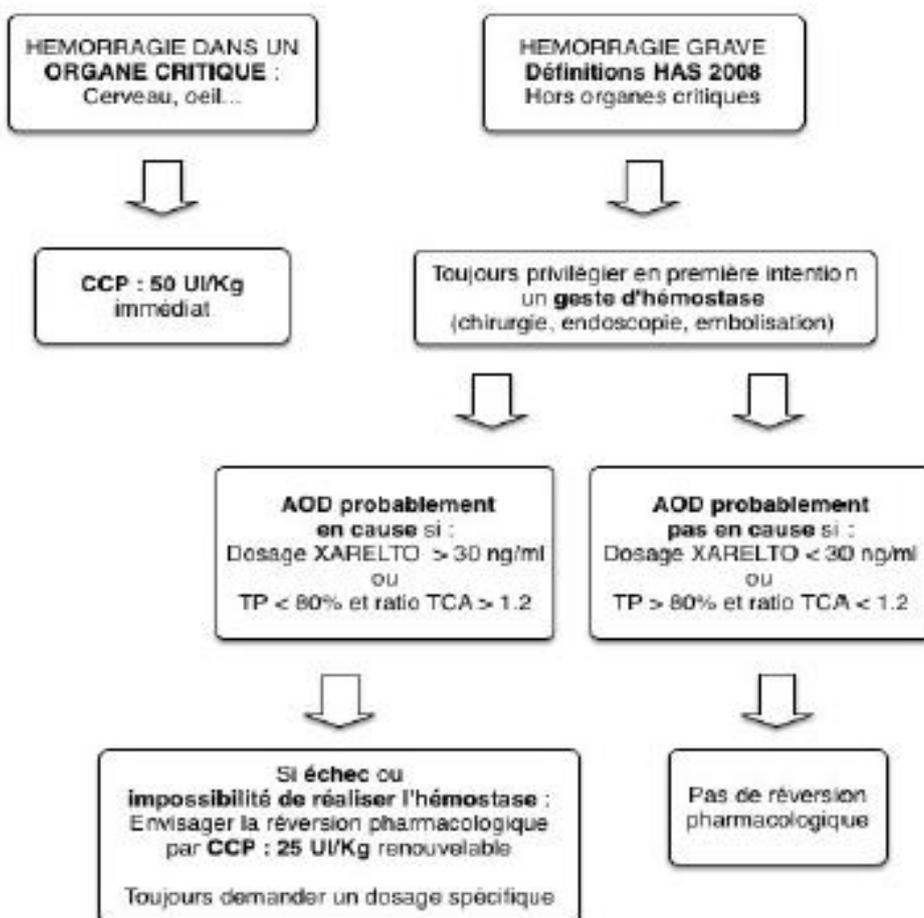
H.I.A. R. PICQUE BORDEAUX	PROCEDURE	QUA/PRC 0144
		Version : 01
BARU	Prise en charge en urgence sur L'HIA RP d'un patient traité par anticoagulant oral direct présentant une hémorragie ou un risque hémorragique	Date application : 01/02/2014
		Page 3 sur 11

Schéma thérapeutique n°1

SCHEMA 1

HEMORRAGIE SOUS XARELTO OU PRADAXA

Relever : Âge, poids, médicament, dosage et heure de dernière prise
Prélever : NFS, Groupage, RN, TP, TCA, Créatinine, dosage du rivaroxaban le cas échéant
Prévenir : Le chirurgien, l'anesthésiste-réanimateur et le laboratoire d'hémostase
Évaluer la gravité de l'hémorragie
Estimer la profondeur de l'anticoagulation (TP et TCA ; dosage spécifique du XARELTO)
Interrompre le traitement par anticoagulant direct
Organiser une surveillance rapprochée clinique et biologique



CCP : Concentré de Complexe Prothombique ; TP : Taux de Prothombine ; TCA : Temps de Céphaline Activateur

Devant le peu de protocoles disponibles en Aquitaine nous avons élargi nos recherches aux régions voisines.

Protocole 4 : Région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) en 2013

HEMORRAGIES SOUS NACO

DABIGATRAN (PRADAXA®)

RIVAROXABAN (XARELTO®)

* Evaluer l'hémorragie :

- signes fonctionnels
- instabilité hémodynamique
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
- volume sanguin perdu.

→ Cas 1 : hémorragie NON grave

→ Cas 2 : hémorragie grave

→ Cas 3 : hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel

* Identification du médicament :

Nom, Dose, Heure dernière prise, Indication, Date de début

* Bilan biologique :

→ hémostasie (1 tube bleu) :

Préciser « sous AVK et/ou sous quel NACO »

TP +/- INR, TCA, TT, anti-Xa

Profils d'hémostase selon anticoagulants

	AVK	dabigatran	rivaroxaban
INR	»»3	< 3*	< 3*
TCA (ratio)	1.5-3	1.5-3	1.5-2
TT(ratio)	< 1.2	»10	< 1.2
anti-Xa (UI/ml)	< 0.1	< 0.1	»» 1

* L'INR peut être très élevé en cas de surdosage majeur

→ Biochimie : bilan de la fonction rénale et bilan hépatique complet

Cas 1 : HEMORRAGIE NON GRAVE

Hémorragie contrôlée spontanément ou par geste hémostatique mécanique

* Surveillance clinique

* Dosage du médicament (1 tube bleu) :

Préciser le type de NACO

Pour évaluer la possibilité de sortie

Cas 2 : HEMORRAGIE GRAVE

Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ou geste chirurgical ne pouvant être différé

En première intention :

* Réanimation intensive (PSL) selon standards

* Dosage du médicament (1 tube bleu) :

Préciser le type de NACO

Permet d'apprécier le temps nécessaire pour atteindre un seuil de sécurité hémostatique, notamment selon la fonction rénale

Influence de CL_r sur la ½ vie d'élimination des NACO

Clairance créatinine (Cockcroft) ml/min	Demi-vie, heure	
	Dabigatran m. (intervalle)	Rivaroxaban 6m. (CV %)
≥ 80 ml/min	13 (11-22)	8,3 (38)
50-79	15 (12-34)	8,7 (50)
30-49	18 (13-23)	9,0 (39)
< 30	27 (22-35)	9,5 (32)

* Poursuite de la réanimation intensive

En seconde intention, si l'hémorragie ne peut être contrôlée: administration de médicaments pro coagulants (Hors AMM)

Risque thrombotique de ces agents procoagulants !

- Si disponible en Urgence :

→ préférer FEIBA®

30 à 50 U/kg en IVL (Débit max : 2UI/kg/min)

- Si FEIBA® non disponible

→ PPSB Confidex®

50 U/kg en IVL (Débit max : 2 à 3 ml/min)

- En cas d'échec : Novoseven®

→ +/- dialyse si Dabigatran

A renouveler suivant l'évolution clinique et en surveillant la concentration du NACO

Cas 3 : HEMORRAGIE MENACANT LE PRONOSTIC VITAL

En première intention, administration de médicaments procoagulants comme ci-dessus

Tout patient admis aux Urgences pour un événement indésirable (hémorragie, thrombose) des NACO, ou une affection intercurrente pouvant nécessiter une modification du traitement (ex : risque hémorragique d'un acte invasif

→ **Registre des NACO et Déclaration en pharmacovigilance**

CONTACTS UTILES :

Déclaration en pharmacovigilance :

marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr

Laboratoire et biologiste d'hémostase:

Laboratoire hémato site TIMONE du Pr MORANGE

Secrétariat : 0491386049

Internes : 0491384843

Laboratoire d'Hémostase 24h/24h : 0491386053

Protocole 5 : Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse



Protocole Médecine d'Urgences	Service émetteur : Services d'Accueil des Urgences Pôle : Médecine d'Urgences
Hématologie Conduite à tenir face à un effet indésirable hémorragique sous NACO	Version : 2 Date d'application : 02/2013

HEMORRAGIES SOUS NACO DABIGATRAN (PRADAXA®) RIVAROXABAN (XARELTO®)

- * Evaluer l'hémorragie :
 - signes fonctionnels
 - instabilité hémodynamique
 - localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
 - volume sanguin perdu.
- Cas 1 : hémorragie NON grave
- Cas 2 : hémorragie grave
- Cas 3 : hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel

- * Identification du médicament :
Nom, Dose, Heure dernière prise, Indication

- * Bilan hémostase préciser « sous AVK ou NACO »
TP +/- INR, TCA, TT, anti-Xa,
- bilan de la fonction rénale
- bilan hépatique complet

Profils d'hémostase selon anticoagulants

	AVK	dabigatran	rivaroxaban
INR	>>>3	< 3*	< 3*
TCA (ratio)	1,5-3	1,5-3	1,5-2
TT(ratio)	< 1,2	>10	< 1,2
anti-Xa (UI/ml)	< 0,1	< 0,1	>>> 1

* L'INR peut être très élevé en cas de surdosage majeur

→ Déclaration pharmacovigilance

Rédigé par : A. MOMOBONA - V. CALMELS
Vérifié par : S. FERNANDEZ
Approuvé par : S. FERNANDEZ

HEMORRAGIE NON GRAVE

Hémorragie contrôlée spontanément ou par geste hémostatique mécanique

- * Surveillance clinique

- * Dosage du médicament : pour évaluer la possibilité de sortie

HEMORRAGIE GRAVE

Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ou geste chirurgical ne pouvant être différé

- * Réanimation intensive (PSL) selon standards

- Dosage du médicament : pour apprécier le temps nécessaire pour atteindre un seuil de sécurité hémostatique, notamment selon la fonction rénale

Influence de Cl_r sur la ½ vie d'élimination des NACO

- * Poursuite de la réanimation intensive

Clairance créatinine (Cockcroft) ml/min	Demi-vie, heure	
	Dabigatran (m, intervalle)	Rivaroxaban (m, CV %)
≥ 80 ml/min	13 (11-22)	8,3 (38)
50-79	15 (12-34)	8,7 (50)
30-49	18 (13-23)	9,0 (39)
< 30	27 (22-35)	9,5 (32)

En seconde intention, si l'hémorragie ne peut être contrôlée : administration de médicaments procoagulants (Hors AMM)

Risque thrombotique de ces agents procoagulants !

- si Rivaroxaban (Xarelto®)

→ préférer FEIBA®

40 U/kg en IVL (Débit max : 2UI/kg/min)

- si Dabigatran (Pradaxa®)

→ préférer CCP

50 U/kg en IVL (Débit max : 2 à 3 ml/min)

→ +/- dialyse.

A renouveler suivant l'évolution clinique et en surveillant la concentration du NACO ;

HEMORRAGIE MENACANT LE PRONOSTIC

VITAL

En première intention, administration de médicaments procoagulants comme ci-dessus

Tout patient admis aux Urgences pour un événement indésirable (hémorragie, thrombose) des NACO, ou une affection intercurrente pouvant nécessiter une modification du traitement (ex : risque hémorragique d'un acte invasif), doit faire l'objet de l'inscription sur le

Registre des NACO aux URGENCES

Laboratoire et biologiste d'hémostase;
Tél Rangueil : 22834/22836, En garde 23144
Tél Purpan : 90361
Coordonnateur opérationnel :
Annie MOMO BONA (Tel) : 22180

Protocole 6 : Centre Hospitalier Universitaire de Nice

PRISE EN CHARGE DES HEMORRAGIES SOUS NACO



Ce document concerne les patients bénéficiant d'un traitement par dabigatran / rivaroxaban dans un schéma curatif (hors prévention en chirurgie orthopédique). Il s'appuie sur les propositions du Groupe d'Intérêt en Hemostase Péri-opératoire (27/11/2012) en l'absence de toute recommandation officielle validée.

Dans tous les cas, noter :

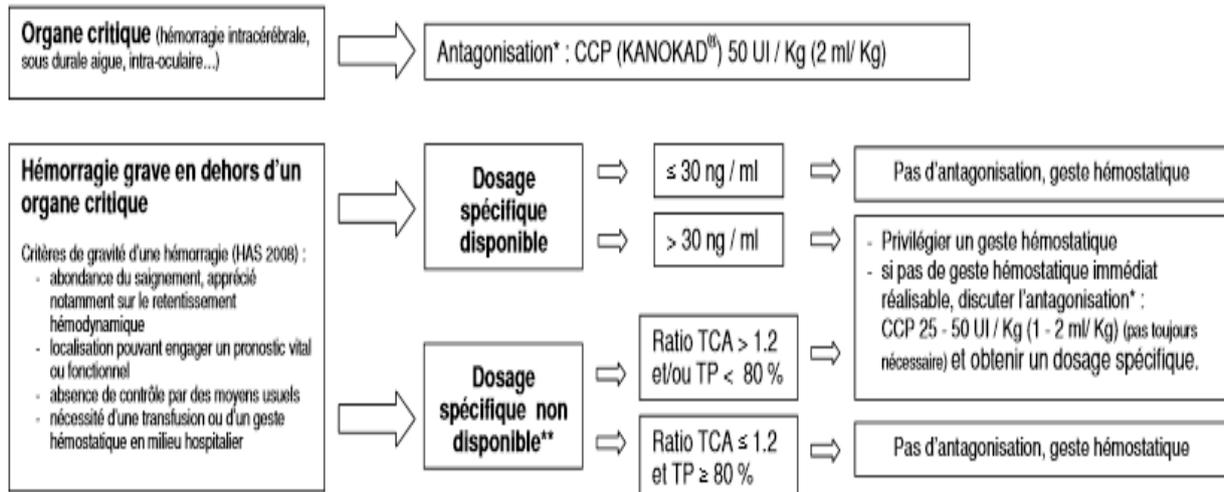
- Le poids et la clairance rénale selon Cockcroft (ml/min)
- Le traitement : → XARELTO® (Rivaroxaban) ou PRADAXA® (Dabigatran)
→ Indication, dose journalière, heure de la dernière prise

Interrompre le traitement par NACO et demander un dosage spécifique (laboratoire d'hématologie 24 h / 24 h) :

- Rivaroxaban ⇒ Activité anti Xa spécifique ⇒ Dosage spécifique en ng /ml
- Dabigatran ⇒ Activité anti IIa spécifique

PROPOSITIONS DU GIHP

<http://eurekaapro.fr/gihip-page/prise-en-charge-d-une-hemorragie-ou-d-une-chirurgie-urgente-sous-dabigatran-ou-rivaroxaban>



* Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP chez ces patients. Le FVIIa (Novoseven®) est une option de dernier recours.

** Solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate du dosage spécifique sachant que TP - TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant et peuvent être normaux en présence de médicament.

Protocole 7 : Centre Hospitalier Universitaire de Marseille

Conduite à tenir devant un saignement ou une chirurgie urgente sous Dabigatran (PRADAXA®) ou Rivaroxaban (XARELTO®)

Dans tous les cas :

- Age, poids, nom du médicament, dose, nombre de prises par jour, heure de la dernière prise, indication
 - Dosage spécifique:
 - temps de thrombine modifié pour Dabigatran
 - activité antiXa spécifique pour le Rivaroxaban
- Contactez le laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer.

- ▶ Arrêt du médicament.
- ▶ Remplissage vasculaire si nécessaire
- ▶ Charbon actif si prise < 2h
- ▶ Transfusion de CGR si nécessaire.
- ▶ Dialyse éventuelle uniquement pour le Dabigatran

Hémorragie avec localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :

- hémorragie intracrânienne et intraspinale,
- hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
- hémothorax, hémopneumothorax et hémopéricarde,
- hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge,
- hémorragie digestive aiguë,
- hémarthrose, impliquant le système nerveux central.

- ▶ Selon disponibilité administration de concentrés de complexe prothrombinique : PPSB KanoKad®, Octaplex®, Confidex® : 50UI/Kg ou Concentré de complexe prothrombinique activé FEIBA® : 30-50 UI Kg IV.

CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.
Pas de données disponibles sur le risque thrombotique de fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients. L'antagonisation par CCP ou FEIBA ne corrige pas complètement les anomalies biologiques de l'hémostase.
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention
Novoseven® : 60-80 µg/Kg IV bolus à passer en 2 à 5 mn après avis hémostase.

Hémorragie grave, ou potentiellement grave, définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
 - instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
 - nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
 - nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

- Si ratio TCA \leq 1.2 et TP \geq 80 % ou si concentration \leq 30 ng/ml (Dabigatran ou Rivaroxaban) si dosage disponible pas d'antagonisation

L'obtention d'un dosage spécifique du Dabigatran ou du Rivaroxaban est la meilleure solution dans la gestion des accidents hémorragiques.

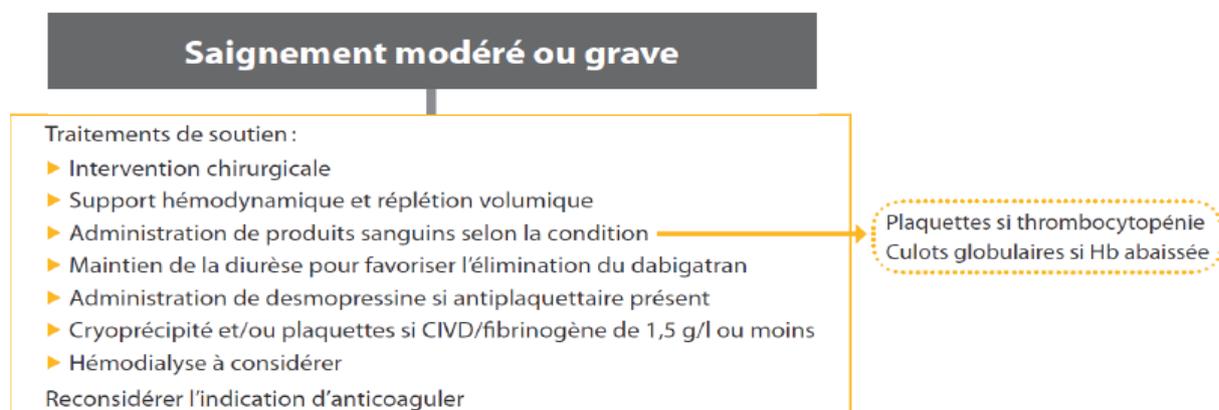
- Privilégier un geste hémostatique si réalisable

- Si pas de geste hémostatique immédiat.
- Et si ratio TCA > 1.2 (isolé) ou TP < 80 % ou concentration > 30 ng/ml (Dabigatran ou Rivaroxaban) si dosage disponible.

- ▶ Discuter l'antagonisation (pas toujours nécessaire) et obtenir un dosage spécifique si possible.

3.3.3.5 Exemples internationaux de Fiche Reflexe en cas d'hémorragie sous AOD

Protocole 8 : Au Québec (44)



Source : Adapté de Thromb Haemost, 2010 University of Utah health care, thrombosis service



Source : Adapté de Thromb Haemost, 2010 University of Utah health care, thrombosis service

Protocole 9 : En Belgique

- **Gestion des complications hémorragiques en Belgique (45) :**
 - Évaluation initiale intégrant interruption du traitement (demi-vie courte), horaire de la dernière prise et monitoring biologique.
 - Recherche cause saignement et Geste mécanique rapide si possible.
 - Gestion classique de l'hémorragie avec restitution de la masse sanguine, transfusions Culots Globulaires Rouges, Plaquettes (surtout si $< 50000/\mu\text{l}$, si thrombopathie associée, usage antiagrégant concomitant), transfusions de Plasma Frais Congelé 10 à 20ml/kg en relation avec perte masse sanguine.
 - Antagonisation de l'anticoagulation si saignement significatif et sans hémostase mécanique rapide :
 - Aucun antidote spécifique ;
 - Exacyl 1gr IV à répéter ;
 - Minirin 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV lente (si thrombopathie associée par exemple à un usage antiagrégant)
 - PPSB 25U/kg, 400u facteurs IX par flacon 20ml soit 1 flacon par 16kg, à répéter si nécessaire (efficacité davantage démontrée pour le rivaroxaban) non remboursé.
 - En présence d'un saignement exceptionnel, d'une hémostase mécanique difficile ou impossible, d'un pronostic vital raisonnable si arrêt du saignement : l'utilisation du FEIBA (complexe prothrombinique activé) 50 à 100U/kg ou du facteur VII activé, Novoseven, 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou peut être nécessaire MAIS efficacité peu démontrée et très cher, non remboursé.
 - Hémodialyse possible pour le dabigatran mais semble difficile à effectuer en cas d'hémorragie significative.

Synthèse des différents protocoles étudiés :

- Les caractéristiques communes :

- **Relever : l'âge, le poids, la dose, le nombre de prise par jour, l'heure de la dernière prise et l'indication et arrêter le traitement**
- **Rechercher la cause du saignement**
- **Organiser les mesures hémostatiques : chirurgicale, endoscopique ou endovasculaire**
- **Prélever la NFS, le TP et le TCA, les dosages spécifiques anti-IIa ou anti-Xa si disponibles**
- **Discuter l'hémodialyse pour le Dabigatran**

- Les différences

- **Dosage du fibrinogène pour éliminer une CIVD au Québec**
- **Bilan hépatique à Toulouse**
- **Charbon actif si prise inférieure à 2h à Marseille**
- **Transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC) en Belgique**
- **Transfusion de plaquettes si bithérapie par antiagrégant plaquettaire en Belgique et au Québec**
- **DESMOPRESSINE 0,3 µg/kg si bithérapie par antiagrégant plaquettaire en Belgique et au Québec**
- **EXACYL 1g IV à répéter en Belgique**
- **FEIBA 50 UI/kg en première intention si hémorragie grave ou dans un organe critique dans la région PACA, en Belgique et en première intention pour le Rivaroxaban à Toulouse**
- **Contre-indication au CCP et au PFC au Québec du fait de l'absence de preuve d'efficacité et de la potentialité du risque thrombogène**

4 PRÉSENTATION DES STRUCTURES

4.1 LE TERRITOIRE DU CENTRE HOSPITALIER DE LIBOURNE

Le Schéma Régional de l'Organisation des Soins (SROS III) en Aquitaine définit un **Territoire de Recours Bordeaux-Libourne** recouvrant la totalité du département de la Gironde, 4 Cantons de la Dordogne (Vélines, Villefranche-de-Lonchat, Montpon-Ménéstérol, Saint-Aulaye) et 2 Cantons des Landes (Pissos et Biscarosse). Ce territoire de recours comporte **7 territoires intermédiaires**, offrant des soins de niveau I impliquant un pôle hospitalier accessible en moins de 45 minutes, à savoir donc Bordeaux, Libourne, Blaye, Lesparre, Arès, Arcachon et Langon.

Le Territoire Intermédiaire de Libourne compte pour sa part **4 Territoires de proximité** que sont Libourne, Sainte-Foy-la-Grande, Saint-André-de-Cubzac et Saint-Aulaye – Montpon Ménéstérol. Cette proposition d'organisation territoriale établie par le SROS Aquitain de 3^e génération, pour le Centre Hospitalier de Libourne, repose sur des études fondées sur les habitudes et les comportements des populations concernées. Elle confirme la complémentarité avec les Centres Hospitaliers de Sainte-Foy-la-Grande, Blaye, Montpon-Ménéstérol et Saint-Aulaye.

Par son importance, son plateau technique complet et ses multiples compétences, le Centre Hospitalier Général de Libourne est le deuxième établissement de santé en Aquitaine, après le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Bordeaux et constitue un pôle de référence de deux territoires de santé (Proximité et Intermédiaire). Il est aussi l'un des deux pôles de référence du territoire de recours Bordeaux-Libourne, conformément à l'arrêté de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation de l'Aquitaine du 06 juin 2005, fixant les territoires de santé en Aquitaine et les cartographies par niveau. Composé de quatre territoires de proximité que sont Libourne, Sainte-Foy-la-Grande, Saint-André-de-Cubzac, Montpon et Saint-Aulaye, bassin naturel d'attractivité du Centre Hospitalier de Libourne, le Territoire Intermédiaire de santé de Libourne dessert une population de plus de 180.000 habitants (source INSEE 1999). L'offre de soins hospitalière de ce territoire s'organise autour des structures hospitalières publiques de Libourne, Sainte-Foy-la-Grande, Monségur et Saint-Aulaye, complétées par une clinique privée médicochirurgicale du Libournais en matière de court séjour.

Le Centre Hospitalier de Libourne constitue « le paradoxe aquitain » car premier employeur local, il rémunère près de 3 000 agents dont 250 médecins, couvre un bassin d'hospitalisation de plus de 180 000 habitants et est implanté dans une ville d'à peine 25 000 habitants. L'Hôpital de Libourne occupe dans ce dispositif de soins une place centrale avec un nombre d'admission de court séjour de près de 50 000 patients. Toutes les disciplines médicales sont présentes dans l'offre de soins, à savoir l'essentiel des spécialités médicochirurgicales, la réanimation, la gynécologie et l'obstétrique, la pédiatrie et la néonatalogie, les soins de suite, la rééducation et la réadaptation fonctionnelle, la psychiatrie adulte et infanto-juvénile et les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. L'équipement du plateau technique semble performant avec un bloc opératoire neuf, une gamme complète de laboratoires de biologie spécialisés, un service de radiologie offrant une prestation diversifiée d'examen avec images produites numérisées et des secteurs d'explorations fonctionnelles. La proximité de la métropole régionale Bordeaux permet des relations privilégiées avec le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Bordeaux. Le laboratoire du Centre Hospitalier de Libourne est doté des dosages spécifiques : anti-Xa et anti-IIa aux heures ouvrables (8h30-18h30).

4.2 LE RÉSEAU INTER-HOSPITALIER URGENCES/SMUR DE LIBOURNE/SAINTE FOY-LA-GRANDE

Pour le Centre Hospitalier de Libourne, le SROS III en Aquitaine confirme une structure d'Urgence et un SMUR Libourne/Sainte-Foy-la-Grande, au caractère bipolaire clairement identifié avec l'Antenne d'Urgence et du SMUR de Libourne à Sainte-Foy-la-Grande, une activité de Médecine d'Urgence organisée en réseau inter-hospitalier avec l'hôpital de Sainte-Foy-la-Grande, situé à une quarantaine de kilomètres de Libourne.

Le réseau inter-hospitalier Urgences et SMUR de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande a été mis en place en 2001, fonctionnant sous une responsabilité médicale et un encadrement paramédical uniques de Libourne, validé par une Convention cadre en avril 2005. Pour l'année 2013, ce dispositif a accueilli 56 101 patients dont 45 099 patients à Libourne et 11 002 patients à l'Antenne Sainte-Foy-la-Grande, a effectué 1 321 sorties SMUR dont 950 sorties à Libourne et 371 sorties à Sainte-Foy-la-Grande, a réalisé 5 500 séjours en Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD).

4.2.1 Les Urgences de Libourne :

Livrées au deuxième trimestre 2001, couvrant une superficie de 4 000 m², les Urgences de Libourne comportent un **Hall d'accueil** avec un flux patients couchés via le SAS d'ambulance et un flux patients valides, une **Salle d'attente** des familles et accompagnants, une **Salle d'accueil des urgences vitales** avec 3 boxes, un Circuit Court, un **Secteur Accueil Adultes** composé en Zone Technique (4 salles d'examen et 2 salles de petite chirurgie) et en Zone de Suivi (4 salles doublées), un **Secteur Accueil Pédiatrique** avec 4 salles d'examen et une **UHCD** avec 10 lits, une **Salle de recours** ou **Salle à Brancards** et une **Salle de Radiologie** conventionnelle.

4.2.2 L'Antenne Urgences de Sainte-Foy-la-Grande :

Les locaux des Urgences de Sainte-Foy-la-Grande ont fait l'objet d'une modernisation en 2009, triplant sa superficie initiale à 2 000 m². La structure comporte un **Hall d'accueil** avec un **SAS Ambulance** et un **Circuit** patients valides, une **Salle d'attente** des familles et accompagnants, une **Salle d'accueil des urgences vitales** avec 2 boxes, un **Secteur Accueil Adultes** avec 4 salles d'examen et un **Secteur Accueil Pédiatrique** avec 2 salles d'examen.

Les Urgences de Sainte-Foy-la-Grande se complètent par un secteur de 6 lits, situé à l'étage à proximité des services de Médecine, regroupant 2 lits d'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) et 4 lits de Post-Urgences ou Unité des Soins Rapprochés (USR).

4.2.3 - Le Parcours du patient aux Urgences de Libourne :

Les patients arrivant avec les pompiers ou avec les ambulances ou les particuliers couchés passent par le SAS d'entrée du Service et sont évalués directement par l'Infirmière Organisatrice de l'Accueil (IOA) alors que les patients valides, arrivant par leurs propres moyens, passent par la salle d'attente et le bureau administratif avant d'être évalués par l'IOA.

Ils sont classés par l'Infirmière Organisatrice de l'Accueil (IOA) selon l'Echelle Canadienne de Triage et de Gravité, qui subdivise les patients en 5 classes selon l'appréciation subjective de l'état clinique initial (47) :

- **Niveau 1** : réanimation, prise en charge médicale immédiate ;
- **Niveau 2** : très urgent, prise en charge médicale dans un délai inférieur à 15 minutes ;
- **Niveau 3** : urgent, prise en charge médicale dans un délai inférieur à 30 minutes ;
- **Niveau 4** : moins urgent, prise en charge médicale dans un délai inférieur à 60 minutes ;
- **Niveau 5** : non urgent, prise en charge médicale dans un délai inférieur à 120 minutes ;

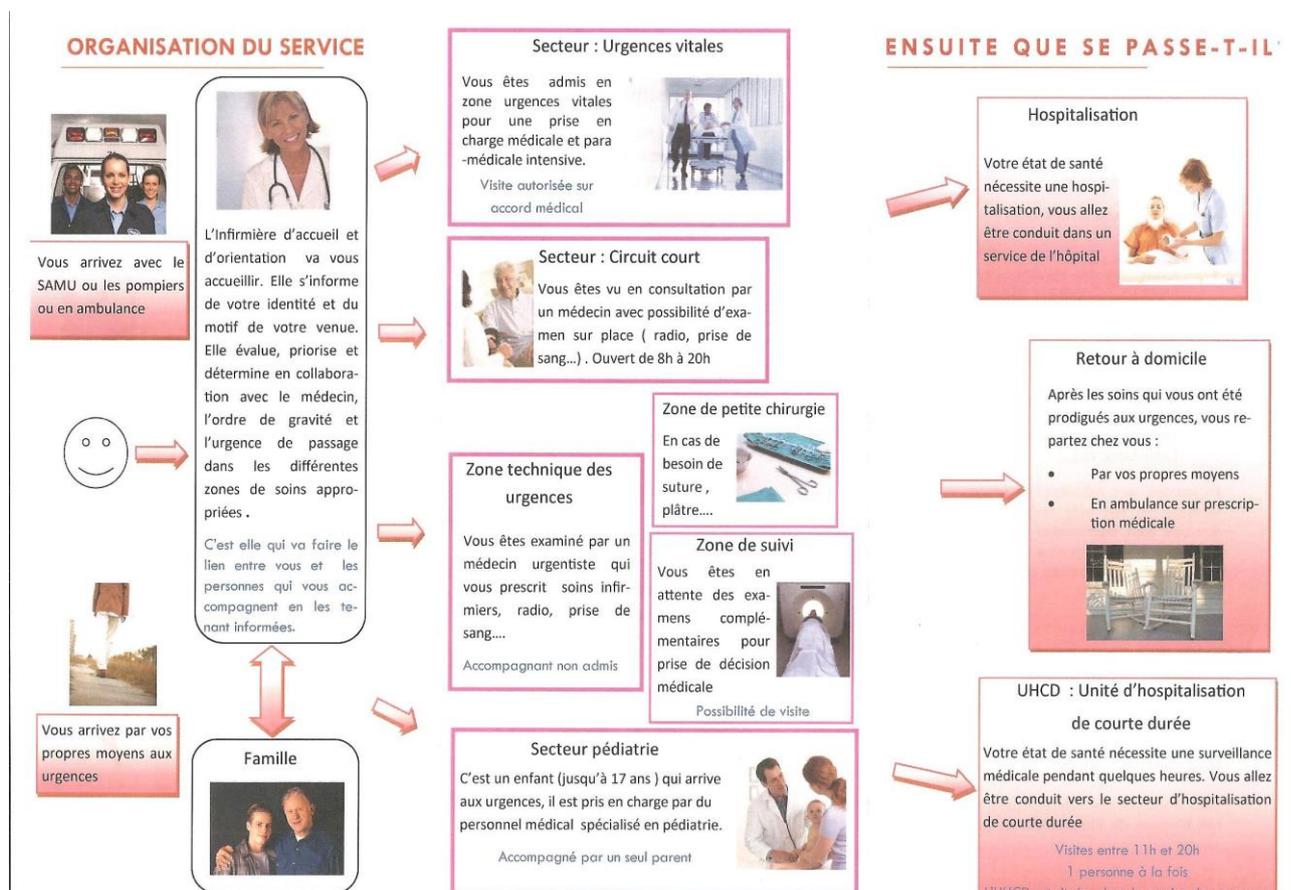
À chaque niveau de triage sont attribués une réponse factice, en pourcentage, ainsi qu'un délai de réévaluation nécessaire par l'IOA. Les patients des niveaux 1, 2 et 3 sont souvent directement admis à la Salle d'Accueil des Urgences Vitales (SAUV) où se trouve une équipe composée d'un Médecin sénior, d'une infirmière et d'une Aide-Soignante.

Les patients des niveaux 4 et 5 sont admis dans les Salles de soins de la Zone Technique où la prise en charge est assurée par une équipe paramédicale complète, un Médecin sénior et deux Internes. Beaucoup des patients de niveau 5 relèvent du Circuit Court dont la prise en charge est assurée par un Interne et le Médecin du SMUR.

Les enfants sont évalués en priorité par l'IOA, à chaque fois que cela est possible, et admis en Secteur Pédiatrique des Urgences où se trouvent postés un Interne en Permanence et un Pédiatre aux heures ouvrables de la semaine avec une infirmière dédiée.

En cas de doute, l'Infirmière Organisatrice de l'Accueil (IOA) a recours à tout moment au Médecin d'Accueil posté en Zone de suivi, via une ligne de téléphone portative.

La surveillance de la Zone de suivi est assurée par une infirmière, sous la responsabilité du Praticien ou de l'Interne ayant pris en charge le patient en Zone Technique ou à la SAUV. L'UHCD a une équipe dédiée, composée d'un Médecin sénior, d'un Interne, d'une infirmière et d'une Aide-Soignante.⁴⁷



⁴⁷ Beveridge R, Clark B, Janes L, et al. Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale: implementation guidelines. CJEM 1999;1(suppl):S2-28

5 CONTEXTE ET HYPOTHÈSE

Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) ont été mis sur le marché en 2008, en alternative avec les Anti-Vitamines K (AVK) dans la pathologie thromboembolique pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques lors de la fibrillation atriale et dans le traitement préventif ou curatif de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire. Cependant à la différence des AVK, les AOD ne nécessitent pas de suivi biologique et ne disposent pas encore d'antidotes en cas de surdosage.

La mise sur le marché des anticoagulants oraux directs s'est accompagnée d'une grande publicité délétère au niveau des professionnels, des patients par les médias divers, comme en témoigne le nombre important d'articles de presse. Si par la méconnaissance des molécules, par le manque de recul sur l'utilisation et la gestion des risques hémorragiques que comportent ces traitements, les professionnels n'osent pas prescrire les AOD, les patients s'interrogent et hésitent devant les craintes relayées par la presse sur les risques hémorragiques ou l'absence des antidotes des AOD malgré l'intérêt de ne plus réaliser le monitoring biologique, souvent mensuel des AVK.

Il n'existe pas encore de consensus ou de protocole de prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD et les propositions du GIHP concernent surtout la gestion per-opératoire des patients sous AOD sur la chirurgie programmée, en insistant sur l'intérêt de différer si possible l'urgence chirurgicale dans ce cas. Les structures d'urgence sont par conséquent démunies alors qu'elles sont en première ligne dans l'accueil, l'évaluation et la gestion des patients victimes d'accidents hémorragiques sous anticoagulants, quelque soit leur nature, la localisation ou la gravité. Nous avons réalisé un état des lieux de la mise en place de protocole adapté à chaque structure en Aquitaine et seulement deux centres-hospitaliers périphériques ont su s'organiser pour en établir un. Notre proposition de produire, au terme de ce travail, un protocole de service est donc un atout majeur pour le service des Urgences de Libourne.

Le Réseau Inter-hospitalier Urgences et SMUR de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande est la plus grosse structure d'urgence périphérique en Aquitaine, 56 101 passages en 2013, pouvant finalement servir de modèle sur une étude observationnelle sur les accidents hémorragiques et la structure avait déjà travaillé sur « la iatrogénie comme moyen de recours aux urgences en 2010 » avec 18% des accidents hémorragiques dans leur observation. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre question de recherche, à savoir : « **Comment les accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs sont gérés aux urgences de Libourne** » et notre hypothèse de travail est « **qu'il n'y a pas de prise en charge standardisée des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs aux urgences de Libourne** ».

5.1 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de notre travail est d'observer et d'analyser la prise en charge de ces accidents hémorragiques en rapport avec les Anticoagulants Oraux Directs dans la structure d'urgence de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande.

L'objectif secondaire est de mettre en place un « **Protocole de prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD** » aux Urgences de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande, en partenariat avec les autres spécialités de l'hôpital (Cardiologues, Pharmaciens, Biologistes, Internistes, Anesthésistes, Réanimateurs ou Hématologues). Ce protocole pourrait en conséquence servir de base vers une harmonisation des pratiques dans ce cadre précis dans les structures d'urgence en Aquitaine.

Comme la prévention dans la survenue de ses accidents hémorragiques est essentielle, nous proposerons par ailleurs des **fiches d'éducation thérapeutique** à destination des professionnels et des patients sous Anticoagulants Oraux Directs, tenant compte des dernières recommandations.

PARTIE II

ÉTUDE OBSERVATIONNELLE **ET ANALYSE DES PRATIQUES**

1 TYPE D'ÉTUDE

Afin de répondre à notre question de recherche nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective transversale sur des dossiers informatisés de patients. Elle porte sur l'analyse des pratiques aux urgences de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande en matière de prise en charge des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs, quelque soit la localisation ou la gravité.

Ce travail s'est déroulé du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013 aux Urgences de Libourne/Sainte-Foy-la-Grande.

2 POPULATION

La population cible se compose des hommes et des femmes de plus de 18 ans, se présentant aux urgences de Libourne avec pour motif d'hospitalisation une hémorragie sous traitement par Anticoagulants Oraux Directs, Anti-vitamines K, Héparines et Antiagrégants plaquettaires. Le recrutement a duré quatre mois, sur la période du **1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013**.

Les critères d'inclusion sont ainsi définis:

- Sujet adulte, homme ou femme, de plus de 18 ans ;
- Traitement antiagrégant ou anticoagulant ;
- Événement hémorragique en cours, actif ou suspecté;

Les critères d'exclusion sont ainsi:

- Personne de moins de 18 ans ;
- Hémorragies en dehors de tout contexte de prise d'antiagrégant ou d'anticoagulant oral ;
- Patient décédé avant l'arrivée aux Urgences ;

3 LES OUTILS DE RECUEIL

3.1 ÉLABORATION DU RECUEIL DE DONNÉES

3.1.1 Les logiciels informatiques CROSSWAY® et URQUAL®

Il existe au Centre Hospitalier de Libourne un logiciel institutionnel « CROSSWAY », présent dans tous les services, y compris aux Urgences de Sainte-Foy-la-Grande, composé de 3 modules que sont « RDV » pour la gestion des rendez-vous de consultations avec sa synthèse permettant de retracer l'historique du patient au sein de l'hôpital, « UNIT » pour la gestion des hospitalisations avec sa rubrique prescriptions et « DMC » pour la recherche des patients. Ce logiciel a permis d'éditer au quotidien la liste des patients admis aux Urgences de Libourne et de Sainte-Foy-la-Grande durant la période d'inclusion, du 1^{er} septembre 2014 au 31 décembre 2014.

Aux Urgences, il existe le logiciel de métier «URQUAL », possédant de nombreuses passerelles avec le logiciel « CROSSWAY », qui nous a permis de consulter le compte rendu des urgences ou « CRU », en particulier le motif d'hospitalisation pour chaque patient. Nous avons sélectionné initialement les patients admis pour événement hémorragique et ensuite, nous n'avons conservé dans ce groupe hémorragique que les patients ayant un traitement par Antiagrégant plaquettaire, Anti-vitamine K, Anticoagulant oral direct ou Héparine.

3.1.2 La grille de relevé via le logiciel EXCEL®

Les données ont été insérées manuellement dans un tableau Excel®, élaboré sur la base des recommandations et des propositions suivantes :

- Dans un premier temps, nous avons différencié les types de traitements anticoagulants ou antiagrégant ;
- Ensuite nous avons identifié, pour chaque inclusion, les facteurs de risque d'hémorragie;
- Nous avons retenu les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2008 concernant les critères de gravité de l'hémorragie lors de la prise en charge des surdosages en Anti-Vitamines K, à savoir :
 - le site de l'hémorragie ;
 - le retentissement hémodynamique ;
 - la nécessité de transfusion de culots globulaires ;
 - la réalisation d'un geste hémostatique en urgence ;

- Nous nous sommes basés, pour les Anticoagulants Oraux Directs, sur le rapport de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM) en retenant :
 - l'âge > 75 ans ;
 - l'insuffisance rénale ;
 - le faible poids corporel, au-dessous de 50 Kg;
 - les comorbidités pré-existantes associées à un risque hémorragique élevé comme un antécédent de gastrite, d'œsophagite ou de reflux gastro-œsophagien ;
 - les associations médicamenteuses à haut risque hémorragique comme le vérapamil, l'amiodarone, les quinidines ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, pouvant interférer avec les antiagrégants ou les anticoagulants.

Afin d'évaluer la prise en charge des accidents hémorragiques nous avons retenu les propositions du GIHP :

- **RELEVER** : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prise par jour, heure de la dernière prise, indication ;
- **PRELEVER** : créatininémie (calcul de la clairance avec la formule de Cockcroft), Numération Formule Sanguine, Bilan hépatique complet, Dosage spécifique anti-Xa ou anti-IIa ou Temps de Prothrombine (TP) et Temps Céphaline Activée (TCA) ;

Après avoir testé la grille sur une vingtaine de patients, nous avons ajouté d'autres critères comme la mortalité et le nombre de jours d'hospitalisation. En effet le premier échantillon était prospectif et nous avons été d'emblée confronté au défaut de collecte de certaines données comme le poids ou l'heure de la dernière prise, pourtant essentielles pour la prise en charge. Afin de préserver l'anonymat, un numéro d'identification a été attribué à chaque dossier.

Dans le but de pouvoir extrapoler notre relevé nous avons comparé le nombre de patients retrouvés par notre étude et celui de la base PMSI de l'hôpital sur la période du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013 avec comme mots clés :

- « effet indésirable dû aux anticoagulants » ;
- « troubles hémorragiques » et « antécédent personnel de prise ancienne ou actuelle d'anticoagulants » ;

3.1.3 Constitution de la base de données

La recherche bibliographique a été réalisée de novembre 2013 à juillet 2014. Les sources d'information utilisées sont les suivantes :

- **Moteur général de recherche :**
 - www.google.fr, Google Scholar;

➤ **Base de données bibliographiques consultée :**

- La base bibliographique Medline / le catalogue PubMed ;
- The Cochrane Library ;
- Les sites de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM), de la Haute Autorité de la Santé (HAS) ;
- Le Catalogue Science Direct ;
- Les journaux médicaux comme le NEJM (New England Journal of Medicine), le LANCET, le BMJ (British Medical Journal), le JAMA (Journal of the American Medical Association), l'AHA (American Heart Association), les Annales françaises de Médecine d'urgence, la revue des SAMU ;
- Les sites de sociétés savantes comme l'ESC (European Society of Cardiology) ou la SFMU (Société Française de Médecine d'Urgence);

➤ **Stratégie et résultats de la recherche bibliographique :**

La stratégie de recherche s'est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (MeSH terms), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils ont été combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « AND », « OR » ou « NOT ».

Exemples d'équations de termes :

- **Bleeding AND Dabigatran NOT Cancer**
- **Anticoagulants AND adverse effects**
- **Warfarine AND reversal**
- **prothrombin complex concentrates AND bleeding**

Nous nous sommes également servis de la bibliographie des articles sélectionnés afin d'élargir notre champ de recherche et enfin, l'outil ZOTERO® a été utilisé pour insérer la bibliographie selon les critères de Vancouver.

4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Initialement notre étude devait commencer au 1^{er} juillet 2013 et le relevé a été initialement réalisé du 1^{er} juillet au 15 juillet 2013. Cependant une panne informatique prolongée et générale a contraint le service à revenir aux dossiers papiers jusqu'au 20 août 2013 et les données n'ont pu être collectées car les dossiers papier des patients hospitalisés ont été conservés par les services destinataires. C'est pour cette raison que nous avons reporté le début de notre recueil au 1^{er} septembre 2013. Le recueil s'est finalement déroulé du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013. Il a été effectué de manière hebdomadaire et les patients, encore hospitalisés au moment du relevé, étaient tracés afin que nous puissions contrôler leur devenir la semaine suivante.

Dans un premier temps, nous avons sélectionné tous les patients admis pour événement hémorragique. Nous avons extrait par la suite ceux correspondant à nos critères d'inclusion, à savoir les patients adultes sous antiagrégant ou anticoagulant et présentant un syndrome hémorragique. Les enfants ont été exclus d'emblée car le fichier « RDV » du logiciel CROSSWAY identifie le caractère « urgence pédiatrique », de tous les patients de moins de 18 ans. Dans la mesure où il manquait certaines données importantes, nous avons pris contact avec le médecin traitant de chaque patient concerné. En particulier, le poids n'a été renseigné pour aucun des patients sélectionnés, paramètre indispensable pour calculer la clairance de la créatinine et estimer la fonction rénale. Cependant certains paramètres comme les Transaminases n'ont jamais été réalisés et nous n'avons pu y pallier.

Dans un second temps, nous nous sommes adressés aux chefs de service des urgences de l'ensemble des hôpitaux d'Aquitaine, qui ont répondu par mail ou par téléphone sur les 2 questions posées:

- **Quel protocole utilisez-vous pour traiter les accidents hémorragiques sous AOD ?**
- **Existe-t-il un dosage spécifique des AOD dans votre structure ?**

Quelques services ont déjà mis en place des procédures propres à leur service et nous ont communiqué leurs travaux. D'autres, n'ayant pas de protocole, souhaitent au terme de ce travail pouvoir bénéficier des conclusions de notre travail. Il existe 18 Hôpitaux comportant une structure d'urgence en Aquitaine et 16 Hôpitaux ont pu répondre.

Pour la mise en place d'un protocole de prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD, nous avons pris contact avec un Praticien Interniste Vasculaire du Service de médecine Interne, un des Cardiologues du Service de Cardiologie, un Réanimateur, un Biologiste et un Pharmacien du Centre Hospitalier de Libourne. Le Praticien Interniste Vasculaire a mis en place en juin 2013 un groupe d'étude sur les AOD au sein de l'hôpital de Libourne et m'a transmis les premières données de leurs travaux. La première version du futur Protocole leur a été soumise et ils nous ont apporté leurs suggestions. Nous sommes aussi rentrés en contact avec l'un des Praticiens du laboratoire d'hématologie pour étudier la faisabilité de notre protocole. Enfin c'est avec l'un des Pharmaciens de l'hôpital de Libourne que nous avons contrôlé la mise à disposition en terme de molécules et de quantité des traitements visant à reverser les effets des AOD lors des cas de surdosage.

5 ANALYSE DES RÉSULTATS

5.1 LA POPULATION

Dans un premier temps, nous avons décrit le mode d'inclusion des patients et les caractéristiques détaillées de chaque patient inclus dans l'étude. Pour cela, nous nous sommes basés sur les fiches AMM « Autorisation de Mise sur le Marché », cadrant les recommandations de prescription et de surveillance des AOD et sur les propositions GHIP relatives à la prise en charge des accidents hémorragiques. Les données entrées dans le tableau Excel® nous ont servi de base pour l'analyse statistique. Un flowChart nous a permis de représenter graphiquement l'enchaînement des opérations et des décisions effectuées au cours de l'étude, il a été réalisé avec le logiciel Software Ideas Modeler®. Nous avons décrit notre population générale sur :

- les types d'hémorragies graves ou non en fonction des différents traitements (AOD, AVK, AAG ou héparine) ;
- les caractéristiques principales de notre population, traitée par AOD et celle traitée par AVK ;

Dans un deuxième temps, en nous basant sur les recommandations de prescription de la HAS et du VIDAL, nous avons détaillé avec précision la population ayant présenté une hémorragie sous AOD. Nous avons pris en compte le terrain (sexe et âge), le type de traitement, la posologie et le site hémorragique. Nous avons par ailleurs identifié les facteurs de risque hémorragiques, en particulier, les comorbidités et les associations médicamenteuses à haut risque, notamment les traitements inhibiteurs de la Pgp.

Concernant la prise en charge, nous avons retenu l'évaluation des fonctions rénale et hépatique, la transfusion de culots globulaires et la réalisation d'une antagonisation lorsque cela était nécessaire. Nous avons aussi renseigné les conséquences de ces hémorragies à travers la morbidité en prenant compte la durée d'hospitalisation et la mortalité.

Afin de mettre en exergue certains paramètres nous avons réalisé des graphiques représentant la distribution des sites et des facteurs de risque hémorragique. Grâce au logiciel IBM SPSS®, nous avons illustré ces données par des diagrammes en barres.

Enfin, nous avons étudié l'influence potentielle de différents facteurs sur la gravité de l'hémorragie :

- Sexe et hémorragie grave ;
- Interactions médicamenteuses et hémorragie grave ;
- Insuffisance rénale et hémorragie grave ;
- Comorbidités et hémorragie grave ;

Pour cela nous avons effectué plusieurs analyses univariées en sous-groupes pour lesquelles nous avons utilisé des tableaux croisés dynamiques. Le logiciel SPSS® nous a servi de base pour la réalisation des statistiques.

Du fait d'étudier des échantillons de petite taille ($n < 5$) nous avons adapté nos choix de tests statistiques. Lorsque nous avons comparé des variables qualitatives nominales (exemple : co-morbidité : oui/non et hémorragie grave : oui/non), nous avons utilisé le test exact de Fisher. Afin de comparer une variable qualitative nominale et une variable quantitative nous avons utilisé le test de Mann Withney.

Nous avons considéré l'acceptation d'un risque α à 5%, c'est-à-dire que nous rejetons l'hypothèse H_0 « il n'y a pas de différence significative » lorsque la valeur de notre « p » était inférieure à 0,05. Dans le cas contraire nous avons conclu que la différence observée n'était pas statistiquement significative.

5.2 L'ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE

Afin d'analyser la prise en charge nous avons recensé les éléments essentiels en fonction du type d'anticoagulant AOD ou AVK.

- Pour les Anti-Vitamines K, nous nous sommes basés sur les recommandations 2008 de la HAS, prise en charge d'une hémorragie sous AVK et nous avons retenu les critères suivant :

- En cas d'hémorragie minime :
 - Prélever NFS, INR ;
- En cas d'hémorragie grave (en plus des mesures ci-dessus) :
 - Administrer 10 mg de vitamine K et 25 UI/kg de CCP ;
 - Transfusion de culots globulaires si hémoglobémie inférieure à 8 g/dL ou perte de 2 points d'hémoglobine par rapport à l'hémoglobémie de base du patient ;

- Pour les Anticoagulants Oraux Directs, nous avons pris en considération les propositions du GIHP et nous avons retenu les éléments suivants :

- Quel que soit le type d'hémorragie :
 - Relever : l'âge, le poids, la dose, le nombre de prise par jour, l'heure de la dernière prise et l'indication ;
- En cas d'hémorragie grave :
 - Prélever : NFS, TP, TCA ou dosage spécifique anti-Xa ou anti-IIA (aux horaires ouvrables du laboratoire), créatinine et bilan hépatique ;
 - Administrer du CCP à 25 UI/kg ;
 - Transfusion de culots globulaires si hémoglobémie inférieure à 8 g/dL ou perte de 2 points d'hémoglobine par rapport à l'hémoglobémie de base du patient ;
- Hémorragie dans un organe critique :
 - Administrer CCP à 50 UI/kg ;

Nous avons en particulier étudié la réalisation d'un geste endoscopique face à une hémorragie digestive et nous avons déterminé si celui-ci a été réalisé en urgence lorsque cela était nécessaire ou s'il a été réalisé après un certain délai. Nous avons précisé si dans le cas de la réalisation d'une endoscopie en urgence, le geste avait été réalisé pendant les heures ouvrables du plateau technique ou en dehors de celles-ci et si dans ce cas-là le médecin gastro-entérologue avait été sollicité lors de son astreinte.

PARTIE III

RÉSULTATS

1 DESCRIPTION DE LA POPULATION

1.1 DESCRIPTIION DE LA POPULATION GÉNÉRALE

Du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013, 18 433 patients ont été admis aux urgences de Libourne et Sainte-Foy-La-Grande dont 14 378 patients adultes, de plus de 18 ans, ont été inclus.

- **169 patients** sur 14 378 patients ont présenté un accident hémorragique sous traitement anticoagulant ou antiagrégant, soit 1,31% ;
- La moyenne d'âge est de 80,05 ans avec des extrêmes allant de 45 à 100 ans ;
- Le sex-ratio est de 88 hommes pour 81 femmes environ égale à 1,09 ;

La base PMSI de l'hôpital sur la période du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013 retrouve avec comme mots clés :

- « effet indésirable dû aux anticoagulants » : 10 patients passés par les urgences 11 patients mutés de SSR (service de Soins de Suite et Réadaptation) ont été retenus ;
- « troubles hémorragiques » et « antécédent personnel de prise ancienne ou actuelle d'anticoagulants » : 49 patients ont été hospitalisés dont 24 sont passés par les urgences, 2 sont des entrées directes, 22 sont des mutations de SSR et 1 du service de psychiatrie.

1.1.1 Diagramme de flux (FlowChart)

Nous avons recueilli dans les **169 patients**:

- **92 patients sous antiagrégants plaquettaires (AAG)** dont 18 prenaient également un traitement par anticoagulant oral, se partageant en 17 associés à un AVK et 1 associé à un AOD, avec une moyenne d'âge de 79,62 ans avec des extrêmes allant de 44 ans à 100 ans ;
- **95 patients sous anticoagulants** répartis comme suite :
 - 3 patients sous Héparine injectable avec une moyenne d'âge de 88,67 ans avec des extrêmes de 84 à 96 ans ;
 - 75 patients sous AVK avec une moyenne d'âge de 80,43 ans et des extrêmes allant de 49 à 94 ans ;
 - 17 patients sous AOD dont la moyenne d'âge est de 80,41 ans avec des extrêmes de 42 à 97 ans. Parmi ceux-ci :
 - 12 patients sous Rivaroxaban ;
 - 5 patients sous Dabigatran ;

Nous avons représenté ces données dans la figure n°1.

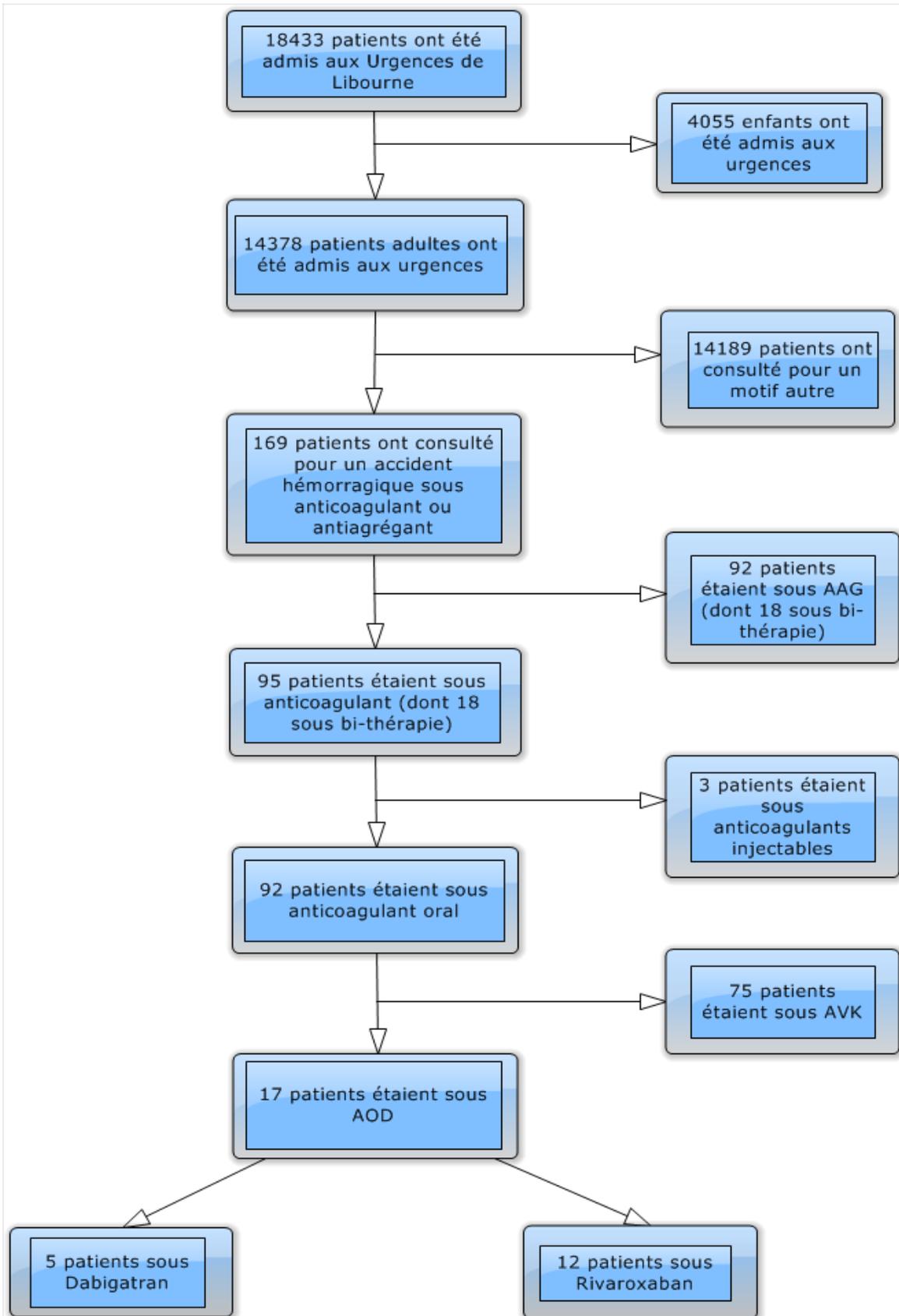
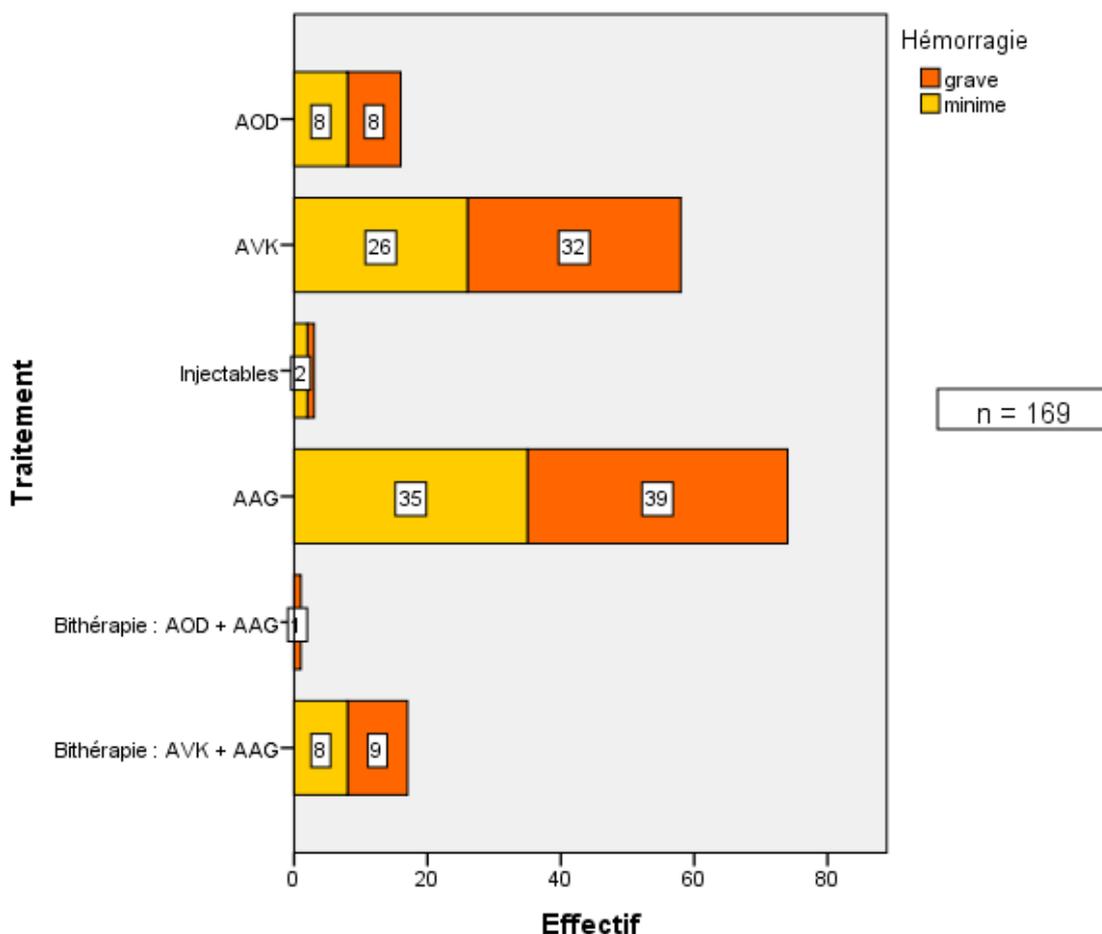


Figure 3 : Flow Chart : répartition de la population (n= 14378)

1.1.2 Gravité des hémorragies en fonction du traitement administré

L'échantillon de la population générale des patients ayant présenté une hémorragie se réparti de la façon suivante :

- 16 patients ont présenté une hémorragie sous AOD, dont 8 une hémorragie grave (50%)
- 58 patients ont présenté une hémorragie sous AVK, dont 31 une hémorragie grave (53,45%)
- 74 patients ont présenté une hémorragie sous AAG, dont 38 une hémorragie grave (51,35%)
- 3 patients ont présenté une hémorragie sous injectables, dont 1 une hémorragie grave (33,33%)
- 18 patients ont présenté une hémorragie sous bithérapie (AAG + AVK ou AAG + AOD), dont 10 une hémorragie grave (55,56%)



Graphique 1 : répartition de population ayant saigné en fonction du traitement mis en cause et de la gravité de l'hémorragie (n=169)

1.2 RÉPARTITION DES PATIENTS SOUS AOD OU AVK

Nous avons observé les caractéristiques principales de la population présentant une hémorragie sous AOD ou sous AVK. Cette population est composée de 92 patients dont 17 patients sous AOD et 75 patients sous AVK, se répartissant de la façon suivante :

- **Par rapport à l'âge, nous retrouvons :**
 - Une moyenne de 80,43 années pour les patients sous AOD avec des extrêmes allant de 42 à 97 ans ;
 - Une moyenne de 80,42 années pour les patients sous AVK avec des extrêmes allant de 49 à 94 ans ;
- Les femmes représentent 41 patients parmi les 92 concernés par cet échantillon, soit un sex-ratio de 1:1, se répartissant de la façon suivante :
 - 7 femmes sur 17 sous AOD (41,18%)
 - 34 femmes sur 75 sous AVK (45,33%)
- Parmi les 49 patients ayant présenté une hémorragie grave (53,26%) :
 - 8 cas étaient sous AOD ce qui représente 47,05% de cette population
 - 41 cas sous AVK ce qui constitue 54,67% de cette population
- Enfin dans la population sous AOD nous retrouvons :
 - 13 patients dont 8 sous Xarelto et 5 sous Dabigatran sur les 17 qui étaient sous AOD pour une Fibrillation Auriculaire et 4 dont 3 sous Xarelto et 1 sous Dabigatran pour une TVP/EP.

1.3 RÉPARTITION DES PATIENTS SOUS AOD

1.3.1 Caractéristiques détaillées des patients sous AOD

1.3.1.1 Les hémorragies digestives :

Patient n°28 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies actives** ;
- Terrain : homme de 42 ans, traitement par Xarelto pour une Thrombose Veineuse Profonde ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 124/85 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobinémie = 11,6 g/dL, TCA = 1,14, TP = 92%, créatininémie = 65 µmol/L, patient admis aux heures ouvrables du laboratoire, bilan hépatique non prélevé ;

=> **Hémorragie considérée comme non grave**

- Prise en charge :

* Identification des facteurs de risque hémorragiques :

- + Fonction hépatique non évaluée ;
- + Comorbidité : rectocolite hémorragique ;

* Pas de geste endoscopique ;

Durée d'hospitalisation 8 jours

Patient n°41 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies actives et hémorragie buccale** ;
- Terrain : homme de 73 ans, traitement par Xarelto pour une Thrombose Veineuse Profonde ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 104/64 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobinémie = 10,2 g/dL (hémoglobinémie de base à 13 g/dL), TCA = 1,24, TP = 76%, patient admis aux heures ouvrables du laboratoire, créatininémie = 210 µmol/L, bilan hépatique non prélevé ;

=> **Hémorragie considérée comme grave**

- Prise en charge :

* Identification des facteurs de risque hémorragiques :

- + Insuffisance rénale avec Créatinine à 210 µmol/L mais pas de calcul de clairance ;
- + Fonction hépatique non évaluée ;
- + Traitement potentialisant le risque hémorragique : Kardégic ;
- + Traitement associé inhibiteur de la Pgp : Cordarone ;

* Pas de geste endoscopique ;

* Pas de transfusion ;

* Pas d'antagonisation ;

Durée d'hospitalisation 9 jours et Arrêt Xarelto relais Coumadine

Patient n°63 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies actives** ;
- Terrain : femme de 89 ans, traitement par Xarelto 20 mg : 1 cp le matin pour une Fibrillation Auriculaire
- Heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 121/40 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 8,4 g/dL, TCA = 1,43, TP = 58%, patiente admise aux heures ouvrables du laboratoire, créatininémie = 75 µmol/L, ASAT et ALAT normales ;

=> **Hémorragie considérée comme grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Age > 80 ans ;
- * Pas de geste endoscopique ;
- * Transfusion d'1 culot globulaire ;

Durée d'hospitalisation 14 jours

Patient n°69 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies actives** ;
- Terrain : femme de 59 ans, traitement Xarelto 20 mg : 1 cp le matin pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 149/85 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 13,6 g/dL, TCA = 1,67, TP = 84%, patient admis en dehors des heures ouvrables du laboratoire, créatininémie et bilan hépatique non prélevés ;

=> **Hémorragie considérée comme non grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Fonctions rénale et hépatique non évaluées
 - + Traitement potentialisant le risque hémorragique : AINS
 - + Traitement associé inhibiteur de la Pgp : Flécaïne
- * Geste endoscopique non en urgence

Durée d'hospitalisation 3 jours

Patient n°104 :

- Motif d'hospitalisation : **maelena** ;
- Terrain : homme de 74 ans, traitement : Xarelto 20 mg : 1 cp le matin pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : Tension Artérielle (TA) = 87/44 mmHg, TA systolique habituelle = 120;
- Bilan biologique : hémoglobininémie à 7,7 g/dL, TCA = 1,23, TP = 77%, dosage anti-Xa spécifique non demandé pour un patient admis aux heures ouvrables du laboratoire, créatininémie = 144 µmol/L, bilan hépatique non prélevé ;

=> **Hémorragie considérée comme grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Fonction hépatique non évaluée ;
 - + Traitement associé inhibiteur de la Pgp : Flécaïne ;
- * Antagonisation par vitamine K ;
- * Transfusion de 3 culots globulaires ;
- * Geste endoscopique non en urgence ;

Patient hospitalisé pendant 5 jours et Arrêt du Xarelto

Patient n°127 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies non actives** ;
 - Terrain : homme de 90 ans, traitement : Xarelto pour une Fibrillation Auriculaire ;
 - Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
 - Constantes hémodynamiques : TA = 143/83 mmHg ;
 - Bilan biologique : hémoglobininémie à 12,4 g/dL, TCA = 0,84, TP = 77%, créatininémie et bilan hépatique non prélevés, patient admis aux heures non ouvrables du laboratoire ;
- => **Hémorragie considérée comme non grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonctions rénale et hépatique non évaluées ;
 - + Traitement associé inhibiteur de la Pgp : Amiodarone ;

Patient hospitalisé pendant 7 jours

Patient n°169 :

- Motif d'hospitalisation : **rectorragies actives** ;
 - Terrain : femme de 93 ans, traitement : Pradaxa 75 mg 1 gélule matin et soir pour une Fibrillation Auriculaire ;
 - Heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
 - Antécédent d'insuffisance rénale chronique ;
 - Constantes hémodynamiques : TA = 120/55 mmHg ;
 - Bilan biologique : hémoglobininémie à 8,2 g/dL, TCA = 1,33, TP = 75%, créatininémie = 134 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patiente admise aux heures ouvrables du laboratoire ;
- => **Hémorragie considérée comme grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans
 - + Fonction hépatique non évaluée ;
- * Adaptation de dose mais horaires de prise non adéquats aux recommandations
- * Transfusion de 4 culots globulaires

Patient hospitalisé pendant 12 jours

1.3.1.2 Les hématuries :

Patient n°25 :

- Motif d'hospitalisation : **hématurie macroscopique** ;
- Terrain : femme de 91 ans, traitement par Xarelto pour Thrombose Veineuse Profonde ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 210/86 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 11,2 g/dL, TCA = 1,09, TP = 88%, créatininémie = 54 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patiente admise aux horaires ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie considérée comme non grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonction hépatique non évaluée ;
 - + Antécédent d'intoxication médicamenteuse volontaire ;
- * Lavages sur sonde vésicale avec Exacyl

Patiente hospitalisée 4 jours et Arrêt Xarelto

Patient n°26 :

- Motif d'hospitalisation : **hématurie macroscopique** ;
 - Terrain : homme de 91 ans, traitement : Xarelto pour une Fibrillation Auriculaire ;
 - Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
 - Constantes hémodynamiques : TA = 121/73 mmHg ;
 - Bilan biologique : hémoglobininémie = 11,6 g/dL (hémoglobininémie de base > 14 g/dL), TCA = 0,84, TP = 93%, créatininémie = 83 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patient admis aux heures non ouvrables du laboratoire ;
- => Hémorragie considérée comme grave**
- **Prise en charge :**
 - * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - Âge > 80 ans ;
 - Fonction hépatique non évaluée ;

Patient hospitalisé 2 jours et Arrêt du Xarelto relais héparine

Patient n°59 :

- Motif d'hospitalisation : **hématurie macroscopique** ;
 - Terrain : homme de 86 ans, traitement : Pradaxa pour une Embolie Pulmonaire ;
 - Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
 - Antécédent d'insuffisance rénale chronique ;
 - Constantes hémodynamiques : TA à 88/60 mmHg ;
 - Bilan biologique : hémoglobininémie à 13 g/dL, TCA = 1,61, TP = 79%, patient admis aux heures non ouvrables du laboratoire, créatininémie = 145 µmol/L, bilan hépatique non prélevé ;
- => Hémorragie considérée comme grave**
- **Prise en charge :**
 - * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonction hépatique non évaluée ;

Patient hospitalisé 11 jours et Arrêt du Pradaxa relais Coumadine

Patient n°154 :

- Motif d'hospitalisation : **hématurie macroscopique** ;
 - Terrain : homme de 86 ans, traitement : Pradaxa pour une Fibrillation Auriculaire ;
 - Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
 - Constantes hémodynamiques : TA = 112/ 69 mmHg ;
 - Bilan biologique : hémoglobininémie à 10, 7 g/dL, TCA = 1, 60, TP = 82%, créatininémie = 94 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patient admis aux heures ouvrables du laboratoire ;
- => Hémorragie contrôlée avec les moyens usuels, considérée comme non grave**
- **Prise en charge :**
 - * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonction hépatique non évaluée ;
 - + Comorbidité : cystite radique ;
 - + Traitement associé augmentant le risque hémorragique : Kardégic ;

Patient hospitalisé pendant 5 jours

1.3.1.3 Les hémorragies cérébrales :

Patient n°91 :

- Motif d'hospitalisation : **hémorragie cérébroméningée** ;
- Terrain : homme de 97 ans, traitement : Xarelto 15 mg ;
- Heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 209/112 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie à 15,1 g/dL, TCA = 1,11, TP = 79%, créatininémie = 75 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patient admis aux heures ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie Grave dans un organe critique**

- **Prise en charge :**

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :

+ Âge > 80 ans ;

+ Fonction hépatique non évaluée ;

- * Absence d'antagonisation ;

Patient décédé

1.3.1.4 Les hématomes :

Patient n°3 :

- Motif d'hospitalisation : **hématome de la cuisse post traumatique** ;
- Terrain : femme de 80 ans, traitement : Pradaxa pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 118/47 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie à 10,2 g/dL, TCA = 1,39, TP = 81%, créatininémie = 65 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patiente admise aux heures ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie contrôlée avec les moyens usuels, considérée comme non grave**

- **Prise en charge :**

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :

+ Âge > 80 ans ;

+ Fonctions rénale et hépatique non évaluées ;

+ Traitement associé inhibiteur de la Pgp : Flécaïne ;

Patiente hospitalisée pendant 6 jours

Patient n°77 :

- Motif d'hospitalisation : **hématome musculaire profond** ;
- Terrain : femme de 82 ans, traitement : Pradaxa pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 92/75 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie à 16,6 g/dL, TCA 1,90, TP = 77%, créatininémie = 88 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patiente admise aux heures ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie considérée comme grave**

- **Prise en charge :**

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :

+ Âge > 80 ans ;

+ Fonction hépatique non évaluée ;

Patiente hospitalisée 29 jours et Arrêt Pradaxa, relais Coumadine

Patient n°132 :

- Motif d'hospitalisation : **hématome de la hanche post traumatique ;**
- Terrain : homme de 80 ans, traitement : Xarelto pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 150/72 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 11 g/dL, TCA = 1,01, TP = 88%, créatininémie = 99 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patient admis aux heures ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie contrôlée avec les moyens usuels, considérée comme non grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonction hépatique non évaluée ;

Patient hospitalisé pendant 2 jours

Patient n°162 :

- Motif d'hospitalisation : **hématome du coude post traumatique ;**
- Terrain : homme de 74 ans, traitement : Xarelto pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 141/101 mmHg ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 17,6 g/dL, TCA 0,85, TP = 89%, patient admis ux heures ouvrables du laboratoire, créatininémie = 101 µmol/L, bilan hépatique non prélevé ;

=> **Hémorragie contrôlée avec les moyens usuels, considérée comme non grave**

- Prise en charge :

- * Identification des facteurs de risque hémorragiques :
 - + Fonction hépatique non évaluée ;

Patient non hospitalisé

1.3.1.5 Autres hémorragies

Patient n°113 :

- Motif d'hospitalisation : **Gingivorragies ;**
- Terrain : femme de 80 ans, traitement : Xarelto pour une Fibrillation Auriculaire ;
- Constantes hémodynamiques : TA = 138/77 mmHg ;
- Posologie, heure de la dernière prise et poids non renseignés ;
- Bilan biologique : hémoglobininémie = 14,9 g/dL, TCA 0,91, TP = 92%, créatininémie = 77 µmol/L, bilan hépatique non prélevé, patiente admise aux heures ouvrables du laboratoire ;

=> **Hémorragie contrôlée avec les moyens usuels, considérée comme non grave**

- Prise en charge :

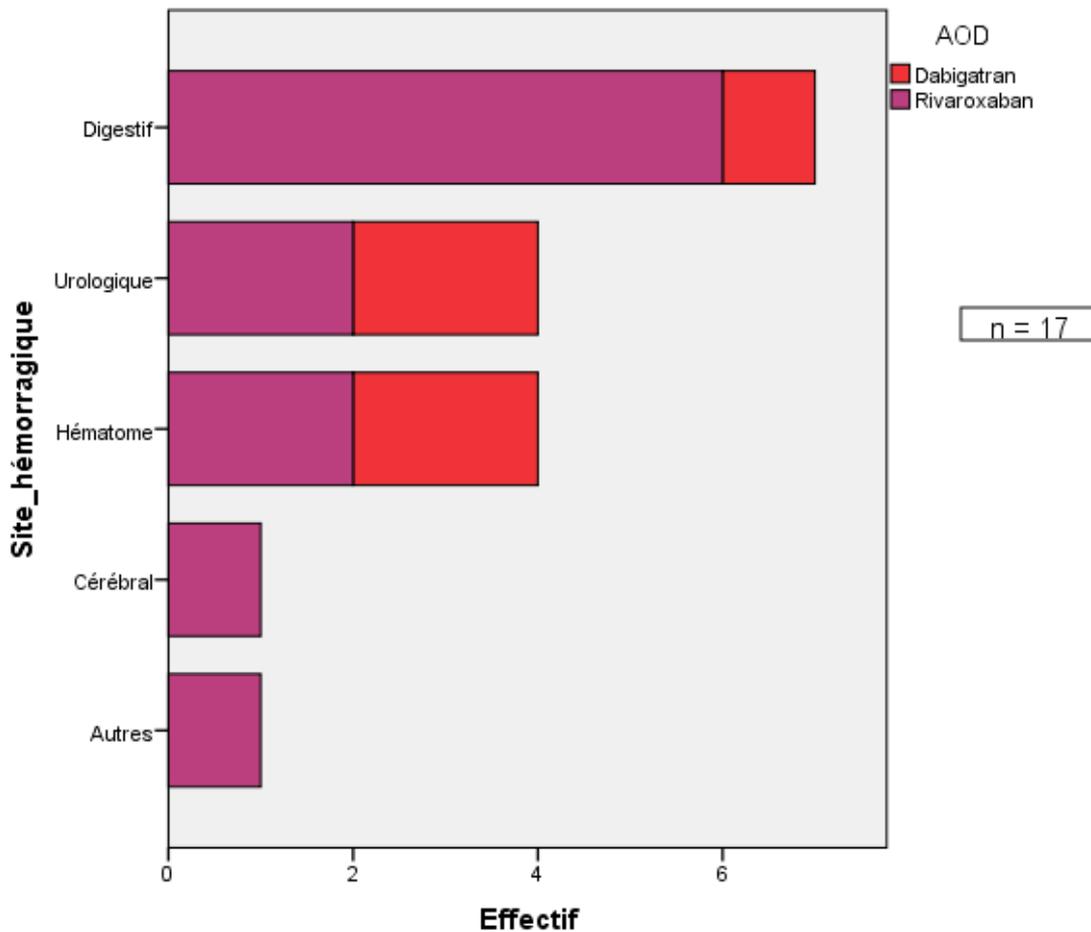
- * Identification des facteurs de risque hémorragique :
 - + Âge > 80 ans ;
 - + Fonction hépatique non évaluée ;
- * Traitement associé non indiqué : Cordarone ;

Patiente non hospitalisée et Arrêt du traitement pendant 48h

1.3.2 Sites hémorragiques en fonction de l'AOD mis en cause

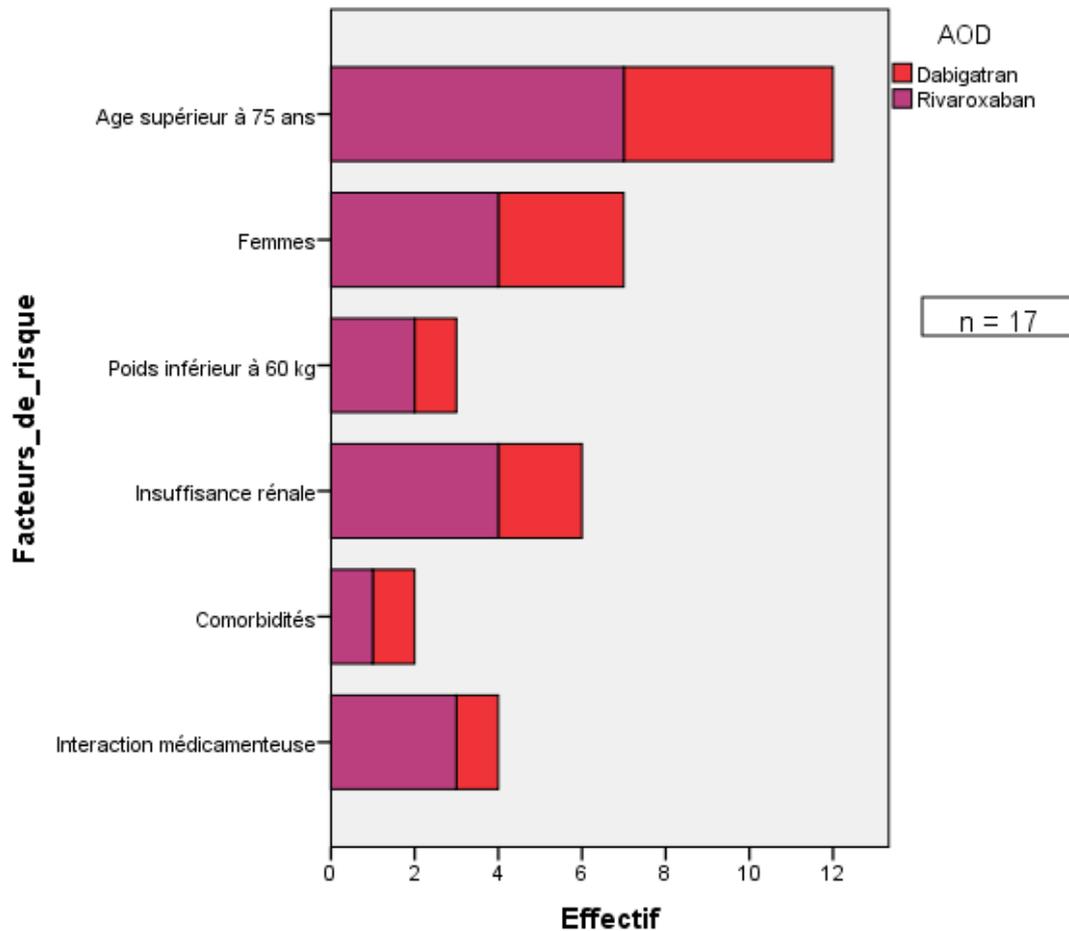
Durant notre étude, nous avons identifié et quantifié les sites hémorragiques des patients sous AOD, nous avons recensé dans l'ordre décroissant :

- 7 hémorragies digestives, correspondant à 41,18% des hémorragies sous AOD:
 - 1 hémorragie digestive a été retrouvée sous Dabigatran, 6 sous Rivaroxaban ;
- 4 hématuries, représentant 23,53% des hémorragies sous AOD :
 - 2 hémorragies urologiques ont été constatées sous Dabigatran, 2 sous Rivaroxaban ;
- 4 hématomes, soit 23,53 % des hémorragies sous AOD :
 - 2 hématomes sous Dabigatran, 2 sous Rivaroxaban ;
- 1 hémorragie cérébrale pour laquelle le patient était sous Rivaroxaban ;
- 1 hémorragie classée autre d'un patient sous Rivaroxaban, qui a présenté des gingivorragies ;



Graphique 2 : sites hémorragiques (n=17)

1.3.3 Facteurs de risque hémorragique des patients sous Dabigatran ou Rivaroxaban :



Graphique 3 : facteurs de risque hémorragique (n=17)

Nous avons individualisé les facteurs de risque d'hémorragie sous AOD suivants :

- L'âge supérieur à 75 ans représenté par :
 - 12 patients dont 5 sous Dabigatran et 7 sous Rivaroxaban
- Le sexe, les femmes seraient plus exposées à une hémorragie sous AOD et nous avons retrouvé une hémorragie chez :
 - 3 patientes sous Dabigatran sur 5 patients au total, 4 patientes sous Rivaroxaban sur 12 patients au total ;
- Le poids au-dessous de 60 kg est à prendre en compte dans le risque hémorragique :
 - Une hémorragie chez 1 patient sur 5 sous Dabigatran a été constatée, une hémorragie chez 2 patients sur 12 sous Rivaroxaban ;

- L'insuffisance rénale, par le risque d'accumulation des métabolites actifs, accroît également le risque hémorragique :
 - Nous avons constaté que 2 patients sur 5 sous Dabigatran présentaient une insuffisance rénale, 4 sur 12 sous Rivaroxaban ;
- Certaines comorbidités (gastrites, reflux gastro-oesophagien) favorisent également la survenue d'une hémorragie :
 - Nous avons comptabilisé 1 patient sous Dabigatran et 1 patient sous Rivaroxaban ;
- Certaines associations médicamenteuses (Vérapamil, AINS, AAG) sont à risque et nous avons constaté que :
 - 1 patient sous Dabigatran avait un traitement pouvant potentialiser le risque hémorragique et 3 sous Rivaroxaban;
 - Parmi ceux-ci, nous avons constaté 2 patients ont un traitement par vérapamil, 1 patient a reçu un traitement par AAG et 1 patient un traitement par AINS.

1.3.4 Influence des facteurs de risque d'hémorragie grave chez les patients traités par AOD

1.3.4.1 Sexe féminin et hémorragie grave

Tableau croisé Sexe * Hémorragie

Effectif		Hémorragie		Total
		grave	minime	
Sexe	Femme	3	4	7
	Homme	5	5	10
Total		8	9	17

Nous avons identifié que 3 femmes ont présenté une hémorragie grave sous AOD sur les 8 patients concernés par cette catégorie. Afin d'établir la présence d'un lien statistiquement significatif nous avons calculé le Test exact de Fisher (Effectifs théoriques < 5). Celui-ci a été estimé à 1,000 pour un test bilatéral et à 0,581 pour un test unilatéral. Les résultats étant supérieurs au risque α , nous ne pouvons rejeter l'hypothèse nulle H_0 « il n'y pas de différence significative entre le sexe féminin et la gravité de l'hémorragie ». Sur cet échantillon il n'est donc pas certain que le sexe féminin influe sur la gravité de l'hémorragie.

1.3.4.2 Insuffisance rénale et hémorragie grave

Tableau croisé Insuffisance_rénale * Hémorragie

Effectif		Hémorragie		Total
		Grave	minime	
Insuffisance_rénale	Non	2	8	10
	Oui	6	1	7
Total		8	9	17

Tableau 13 : Insuffisance rénale et hémorragie grave : test de Fisher

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	7,137 ^a	1	,008		
Correction pour la continuité ^b	4,743	1	,029		
Rapport de vraisemblance	7,758	1	,005		
Test exact de Fisher				,015	,013
Nombre d'observations valides	17				

a. 3 cellules (75,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 3,29.

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

Parmi les patients ayant présenté une hémorragie grave, ce qui correspond à 8 patients, 6 présentaient une insuffisance rénale. Le Test de Fisher démontre qu'il existe un lien statistiquement significatif de façon bilatérale, valeur calculée = 0,015 et de façon unilatérale, valeur calculée = 0,013. On conclut donc que les patients insuffisants rénaux présentent plus d'hémorragies graves et ce n'est pas dû au hasard.

1.3.4.3 Comorbidités et hémorragie grave

Tableau croisé Comorbidités * Hémorragie

Effectif

		Hémorragie		Total
		grave	minime	
Comorbidités	Non	7	6	13
	Oui	1	3	4
Total		8	9	17

Nous avons recensé 8 cas hémorragies graves chez les patients traités par AOD et parmi eux 1 patient présentait des comorbidités favorisant le risque hémorragique. Le test exact de Fisher a été calculé à 0,576 en bilatéral et 0,335 en unilatéral. Nous ne pouvons donc pas établir de lien statistiquement significatif entre la présence de comorbidités et la survenue d'une hémorragie grave.

1.3.4.4 Interaction médicamenteuse et hémorragie grave

Tableau croisé Traitement_associé * Hémorragie

Effectif

		Hémorragie		Total
		Grave	Minime	
Traitement_associé	Non	6	4	10
	Oui	2	5	7
Total		8	9	17

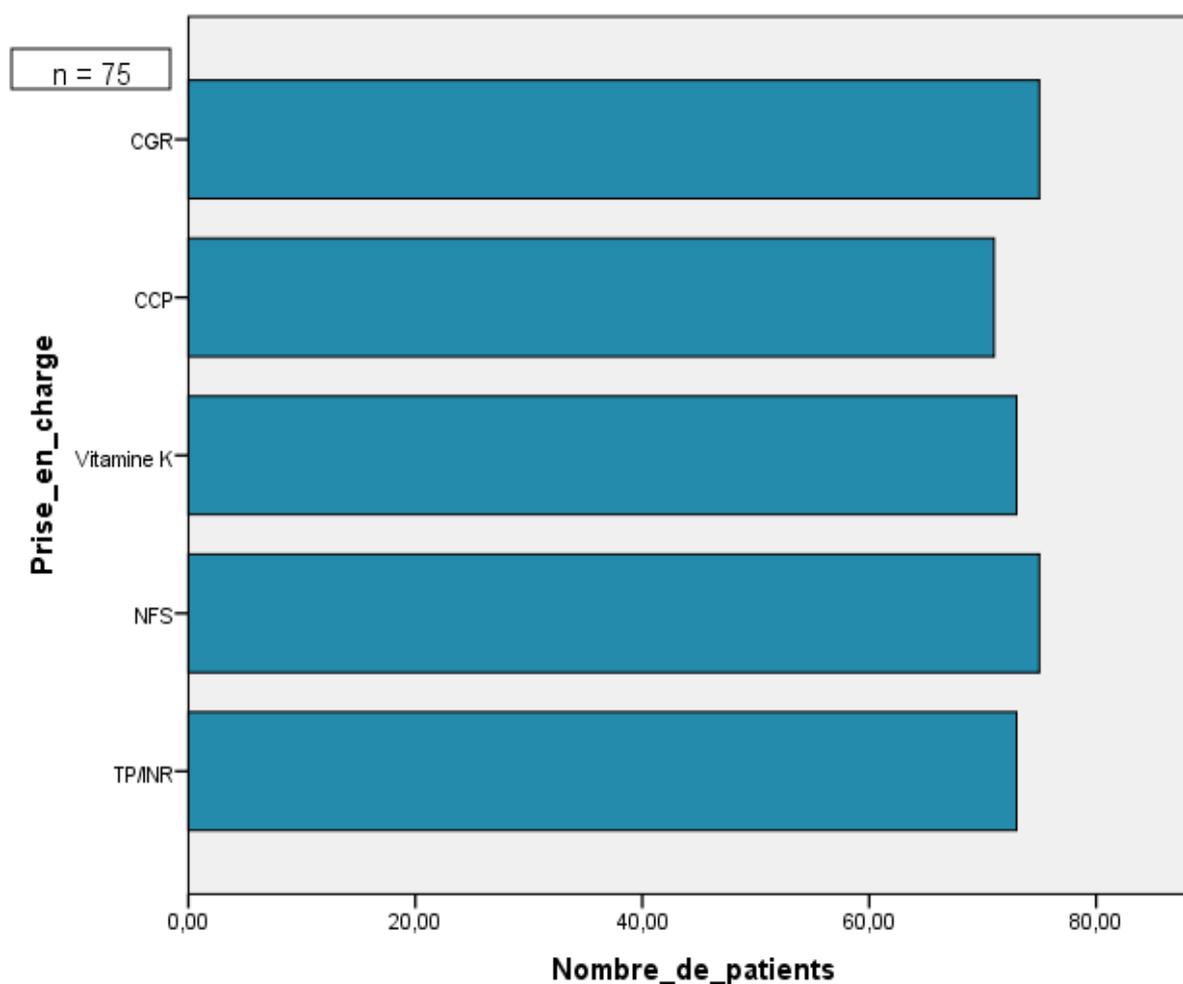
Parmi les patients ayant saigné sous AOD, 2 patients ont présenté une hémorragie grave et avaient un traitement pouvant interagir avec l'anticoagulant. Le test exact de Fisher a été calculé à 0,335 en bilatéral et 0,218 en unilatéral. Nous ne pouvons donc pas établir de lien statistiquement significatif entre la présence d'une interaction médicamenteuse et la survenue d'une hémorragie grave.

2 DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE

2.1 PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES SOUS AVK

En cas d'hémorragie grave ou d'hémorragie dans un organe critique nous avons observé si la prise en charge était conforme ou non aux recommandations de la HAS. Concernant cette population :

- Le TP/INR a été prélevé chez 73 patients (97,33%) ;
- La NFS a été contrôlée chez 75 patients (100%) ;
- La vitamine K a été administrée alors qu'elle était recommandée chez 73 patients (97,33%) ;
- Une dose de CCP a été administrée alors qu'elle était recommandée chez 71 patients (94,67%) ;
- Des culots globulaires ont été transfusés chez 75 patients conformément aux recommandations (100%) ;

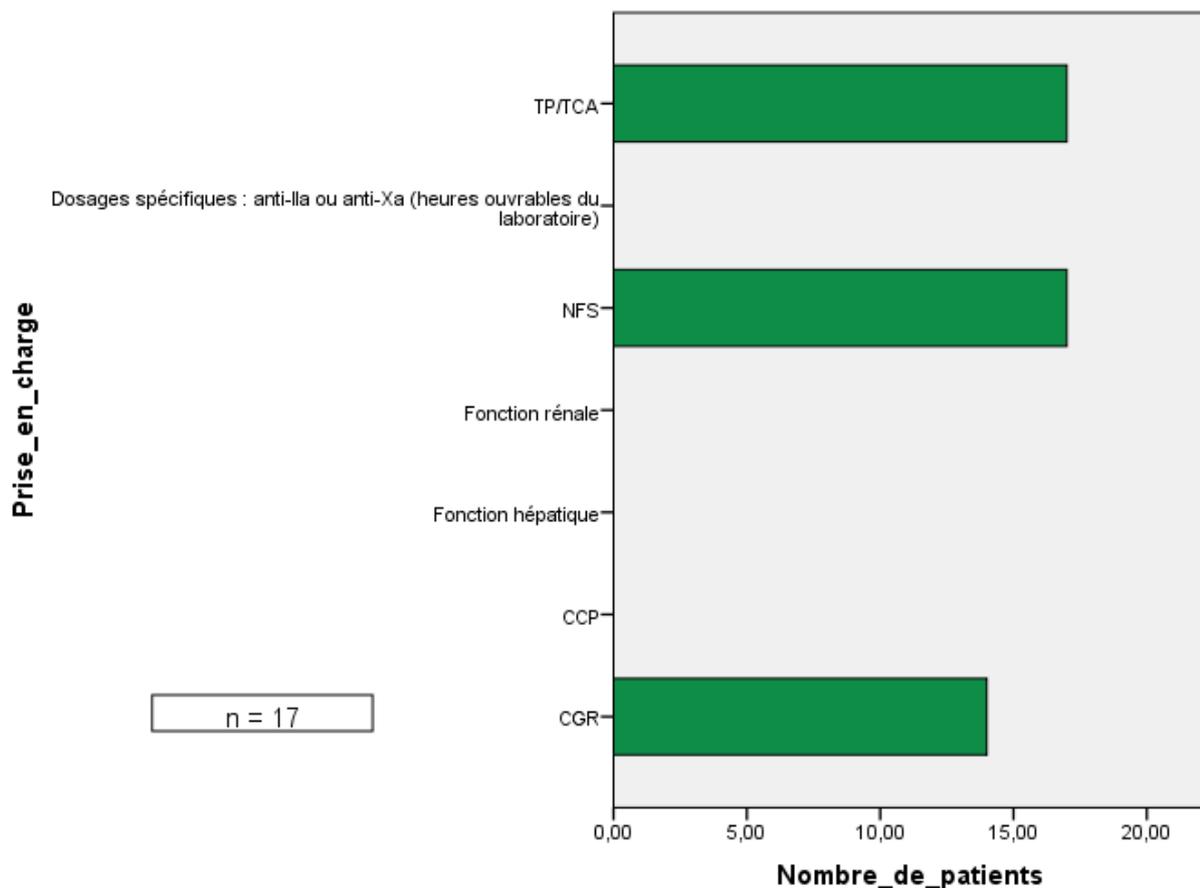


Graphique 4 : prise en charge biologique et thérapeutique des hémorragies sous AVK
(n=75)

2.2 PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES SOUS AOD

En cas d'hémorragie grave ou d'hémorragie dans un organe critique, nous avons étudié si la prise en charge était en adéquation avec les propositions du GIHP. Concernant cet échantillon :

- Le TP et le TCA ont été prélevés chez 17 patients (17 sur 17) ;
- La NFS a été prélevée pour 17 patients (17 sur 17) ;
- Des culots globulaires ont été transfusés conformément aux propositions chez 14 patients (14/17) ;
- Pour aucun patient le dosage spécifique de l'anti-Xa ou de l'anti-IIa a été demandé pendant les heures ouvrables du laboratoire (0/17) ;
- Pour aucun patient une créatininémie a été calculée selon la formule de Cockcroft (0/17) ;
- Pour aucun patient un bilan hépatique a été réalisé (0/17) ;
- Pour aucun patient du CCP a été administré lorsque cela a été nécessaire (0/17) ;



Graphique 5 : prise en charge biologique et thérapeutique des hémorragies sous AOD
(n=17)

2.3 MISE EN ŒUVRE DE MESURES HÉMOSTATIQUES

2.3.1 Prise en charge des hémorragies digestives

Nous avons souhaité identifier les mesures mises en œuvre face à une hémorragie digestive et si les praticiens ont eu recours à un geste hémostatique par endoscopie en urgence lorsque cela a été nécessaire. Nous constatons que l'endoscopie était indiquée pour 3 patients sur 7 et que seulement 1 patient a bénéficié de ce geste en urgence.

2.3.2 Prise en charge des hématuries

Pour 1 patient sur les 4 ayant présenté une hématurie, 1 seul patient a bénéficié de lavages sur sonde vésical avec traitement par Exacyl.

2.3.3 Prise en charge des hématomes

Pour aucun patient il n'a été réalisé ou il était nécessaire de réaliser une décompression chirurgicale ou un geste d'hémostase concernant les hématomes.

2.3.4 Prise en charge des hémorragies cérébrales

Il n'a pas été réalisé de geste hémostatique concernant le seul patient ayant présenté une hémorragie cérébrale. En effet l'état clinique de ce patient s'est dégradé rapidement et une prise en charge palliative a rapidement été mise en place.

PARTIE IV

DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressés à la prise en charge des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs (AOD). L'objectif de notre travail était de confirmer que les accidents hémorragiques sous AOD ne sont donc pas un mythe mais une réalité au niveau des Urgences et surtout de faire une analyse des pratiques sur leur prise en charge aux urgences de Libourne et Sainte-Foy-la-Grande.

Lors de notre étude 14 378 patients adultes ont été hospitalisés aux urgences de Libourne et Sainte-Foy-la-Grande du 1^{er} septembre 2013 au 31 décembre 2013 parmi lesquelles 169 patients, soit 1,31%, ont présenté une hémorragie iatrogène dont 17 sous Anticoagulants Oraux Directs, 75 sous Anti-Vitamines K et 92 sous Anti-Agrégants Plaquettaires.

En l'absence de recommandations formalisées d'experts nous avons fait un état des lieux de la prise en charge organisée autour des accidents hémorragiques sous AOD au niveau des différentes structures d'urgence en Aquitaine, au niveau inter-régional et au niveau international. A cette occasion nous avons pu noter que bien que les accidents hémorragiques sous AOD puissent inquiéter la plupart des praticiens amenés à les prescrire, les urgentistes et les patients, peu de structures s'étaient donné les moyens d'anticiper leur prise en charge.

Il paraît évident que l'absence de prise en charge rigoureuse réside dans le fait de l'absence de recommandations officielles contrairement aux hémorragies sous AVK, qui ont fait l'objet de recommandations formalisées. En effet nous avons observé que la prise en charge des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs aux urgences de Libourne n'est pas homogène et loin des propositions actuelles émises par le GIHP.

Nous avons pu constater que quelques services d'urgences en Aquitaine ont pris le soin de rassembler plusieurs spécialistes (urgentistes, réanimateurs, cardiologues, angiologues, hématologues, laboratoire de pharmacologie) afin d'élaborer des protocoles de service pour anticiper l'accueil et uniformiser la prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD.

Il était donc primordial que nous étudions la réalité des pratiques dans la structure, de les comparer aux différentes propositions officielles et aux protocoles d'adaptation de certains hôpitaux pour élaborer un protocole de service.

1 DE LA MÉTHODE

1.1 TYPE D'ÉTUDE

Nous avons choisi une étude observationnelle rétrospective pour ne pas intervenir sur la prise en charge car avec une étude prospective, les praticiens auraient été informés du fait que leur travail était évalué et auraient en conséquence adapté leurs pratiques. Pour mieux se rapprocher de leurs pratiques, il semblait judicieux de ne pas informer les médecins du service de notre étude.

Le but de notre travail était de faire un état des lieux des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD dans une structure d'urgence. La démarche rétrospective nous semblait plus adaptée, plus pertinente. Cependant la faiblesse du caractère rétrospectif est que certaines données qui n'avaient pas été collectées, ne pouvaient être récupérées.

Nous n'avons pas déclaré l'étude à la CNIL étant donné que chaque dossier a été rendu anonyme.

1.2 LA POPULATION

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients ont été clairement décrits ainsi que la durée du recueil.

Le nombre de sujets nécessaires n'a pas été calculé car le peu de patients recruté peut introduire un biais de sélection et la prise en charge n'est pas la même en fonction du praticien. Les dossiers ne sont pas remplis de manière exhaustive en fonction du médecin qui prend en charge le patient, certains dossiers étaient complets, d'autres moins. De ce fait nous ne pouvons pas savoir si la prise en charge n'a pas été réalisée ou si c'est qu'elle n'a pas été renseignée. Nous ne pouvons évaluer si l'ensemble des praticiens de cette structure ont eu à prendre en charge une hémorragie sous AOD. Aussi nous avons fait le choix d'une étude transversale et observationnelle, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas alors exigé étant donné que nous étudions les pratiques sur un temps donné.

1.3 LES OUTILS

1.3.1 Les Logiciels CROSSWAY® ET URQUAL®

L'informatisation des données nous a facilité leur accessibilité. De plus les logiciels URQUAL® et CROSSWAY® nous ont permis d'identifier au mieux les patients à inclure et de manière exhaustive. L'évaluation sur dossiers informatisés de manière rétrospective n'a pas permis d'avoir confirmation sur certaines données. Il paraît étrange qu'un patient ait bénéficié d'une antagonisation par vitamine K, ce qui n'est pas recommandé étant donné que le schéma d'anticoagulation concernant les AOD n'implique pas la vitamine K. La prescription informatique de CCP est doublée d'une prescription manuscrite.

La CNAMTS et l'ANSM ont mené conjointement deux études de pharmaco-épidémiologie en vie réelle (4), comparant les risques observés avec les deux classes d'anticoagulants (AVK et AOD). Ces deux études ont été réalisées à partir des données du SNIIRAM et des données d'hospitalisation du PMSI.

Dans notre étude, nous avons comparé notre relevé par rapport à la base PMSI et nous avons constaté que les accidents hémorragiques étaient sous-évalués lorsque nous utilisons le PMSI. Nous pensons donc que notre population incluse a concerné un échantillon représentatif de la population cible.

1.3.2 Le Tableau Excel®

La trame de notre recueil de données a été établie sur la base des recommandations et des propositions officielles. Nous l'avons testé sur un échantillon de patients pour évaluer la validité et l'ergonomie de notre outil. Ceci nous a permis de le modifier en amont de l'étude à proprement parler. Il était important que les données soient renseignées de manière exhaustive étant donné qu'il nous a servi de base à l'analyse statistique. La correspondance avec l'outil statistique SPSS® a été simple.

1.3.3 La recherche bibliographique

La recherche dans la littérature est exhaustive. Ce travail bibliographique nous a permis de nous familiariser avec les recommandations de prescription des AOD ainsi que de leurs conséquences en termes d'accidents hémorragiques. Nous avons également comparé les différents protocoles existants au niveau national et international qui ont servi de base à l'élaboration du nôtre.

1.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Compte tenu des contraintes de temps et de la défaillance de l'outil informatique sur la période initiale de notre étude, elle s'est basée sur une durée de 4 mois contre 6 initialement prévus. Le but étant de faire un état des lieux de la prise en charge et non une comparaison à un autre traitement ou à un autre protocole, nous suggérons qu'il n'y a pas eu de retentissement majeur sur notre travail.

Au fur et à mesure de la collecte des données, nous avons observé que le poids n'était jamais renseigné. Cependant cette information est capitale dans la prise en charge des hémorragies sous AOD. Nous avons donc pris contact *a posteriori* avec les médecins traitants de chaque patient. Il paraît important que nous le soulignons dans la prise en charge.

1.5 ANALYSE STATISTIQUE

Le logiciel IBM SPSS® nous a permis d'effectuer le calcul des tests statistiques à partir du recueil réalisé sous Excel® ce qui a limité la perte de données et les erreurs de retranscription.

Les tests statistiques utilisés ont été adaptés à la taille des échantillons. En effet, la plupart des sous-effectifs étudiés étaient inférieurs à 5. De ce fait plutôt que d'utiliser le test du Chi² nous avons choisi le test exact de Fisher afin d'interpréter nos résultats de la manière la plus juste.

Cependant le fait de travailler sur de petits effectifs implique de plus importantes incertitudes. En effet nous avons tenté d'élaborer une régression logistique mais les résultats étaient trop divergents par manque de puissance de nos effectifs.

Le logiciel IBM SPSS® nous a également permis de reproduire visuellement nos principaux résultats à partir de données importées de la base Excel®. Nous avons également eu recours au logiciel Software Ideas Modeler pour représenter le diagramme de flux qui a permis de donner une plus grande lisibilité au design de l'étude.

2 DES RÉSULTATS

Nous avons tout d'abord observé la population globale des patients exposés au risque hémorragique alors qu'ils consommaient un traitement anticoagulant ou antiagrégant pour nous diriger *in fine* vers la population traitée par AOD.

2.1 POPULATION GÉNÉRALE

Notre étude a concerné 14 378 patients sur une période de 4 mois, ce qui représente un échantillon conséquent de la population Libournaise ayant fréquenté les urgences. La structure des urgences de Libourne étant la 2^{ème} en Aquitaine nous pouvons estimer qu'elle est un bon reflet de la population de notre région, couvrant un bassin de plus de 180.000 habitants dans une ville d'à peine 25 000 habitants.

2.2 PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS

Une étude a déjà été réalisée à Libourne du 1^{er} au 30 avril 2010 et portait sur l'étude de la iatrogénie comme motif de recours dans la structure d'urgence de Libourne (a). Elle a retrouvé 4,9% d'accidents iatrogènes dont 24% d'accidents hémorragiques impliquant les traitements anticoagulants, soit 1,18% de motifs de consultation aux urgences pour une hémorragie sous anticoagulants. Dans notre étude, nous avons constaté 1,31% de consultations aux urgences pour accident hémorragique sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

2.3 PATIENTS SOUS AOD

2.3.1 Caractéristique détaillée des patients sous AOD

13 patients étaient sous AOD pour une FA et 4 pour une TVP ou une EP. Nous en concluons que les principaux prescripteurs concernés sont donc les cardiologues.

Au travers du motif d'hospitalisation nous avons recensé un plus grand nombre d'hémorragies digestives, d'hématuries et d'hématomes.

Nous avons remarqué que le terrain, l'indication du traitement et le type de traitement ont été renseignés systématiquement. Cependant il manquait très souvent : la posologie, le rythme des prises et l'heure de la dernière. Ceci est important à signaler pour que notre protocole souligne la nécessité de ces informations. En effet, en fonction du dosage et de l'heure de la dernière prise, nous pouvons optimiser la prise en charge. Il est possible d'administrer du charbon actif dans les deux premières heures et en particulier pour le Dabigatran, nous pouvons proposer une épuration extra-rénale.

Le poids est une des données qui n'a été renseignée pour aucun patient alors qu'elle est indispensable au calcul de la fonction rénale à partir de la formule de Cockcroft. Celle-ci doit être systématiquement évaluée afin d'apprécier la dangerosité potentielle de l'AOD et ainsi prévenir la survenue d'une hémorragie iatrogène, soit en arrêtant le traitement, soit en adaptant la posologie.

Le bilan biologique réalisé ne contenait pas toujours le bilan hépatique, pourtant essentiel à l'estimation du risque hémorragique des AOD.

Les comorbidités et les associations médicamenteuses pouvant majorer le risque hémorragique n'ont pas été étiquetées en tant que telles et n'ont pas été prises en compte dans la prise en charge. Il est donc impératif que nous le mettions en exergue dans notre protocole.

La réalisation d'un geste endoscopique dans le cadre des hémorragies digestives n'a pas été systématiquement effectuée en urgence. Il sera important d'établir si cela est dû à l'organisation du plateau technique ou à l'absence de nécessité qui le justifie.

La transfusion de concentrés globulaires a été relativement bien réalisée (14 patients sur 17).

L'antagonisation par concentré de complexes prothrombiniques n'a pas été effectuée alors que ces traitements sont disponibles au niveau de la pharmacie de l'hôpital. Nous avons également constaté qu'un patient a été antagonisé par de la vitamine K. Cela est probablement dû au fait de modifications arbitraires du bilan d'hémostase avec diminution non significative du TP au même titre que les AVK. Ceci a possiblement induit une confusion puisque les AOD n'interviennent pas au même niveau que les AVK dans la cascade de la coagulation.

Enfin, la morbidité a pu être estimée au travers de la durée d'hospitalisation. En effet, elle est pourvoyeuse de perte d'autonomie pouvant affecter durablement la personne âgée. La mortalité a concerné un seul de nos patients et a pu être constatée par l'étude *a posteriori* par l'étude du dossier informatisé.

2.3.2 Sites hémorragiques

Il nous a semblé essentiel de souligner que certains sites hémorragiques avaient été majoritairement concernés. En effet, les hémorragies digestives constituent une part importante des origines de saignement au même titre que ce qui a pu être observé dans la littérature. Des hématuries et des hématomes arrivent au second plan.

Nous avons également identifié les sites hémorragiques des patients traités par AVK. Notre population de 75 patients sous AVK a présenté 23 hémorragies digestives, 12 épistaxis

et 10 hémorragies cérébrales. Les hémorragies cérébrales représentent ici 13,33% des hémorragies sous AVK alors que nous avons retrouvé 1 hémorragie sur 17 patients sous AOD, ce qui équivaut à 5,88% des hémorragies de cette population.

Nos échantillons, malgré leur petite taille, sont tout à fait proches de ceux décrits dans la littérature.

2.3.3 Facteurs de risques hémorragiques

Nous avons constaté qu'un grand nombre de patients était âgé de plus de 75 ans. La population de notre étude est représentative de la population de terrain contrairement à celle participant aux études pharmaceutiques. Ceci est donc préoccupant puisque nous savons que le risque hémorragique est majoré dans cette catégorie de population. Il est donc capital que nous mettions en place des fiches réflexes afin que les prescripteurs restent vigilants quant à la prescription du Dabigatran chez ces patients. Notre action s'oriente aussi vers le médecin traitant pour optimiser la surveillance, pour adapter les posologies et réévaluer régulièrement la balance bénéfice/risque de ces traitements.

Concernant l'insuffisance rénale, il apparaît que 2 de nos patients sous AOD sur les 17 recensés avaient un antécédent d'insuffisance rénale chronique. Leur fonction rénale de base nécessitait pour l'un une adaptation de dose et constituait pour l'autre une contre-indication à la prescription de ce traitement, conformément aux recommandations de prescription des AOD. Ceci est un argument supplémentaire à la réalisation de fiches réflexes.

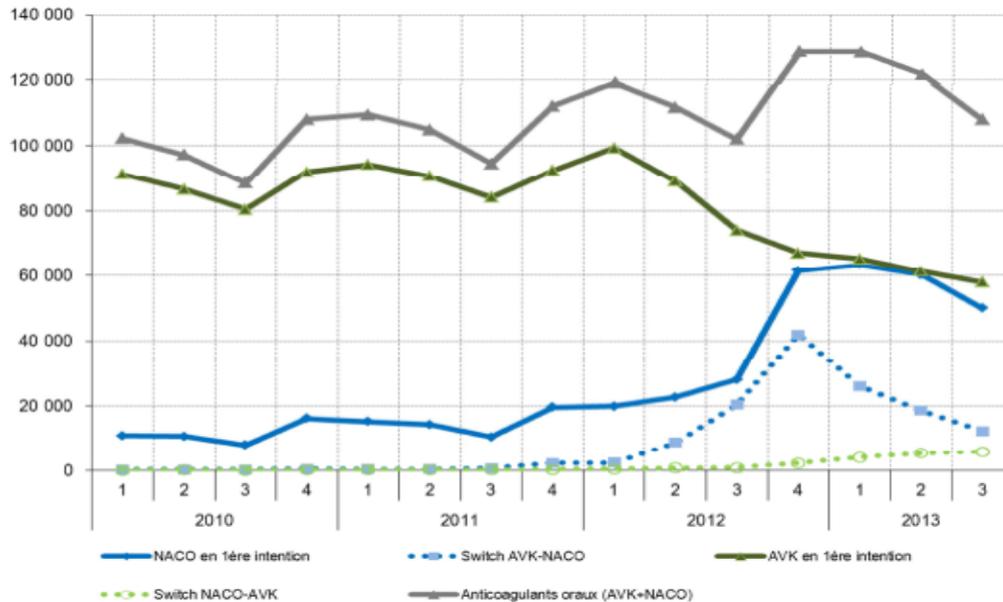
Enfin nous serons tentés de compléter notre protocole et nos fiches réflexes par un rappel des comorbidités et des associations médicamenteuses pouvant potentialiser le risque hémorragique de ces traitements. En effet, nous avons constaté une part non négligeable de patients concernés par cette catégorie de population.

Notre population n'est donc pas similaire à la population des études ayant été menées pour le dabigatran ou le rivaroxaban et nous émettons l'hypothèse que la population testée dans les études pharmaceutiques est différente de la population sur le terrain.

En effet, l'ANSM a effectué une étude de terrain sur le dernier trimestre 2012 (53) et elle a constaté que la population incluse dans les études tests était différente de celle évaluée en réalité au point de vue des traitements associés non recommandés. Elle a montré que 15% des patients sous AOD prennent des AAG et 21% de l'amiodarone. Cette étude a également montré que 10% des patients débutant un traitement par AOD avaient plus de 80 ans et qu'il n'y avait pas de surveillance de leur fonction rénale. Dans 5 à 10% des cas les indications n'étaient pas validées ou dangereuses : insuffisance rénale ou hépatique, patients atteints de FA non valvulaire.

Aussi la prescription des AOD est en pleine expansion (54) et nous serons à l'avenir de plus en plus amenés à être exposés à leurs conséquences hémorragiques et à leur prise en charge dans nos structures d'urgence. Il est donc impératif de sensibiliser les prescripteurs au respect des recommandations et aux médecins traitants, ayant comme mission la coordination de la prise en charge globale du patient, à la surveillance de la fonction rénale, au respect des contre-indications ou à la vigilance sur les associations de traitement. En particulier les Antiagrégants plaquettaires, les Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou l'Amiodarone qui est l'un des médicaments anti-arythmiques des plus utilisés dans la fibrillation auriculaire.

Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par NACO ou AVK



Source : SNIIRAM, France entière, données Tous régimes

2.3.4 Tableaux croisés

Nous avons ciblé plusieurs facteurs de risque hémorragique et nous avons cherché à évaluer la présence d'un lien statistiquement significatif entre le facteur de risque étudié et la gravité de l'hémorragie. Cette démarche a été peu fructueuse du fait de la taille réduite de nos effectifs. Cependant nous avons établi un lien statistiquement significatif entre l'insuffisance rénale et la gravité de l'hémorragie et ce malgré le peu de données dont nous disposons.

D'un côté nous pourrions discuter du fait que la réalisation de tests statistiques sur de tels effectifs entraîne un grand risque d'erreur ; de l'autre côté, dans la littérature, l'insuffisance rénale est identifiée en tant que facteur favorisant la survenue d'un accident hémorragique. De ce fait nous pouvons imaginer que ce lien est d'autant plus fort qu'il est observé sur de petits effectifs.

2.3.5 La prise en charge

Enfin, nous n'avons pas pu comparer nos données relatives aux pratiques de prise en charge des accidents hémorragiques en structure d'urgence du fait d'absence d'études à ce sujet dans la littérature.

Nous avons analysé la prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux.

D'une part avec les AVK pour lesquels nous nous sommes référés aux recommandations de la HAS. Nous avons constaté que la prise en charge paraissait optimale dans la majorité des étapes, que ce soit au niveau de la réalisation du bilan biologique : NFS, TP/INR, ou à l'administration d'une antagonisation lorsqu'elle était nécessaire : vitamine K ou CCP et enfin à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

D'autre part pour la prise en charge des hémorragies sous AOD nous nous sommes basés sur les propositions du GIHP. Nous avons souligné le fait que pour le prélèvement du bilan biologique : NFS, TP/TCA celui-ci a été réalisé de manière systématique et que la transfusion de CGR a été effectuée majoritairement (14 patients sur 17).

Nous pouvons émettre que cette partie de la prise en charge, en étant semblable à celle des AVK, les praticiens ont agi par réflexe. En poussant le raisonnement nous pourrions imaginer que le fait d'avoir recours à un protocole permet d'uniformiser les pratiques. Cependant aucun dosage spécifique n'a été demandé pour les patients de notre échantillon.

Après un bref interrogatoire, *a posteriori* auprès de plusieurs praticiens du service, nous avons identifié le fait que notre équipe n'avait pas la connaissance de la mise à disposition de tels tests aux heures ouvrables du laboratoire. Il semble essentiel d'informer les membres de l'équipe sur la possibilité d'administrer du CCP, dans quelles conditions et à quel dosage.

Nous avons souhaité regarder en particulier les conditions de réalisation d'un geste hémostatique en urgence dans le cadre d'une hémorragie digestive. Ceci nous a permis d'identifier que sur un total de 7 hémorragies digestives 3 patients nécessitaient une endoscopie en urgence et que seulement 1 en a bénéficié aux heures ouvrables du plateau technique. Il est donc important d'étudier la possibilité d'avoir accès au plateau technique en urgence en dehors des horaires ouvrables.

Les accidents hémorragiques sous AOD font donc partie des motifs de recours dans notre structure. Ils constituent un faible effectif de notre population totale (1,31%) ce qui rend leur prise en charge aléatoire. Il est donc nécessaire de mettre en place un protocole de service afin de faciliter, d'uniformiser et d'optimiser la prise en charge des événements hémorragiques.

En effet lorsque nous observons la prise en charge des hémorragies sous AVK, tous les patients ont bénéficié d'un TP et INR, les cas pour lesquels l'antagonisation était nécessaire ont été correctement évalués et traités en rapport avec les recommandations officielles de la HAS.

Au sein de la structure des urgences de Libourne nous disposons d'un logiciel informatique KALIWEB qui permet de regrouper les protocoles certifiés par la Direction de la qualité et ils sont accessibles 24h/24 sur le site INTRANET.

3 PERSPECTIVES ET PROPOSITIONS

3.1 PERSPECTIVES

Les essais thérapeutiques relatifs au dabigatran et au rivaroxaban ont établi le fait des conséquences en termes d'hémorragies de ces molécules. Ces accidents étaient inférieurs à ceux provoqués par les AVK au sujet des hémorragies intracrâniennes. Cependant nous avons pu constater que la population étudiée sur le terrain était plus âgée, présentait plus de comorbidités pouvant favoriser le risque d'hémorragie ou d'insuffisance rénale et hépatique ainsi que des traitements associés non recommandés. En ce sens les laboratoires ont développé des tests permettant un monitoring biologique.

Aussi la prise en charge de ces accidents est rendue difficile par l'absence d'antidote spécifique. Les laboratoires pharmaceutiques sont actuellement à la recherche de molécules permettant la réversion de leur capacité d'anticoagulation.

Concernant le dabigatran, l'idarucizumab est à l'étude. Les résultats sont attendus en 2017 (51) et pour le rivaroxaban un facteur Xa recombinant, le PRT4445 est en étude de phase II (52). Les travaux en cours semblent prometteurs avec l'arrivée de ces antidotes et de nombreuses sociétés savantes mettent en place des propositions de prise en charge. Les CCP et le rFVIIa représentent des solutions potentielles en attendant la progression du développement de ces antidotes.

3.2 PROPOSITIONS

3.2.1 Proposition de protocole

Du fait de la faible prévalence des accidents hémorragiques sous AOD, il est fondamental d'anticiper leur gestion par la mise en place d'un protocole de service afin d'optimiser la prise en charge du patient dont le pronostic vital peut être engagé et d'homogénéiser les pratiques au sein des urgences de Libourne et au-delà de l'hôpital.

L'élaboration d'expériences de terrain par l'ANSM et la CNAMTS pour analyser les pratiques d'utilisation de ces anticoagulants sont des prémices à l'élaboration de futures recommandations validées par la HAS et les sociétés savantes.

Nous avons tenu compte des propositions du GIHP relatives à la prise en charge des accidents hémorragiques dans le cas où le service dispose des dosages spécifiques et en l'absence de ceux-ci. Aussi nous avons étudié les protocoles que certains services d'urgence ont élaborés en s'adaptant à leur structure.

Dans un premier temps nous avons rappelé les molécules disponibles afin qu'elles soient mieux identifiées ainsi que leurs dosages en fonction de leur indication. Nous avons également précisé les définitions « d'organe critique » et « d'hémorragie grave ». Enfin nous avons répertorié les facteurs de risque de surdosage. Ainsi le médecin pourra être plus à même d'évaluer le risque hémorragique du patient.

Ensuite, nous avons établi le schéma de prise en charge générale quel que soit la molécule ou le type d'hémorragie. Nous avons précisé la conduite à tenir en fonction de la disponibilité des tests spécifiques. Pour finir nous avons repris la prise en charge spécifique au type d'accident hémorragique.

À l'avenir il serait intéressant d'évaluer si la prise en charge devient plus standardisée et plus conforme avec un protocole à disposition. Ceci pourrait faire l'objet d'une étude prospective réalisée à l'occasion de mon futur mémoire. Celui-ci est amené à évoluer avec la mise à disposition d'antidotes.

Protocole 10 : Protocole de l'étude

	CH LIBOURNE	
	Émetteur : Service des Urgences	
	INSTRUCTION	Version 0.1 21/07/2014
HEMATOLOGIE : CONDUITE A TENIR FACE A UNE HEMORRAGIE SOUS AOD		

A/ LES MOLECULES DISPONIBLES

- Anti-IIa :
 - 1- Dabigatran (Pradaxa®) demi-vie = 14 à 17h
- Anti-Xa :
 - 1- Rivaroxaban (Xarelto®) demi-vie = 11 à 13h
 - 2- Apixaban (Eliquis®) demi-vie = 8 à 15h

⇒ Indications et dosages

	Thromboprophylaxie en orthopédie	Fibrillation atriale et/ou TVP, EP
Dabigatran	150 mg PO 220 mg PO	110 mg x 2 PO 150 mg x 2 PO
Rivaroxaban	10 mg PO	15 mg x 2 PO 15 mg PO 20 mg PO
Apixaban	2,5 mg x 2 PO	2,5 mg x 2 PO 5 mg x 2 PO

C/ CAT QUEL QUE SOIT LE MEDICAMENT OU LE TYPE D'HEMORRAGIE

- ⇒ **RELEVER** : âge, poids, nom du médicament, dose, nombre de prise par jour, heure de la dernière prise, indication
- ⇒ **PRELEVER** : créatininémie (calcul de la clairance avec formule de Cockcroft), NFS, bilan hépatique complet,
 - De 8h30 à 18h30 : Dosage spécifique anti-Xa ou anti-IIa
 - (1 tube bleu et préciser type d'AOD)
 - De 18h30 à 8h30 : TP et TCA
- ⇒ **CONTACTER** : laboratoire d'hémostase pour informer du niveau d'urgence et discuter des examens et prélèvements à effectuer.
- ⇒ **EVALUER** : gravité de l'hémorragie
 - Organe critique
 - Hémorragie grave
 - Hémorragie non grave
- ⇒ **SURVEILLER** : clinique et biologie
- ⇒ **DETERMINER** : cause potentielle de surdosage

B/ DEFINITIONS

1- ORGANE CRITIQUE

- Hémorragie intracrânienne et intra spinale
- hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
- Hémothorax, hémopneumothorax et hémopéricarde
- Hématome musculaire profond (ou syndrome des loges)
- Hémorragie digestive aiguë
- Hémarthrose impliquant le système nerveux central

2- HEMORRAGIE GRAVE

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65mmHg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Nécessité de transfusion de culots globulaires

3- FACTEURS DE RISQUE DE SURDOSAGE

- Âge > 75 ans, poids < 60 kg
- Insuffisances rénale et hépatique
- Co-morbidités avec risque hémorragique accru
- Interactions médicamenteuses : AINS, antiplaquettaires, anti-arythmiques (amiodarone, quinine, vérapamil), antifongiques (kétoconazole, itraconazole), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), antibiotiques (rifampicine), millepertuis, immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine)

- ⇒ Charbon activé si prise < 2h (30 à 50 g chez l'adulte)
- ⇒ Discuter hémodialyse sous Dabigatran si fonction rénale altérée
- ⇒ Réanimation intensive : remplissage, transfusion CGR, plaquettes +/- PFC, Exacyl 1g IV renouvelable (si < 3h), Desmopressine (Minirin®) : 0,3 µg/kg
- ⇒ AOD non en cause si :
 - Dosage < 30 ng/mL
 - ou ⇒ **PAS DE REVERSION**
 - TP > 80 % et ratio TCA < 1,2
- ⇒ AOD en cause si :
 - Dosage > 30 ng/mL
 - ou ⇒ **REVERSION : CCP 25 UI/kg (2mL/ min)**
 - TP < 80 % et ratio TCA > 1,2

Eventuellement renouvelé 1 fois à 8h d'intervalle

D/ CAT EN FONCTION DU TYPE D'HEMORRAGIE

1- ORGANE CRITIQUE

- ⇒ **CCP 50 UI /kg**
- ⇒ Eventuellement renouvelé 1 fois à 8h d'intervalle
- ⇒ Pas de dosage

2- HEMORRAGIE GRAVE (définition HAS 2008)

- ⇒ Geste d'hémostase (chirurgie, endoscopie, embolisation...)

3- HEMORRAGIE NON GRAVE

- ⇒ Surveillance clinique
- ⇒ Evaluation possibilité de retour à domicile : indication justifiée, posologie adaptée, absence de facteurs de risques de surdosage
- ⇒ Remise d'une carte de surveillance

Numéro du laboratoire d'hématologie :

I - OBJET DU DOCUMENT :

Les AOD ont été mis sur le marché depuis 2008. Ils viennent supplanter les AVK dans la pathologie thromboembolique au niveau de la prévention de l'AVC ischémique dans le cadre de la fibrillation atriale. Ils ont également l'indication dans le traitement préventif et curatif de la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire. Cependant à la différence des AVK ils ne bénéficient pas de dosages biologiques spécifiques disponibles dans la pratique courante de la plupart des centres hospitaliers régionaux. Aussi, il n'existe pas actuellement d'antidote. C'est avec peu de recul sur l'utilisation et les risques que comportent ces traitements que nous sommes confrontés à des accidents hémorragiques liés à ces nouvelles thérapeutiques. Il n'existe actuellement pas de protocole de prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD. Le GIHP a établi des propositions qui sont partiellement applicables dans les hôpitaux périphériques. C'est pourquoi il nous a semblé essentiel d'établir un protocole applicable à la structure dans laquelle nous évoluons afin d'uniformiser les pratiques.

II - DOMAINE D'APPLICATION :

Service des Urgences Libourne

III-DOCUMENTS DE REFERENCE :

- HAS fiche de bon usage du médicament

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

- Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-Xa ou anti-Xa direct. Propositions du GIHP – mars 2013. Ann Fr Anesth Rea 2013 ; 32, 691-700

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.04.016>

- Rapport ANSM : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance Avril 2014

IV –ABREVIATIONS :

AOD : Anticoagulants oraux direct

AVK : Anti-vitamine K

AVC : Accident vasculaire cérébral

PAS : Pression artérielle systolique

PAM : Pression artérielle moyenne

CCP : Concentré de complexe pro-thrombique

PFC : Plasma frais congelé

CGR : Concentré globules rouges

TCA : Temps de céphaline activé

TP : Taux de prothrombine

GIHP : Groupe intérêt d'hémostase en périopératoire

Rédigé par : P. BISSOLOKELE – J. BOSC

Vérfié par : D. BARCAT – A. DEPLAGNE

Approuvé par :

3.3.2 Proposition de fiches réflexes

Notre étude a concerné 17 accidents hémorragiques chez des patients traités par AOD et au cours de notre étude nous avons pu noter que certains patients étaient insuffisants rénaux avec pour la plupart des patients de plus de 80 ans, sans adaptation de dose. Il nous a semblé important que ces données, parmi d'autres, soient mises en exergue par la proposition de fiches réflexes, à destination des prescripteurs, du médecin traitant et du patient.

En effet le patient, qui est acteur de son traitement, doit être surtout conscient de la dangerosité potentielle de son traitement anticoagulant, même en l'absence de contrôles biologiques réguliers. C'est une thérapeutique pourvoyeuse d'hémorragies au même titre que les AVK. Il paraît essentiel qu'il sache reconnaître les prémices d'un saignement et qu'il puisse avoir une conduite à tenir claire si cet événement se présente.

Le médecin traitant, par le biais de l'éducation thérapeutique, devra rappeler à son patient les risques de l'automédication et l'importance de l'observance. En assurant son rôle de coordinateur et le suivi du patient, il est le relais incontournable des différents spécialistes et il doit tenir compte des interactions possibles avec les AOD, organiser le contrôle biologique des fonctions rénale et hépatique. En étant proche du patient, il est plus à même d'évaluer les bénéfices et risques de ces traitements. Le médecin traitant constitue le premier maillon de recours aux soins et doit pouvoir orienter son patient en cas de mauvaise observance ou de survenue de saignement.

Enfin, le cardiologue se doit de respecter les recommandations lors de la prescription des AOD, en tenant compte des indications précises de ces thérapeutiques et d'adapter les doses en fonction du terrain pour ainsi anticiper à une éventuelle iatrogénie. Nous avons pu observer également l'importance capitale qu'il y aurait à remettre au patient une carte ou une fiche de suivi regroupant l'indication, la posologie, les noms et coordonnées du prescripteur.

Dans le cadre de l'élaboration d'un plan de gestion des risques des AOD, l'ANSM a mis à disposition sur son site les différentes informations sur les AOD depuis leur prise en charge en 2012 où sont précisés les prochains points d'étapes en termes de réunions de travail, de mise en place d'études et d'information relatives à ces spécialités.

Un plan d'actions mobilisant les institutions concernées a également été mis en place. Il a pour but de poursuivre la surveillance étroite de ces spécialités. Une sensibilisation des médecins prescripteurs est réalisée par l'Assurance Maladie, par le biais notamment de visites de délégués et d'entretiens confraternels ciblés.

3.2.2.1 Pour le patient

- Vous prenez du Pradaxa ou du Xarelto : ce médicament est un anticoagulant. Il ralentit la coagulation et facilite les saignements.
- Vous avez oublié une dose vous devez la rattraper pour :
 - Un médicament en 2 prises/j :
 - Jusqu'à 6h après l'oubli
 - Un médicament en 1 prise/j :
 - Jusqu'à 12h après l'oubli
 - En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée
- Il n'y a pas d'interaction avec l'alimentation
- Vous ne devez pas associer seul des médicaments tels que : aspirine, AINS... pour toute prise de médicament en dehors de votre traitement habituel veuillez contacter votre médecin.
- Signalez à tout médecin qui vous prend en charge que vous prenez un traitement anticoagulant.
- Portez toujours votre carnet de suivi sur vous contenant : l'indication, la posologie : dose et rythme des prises, les derniers résultats des prise de sang
- En cas d'hémorragie : prévenir immédiatement le médecin
- Signes cliniques devant vous alerter : saignements des gencives, du nez ou œil rouge, sang dans les urines, hématomes, crachats sanglants, fatigue inhabituelle, essoufflement anormal, pâleur inhabituelle, mal de tête prolongé, malaise inexplicé, troubles gastro-intestinaux.

3.2.2.2 Pour le médecin traitant

- Posologies habituelles :
 - Prophylaxie dans la FA :
 - Dabigatran : 150 mg 1 cp 2 prises/j
 - Rivaroxaban : 20 mg 1 fois/j
 - Prophylaxie en chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou :
 - Dabigatran : 110 mg 2 cp 1 prise/j
 - Rivaroxaban : 10 mg 1 fois/j
 - Traitement de la thrombose veineuse profonde :
 - Rivaroxaban : 15 mg 2 cp 1 prise/j pendant 21 jours et 20 mg 1 fois/j à partir de j22
- Surveillance : fonction rénale au moins 1 fois par an. Plus étroite si : âge > 75 ans, poids < 60 kg ou clairance de la créatinine initiale comprise entre 30 et 60 mL/min (tous les 6 mois) ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments
- Absence de mesure de la coagulation en routine. Les AOD perturbent les résultats des tests usuels de la coagulation : INR, TP, TCA qui ne sont pas utilisables
- Si votre patient a oublié son traitement, il doit rattraper sa dose pour :
 - Un médicament en 2 prises/j :
 - Jusqu'à 6h après l'oubli
 - Un médicament en 1 prise/j :
 - Jusqu'à 12h après l'oubli
 - En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée
- Attention aux interactions médicamenteuses : antifongiques azolés, millepertuis, AINS, aspirine, antiagrégants plaquettaires. Consultez le VIDAL avant toute association de nouvelle thérapeutique
- Facteurs de risque de saignement : âge > 75 ans, poids < 60 kg, insuffisance rénale avec clairance de la créatinine < 30 mL/mn
- À chaque consultation, rappeler au patient l'importance de l'observance du traitement et des risques hémorragiques. Remettre au patient une fiche de suivi de l'AOD prescrit.
- En cas de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital :
 - Arrêter le traitement anticoagulant
 - Mettre en place les mesures locales d'hémostases accessibles
 - Orienter rapidement le patient pour une prise en charge spécialisée

3.2.2.3 Pour le cardiologue

- Posologies habituelles :
 - Prophylaxie dans la FA non valvulaire :
 - Dabigatran : 150 mg 1 cp 2 prises/j
 - Rivaroxaban : 20 mg 1 fois/j
 - Prophylaxie en chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou :
 - Dabigatran : 110 mg 2 cp 1 prise/j
 - Rivaroxaban : 10 mg 1 fois/j
 - Traitement de la thrombose veineuse profonde :
 - Rivaroxaban : 15 mg 2 cp 1 prise/j pendant 21 jours et 20 mg 1 fois/j à partir de j22
- Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement d'un patient stabilisé sous AVK
- Les facteurs de risque de surdosage et d'accident hémorragique sont notamment :
 - sujet âgé (> 75 ans),
 - insuffisance rénale,
 - faible poids corporel,
 - certaines comorbidités associées à un risque hémorragique élevé,
 - certaines interactions médicamenteuses.
- Contre-indications :
 - Saignements, troubles de l'hémostase,
 - Atteintes hépatiques associées à une coagulopathie
 - Insuffisance rénale avec clairance < 30 mL/min sous Dabigatran et < 15 mL/min sous Rivaroxaban
 - Grossesse, allaitement
- Interactions médicamenteuses : agents antiplaquettaires, antifongiques azolés, anticonvulsivants inducteurs, antibactériens (rifampicine, clarithromycine), plantes : millepertuis, inhibiteurs de protéases : ritonavir, AINS, aspirine
- Information du patient : posologie : dose et rythme des prises, effets indésirables potentiels, risques d'interactions médicamenteuses, signes évocateurs d'un saignement, conduite à tenir en cas d'accident hémorragique, conduite à tenir en cas d'oubli de prise, nécessité de signaler à tout professionnel de santé la prise de traitement anticoagulant
- Conseiller de porter une carte signalant le type d'anticoagulant en cours, une adresse et un numéro à contacter en cas d'urgence
- En cas de saignement majeur :
 - Arrêter le traitement anticoagulant
 - Orienter le patient vers un centre spécialisé

CONCLUSION

Les Anticoagulants Oraux Directs s'intègrent progressivement et constituent désormais une alternative réelle aux anti-vitamines K dans la pratique quotidienne de la prise en charge de la maladie thromboembolique, que ce soit dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral avec la fibrillation auriculaire ou dans la prévention de la thrombose veineuse et le traitement de celle-ci. Les conséquences en termes d'accidents hémorragiques sont une réalité et les structures d'urgence constituent le premier recours, quel que soit l'heure de survenue de l'accident ou sa gravité potentielle et il n'existe pas encore de recommandations formalisées d'experts mais seulement des propositions de prise en charge formulées par le Groupe d'Intérêt d'Hémostase en Per-opératoire. Pour confronter ces propositions à la réalité quotidienne des Urgences, nous avons donc fait un état des lieux et une analyse des pratiques de la prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD dans une structure d'urgence, à gros volume de passages.

A Libourne, nous avons recensé en 2013 sur plus de 18.000 passages en 4 mois, 169 cas d'accidents hémorragiques sous antiagrégants ou anticoagulants dont 17 patients ayant présenté une hémorragie sous AOD pour lesquels la prise en charge n'est absolument pas standardisée, justifiant la proposition d'un protocole dont l'objectif vise à homogénéiser les pratiques et à améliorer la prise en charge des accidents hémorragiques potentiellement graves sous AOD. En effet, sur un échantillon de 17 patients, les accidents hémorragiques représentent un coût énorme en terme de morbidité avec un décès, 120 jours d'hospitalisation avec une durée moyenne de séjour (DMS) à 7 jours et 8 poches de transfusions sanguines.

Dans le même sens, en analysant les pratiques, certaines indications semblent peu conformes aux AMM et il existe une insuffisance d'information du patient, nous avons donc jugé utile de proposer des fiches réflexes à destination du patient sur un objectif d'éducation thérapeutique, pour le médecin traitant dont le rôle de coordination dans la prévention et la surveillance est essentiel, puis pour le cardiologue souvent prescripteur avec le souci permanent de respecter les indications pour mieux prévenir et anticiper ces accidents hémorragiques.

Notre travail s'intègre enfin dans une démarche d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour les Urgences de Libourne car nous proposons d'étudier de manière prospective l'impact, en termes de morbidité, de notre protocole dans la prise en charge des hémorragies sous AOD aux urgences de Libourne dans le cadre du futur mémoire, clôturant notre DESC de Médecine d'urgence.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Maladies cardio-vasculaires [Internet]. WHO. [cité 25 août 2014]. Disponible sur :
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>
2. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 15 avr 2000;320(7241):1036. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27343/>
3. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. mai 2000;83(5):657-660. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823257>
4. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Reyes NL, Hooper WC, Atrash HK. Correlates of In-Hospital Deaths among Hospitalizations with Pulmonary Embolism: Findings from the 2001-2008 National Hospital Discharge Survey. *PLoS One* [Internet]. 6 juill 2012 [cité 26 août 2014];7(7). Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391195/>
5. Yusuf SW, Daher IN. Thrombolytics for PE and right ventricular dysfunction. *The Lancet*. août 2008;372(9637):447. Disponible sur :
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2808%2961193-9/fulltext>
6. Lacut K, Le Gal G, Mottier D. Primary prevention of venous thromboembolism in elderly medical patients. *Clin Interv Aging*. sept 2008;3(3):399-411. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682373/>
7. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23 suppl 1):I-9-I-16. Disponible sur :
http://circ.ahajournals.org/content/107/23_suppl_1/I-9.long
8. Ye Y, Li Y, Chen J, Zheng G, Ma X, Peng X, et al. [The diagnostic values of Wells score and modified Geneva score for pretesting acute pulmonary embolism: a prospective study]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. août 2012;51(8):626-629. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158862>
9. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*. sept 2000;21(17):1440-1449. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10952836>
10. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France, juin 2009. Disponible sur :
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf
11. PRÉVALENCE DE L'ARTÉRIOPATHIE OBLITÉRANTE DES MEMBRES INFÉRIEURS (AOMI) PAR LA MESURE DE L'INDEX DE PRESSION SYSTOLIQUE (IPS) DANS UNE POPULATION DE PATIENTS À HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE CONSULTANT EN MÉDECINE GÉNÉRALE : L'ÉTUDE IPSILON. [Internet]. EM-Consulte. [cité 26 août 2014]. Disponible sur :
<http://www.em-consulte.com/es/article/125440/article/prevalence-de-l-arteriopathie-obliteratedesmemb>

12. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/beh/2011/22/beh_22_2011.pdf
13. Les chiffres clés de l'AVC, octobre 2013. Disponible sur :
<http://www.sante.gouv.fr/les-chiffres-cles-de-l-avc.html>
14. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations*. The Lancet. oct 1999;354(9188):1457-1463. Disponible sur :
<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2899%2904407-4/abstract>
15. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death The Framingham Heart Study. Circulation. 9 août 1998;98(10):946-952. Disponible sur :
<http://circ.ahajournals.org/content/98/10/946.short>
16. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. Circulation. 10 juill 1997;96(7):2455-2461. Disponible sur :
<http://circ.ahajournals.org/content/96/7/2455.full>
17. Fibrillation atriale et risque thromboembolique. Prise en charge, place des nouveaux anticoagulants. Disponible sur :
http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/MG_2012_887_624.pdf
18. Saliba W, Rennert G. CHA2DS2-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation. Am J Med. janv 2014;127(1):45-52. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384101>
19. Bon usage des agents antiplaquettaires, recommandations ANSM et HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf
20. Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance, ANSM, juillet 2012. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/var/ansmsite/storage/original/application/901e9c291a545dff52c0b41365c0d6e2.pdf>
21. Bon usage des médicaments antivitamin K (AVK), ANSM, juillet 2012. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
22. Prévenir les effets indésirables des médicaments chez les personnes âgées, ANSM, juillet 2005. Disponible sur :
<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Prevenir-les-effets-indesirables-des-medicaments-chez-les-personnes-agees>
23. Sawicka-Powierza J, Rogowska-Szadkowska D, Oltarzewska AM, Chlabicz S. [Factors influencing activity of oral anticoagulants. Interactions with drugs and food]. Pol Merkur Lekarski. mai 2008;24(143):458-462. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18634396>
24. Schéma commun antivitamin K, ANSM, juillet 2008. Disponible sur :
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbeceb448.pdf
25. Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamin K, HAS, octobre 2008. Disponible sur :

- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf
26. Antivitamine K : attention aux interactions avec des aliments et des médicaments, Revue Prescrire 2013 ; 33 (353) : 193-194. Disponible sur :
<http://www.prescrire.org/fr/3/31/48461/0/NewsDetails.aspx>
27. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. New England Journal of Medicine. 13 mars 2013;368(14):1272-1274. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1302834>
28. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance, avril 2014. Disponible sur :
ansm.sante.fr/content/.../2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
29. Actes et prestations – Affection de longue durée. Fibrillation atriale. HAS, février 2014. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf
30. Prise en charge de la fibrillation auriculaire : recommandations ESC 2010 et 2012. Disponible sur :
<http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandations/recommandations-2012-ESC-FA.pdf>
31. Commission de la transparence. Pradaxa. HAS. Février 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf
32. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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. nov 2010;138(5):1093-1100. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20299623>
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 17 sept 2009;361(12):1139-1151. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0905561>
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. New England Journal of Medicine. 3 nov 2010;363(19):1875-1876. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1007378>
35. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations HAS et GEHT, avril 2008. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_recommandations_v2.pdf
36. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les médicaments anti-vitamines K (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. Saint-Denis : Afssaps ; 2004.
www.has-sante.fr/portail/.../rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf

37. Guide de bon usage de l'utilisation des héparines et des AVK, octobre 2009. Disponible sur :
<http://www.urgences-serveur.fr/guide-du-bon-usage-de-l,1603.html>
38. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res.* 2008;122 Suppl 2:S19-22. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18549908>
39. Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res.* 2007;119(5):643-651. Disponible sur :
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16842841>
40. Prise en charge d'un patient traité par dabigatran ou rivaroxaban, au long cours présentant une hémorragie ou nécessitant une chirurgie urgente. Gilles Pernod et Pierre Albaladejo pour le GIHP, novembre 2012. Disponible sur :
http://urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15_gestion-anticoagulants/09-nouveaux-anticoagulants-et-chirurgie-urgente.pdf
41. Curvers J, Kerkhof D van de, Stroobants AK, Dool E-J van den, Scharnhorst V. Measuring Direct Thrombin Inhibitors with Routine and Dedicated Coagulation Assays Which Assay Is Helpful? *AJCP.* 10 janv 2012;138(4):551-558. Disponible sur :
<http://ajcp.ascpjournals.org/content/138/4/551.long>
42. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 1 janv 2011;9(1):133-139. Disponible sur :
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2010.04098.x/full>
43. La fibrillation auriculaire chez l'adulte : le choix de l'anticoagulothérapie. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux, Québec. Disponible sur :
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradaxa_FINAL_2012_05_FR.pdf
44. Citadoc, 23^{ème} journée médicale, novembre 2012. Disponible sur :
<http://www.chrcitadelle.be/servlet/Repository/citadoc-jm2012.pdf?ID=1822>
45. La iatrogénie comme motif d'admission dans une Structure d'urgence en 2010. Disponible sur :
http://www.sfm.u.org/Urgences/urgences2011/donnees/communications/resume/resume_318.htm
46. Beveridge R, Clark B, Janes L, et al. Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale: implementation guidelines. *CJEM* 1999;1(suppl):S2-28. Disponible sur :
<http://cjem-online.ca/v10/n2/p136>
47. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60
<http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=2213>
48. Manesh R. Patel, Kenneth W. Mahaffey, Jyotsna Garg, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891. Disponible sur :
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1009638#t=abstract>
49. Etude CNAM sur les NACO. Septembre 2013.
ansm.sante.fr/content/download/.../DP-Etude-Cnam-NACO-2013.pdf

50. Felix Schiele, Joanne van Ryn, Keith Canada, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. May 2, 2013; Blood: 121 (18). Disponible sur :
<http://www.bloodjournal.org/content/121/18/3554.long?sso-checked=true>
51. XARELTO® to be Studied with Factor Xa Inhibitor Antidote. Bayer HealthCare Press Release. February 5, 2013. Disponible sur :
<http://www.investor.jnj.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=737886>
52. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) – Communiqué. 27/11/2013
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique>
53. Le plan d'actions de l'ANSM sur les NACO en 2013-2014. Disponible sur :
ansm.sante.fr/content/.../Plan-ActionNACO2013-2014juillet+2014.pdf

Exemplaire de la grille de relevé :

A	B	C	D	E	F
N° identification	1	2	3	4	5
Sexe :					
Masculin	1	0	0	1	1
Féminin	0	1	1	0	0
Age (années) :	76	82	80	67	85
Antécédents :	Fibrillation auriculaire DT2 Stenting coronaire Dyslipidémie AVC ischémique	Fibrillation auriculaire Valve mécanique mitrale AVC ischémique	AVC ischémique Fibrillation auriculaire	SCA antérieur HTA Néoplasie prostate OAP	AOMI Pontages SAOS
Traitements :	Kardégic alprazolam Mirtazapine Crestor Bisoprolol Oméprazole	Digoxine Kardégic Temerit Coumadine Lasilix	Pradaxa Flécaïne Tahor Kenzen	Brilique Kardégic Aldactone Aprovel Bisoce Lasilix Procoralan Tahor Zolpidem Hexaquine	Préviscan Kardégic Lasilix Cordarone Triatec Cardensiel
Anticoagulant :	0	1	1	0	1
COUMADINE	0	1	0	0	0
PREVISCAN	0	0	0	0	1
SINTROM	0	0	0	0	0
PRADAXA	0	0	1	0	0
XARELTO	0	0	0	0	0
ARIXTRA	0	0	0	0	0
INNOHEP	0	0	0	0	0
CALCIPARINE	0	0	0	0	0
Antiagrégant :	1	0	0	1	1
KARDEGIC	1	0	0	1	1
PLAVIX	0	0	0	0	0
PRAVADUAL	0	0	0	0	0
BRILIQUE	0	0	0	1	0
DUOPLAVIN	0	0	0	0	0
Indication :					
Fibrillation auriculaire	1	1	1	0	0
TVP/EP	0	0	0	0	0
Valve mécanique	0	1	0	0	0
Autre	0	0	0	1	1
INR actuel :		4,84			2,09
anti Xa (Xarelto) :					
TCA :			rapport TCA : 1,39		
TT (Pradaxa) :			non fait / TP = 81		
Fonction rénale (MDRD mL/min) :			65 créat		
Accident hemo mini	0	1	1	0	1
Accident hemo grave	1	0	0	1	0
Digestive	0	0	0	0	0
Epistaxis	0	0	0	0	0
Hémoptysie	0	0	0	0	0
Hématurie	0	0	0	0	0
Cérébrale	1	0	0	1	0
Hématome des parties molles	0	0	1	0	0
Intrapéritonéal/thorax	0	0	0	0	0
Autre	0	1	0	0	1
Hémoglobine (g/dL)	11	8,4	10,4	12,6	12,4
Nombre de culots globulaires transfusés :	0	6	0	0	0
Durée hospitalisation (jours)	12	28	6	1	0
Antagonisation :	0	0	0	0	0
vitamine K	0	0	0	0	0
Kaskadil	0	0	0	0	0
Kanokad	0	0	0	0	0
Plaquettes	0	0	0	0	0
Geste chirurgical / Méchage	0	0	0	0	0

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment où je deviens membre de la profession médicale, je m'engage à œuvrer de mon mieux pour une médecine de qualité, au service des personnes et de la société.

J'exercerai la médecine avec conscience et application.

Au service de mes patients, je favoriserai leur santé et soulagerai leurs souffrances.

J'informerai correctement les personnes qui font appel à mes soins.

Je garderai les secrets appris du fait de la pratique de ma profession et les confidences faites par mes patients, même après leur mort.

Je tiendrai mes professeurs et tous ceux qui m'ont formée en haute estime pour ce qu'ils m'ont appris.

J'actualiserai mes connaissances, ne dépasserai pas les limites de mes compétences et je contribuerai autant que possible au progrès de la médecine.

J'utiliserai de manière responsable les moyens que la société met à disposition et j'œuvrerai pour des soins de santé accessibles à tous.

J'entretiendrai des rapports collégiaux avec mes confrères. Je serai respectueuse envers mes collaborateurs.

Je veillerai à ce que des convictions politiques ou philosophiques, des considérations de classe sociale, de race, d'ethnie, de nation, de langue, de genre, de préférence sexuelle, d'âge, de maladie ou de handicap n'influencent pas mon attitude envers mes patients.

Je respecterai la vie et la dignité humaine.

Même sous la pression, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales pour des pratiques contraires à la dignité humaine.

Je fais ces promesses solennellement, librement et sur l'honneur.

Gestion des accidents hémorragiques sous Anticoagulants Oraux Directs dans une structure d'urgence en 2013.

Etude observationnelle rétrospective transversale et analyse des pratiques aux Urgences de Libourne et Sainte Foy la Grande du 01/09/2013 au 31/12/ 2013

Résumé de la Thèse :

La pathologie thromboembolique est fréquente avec une morbi-mortalité importante. Elle implique le recours aux traitements anticoagulants à l'origine d'accidents hémorragiques, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les Anticoagulants Oraux Directs (AOD) sont de nouvelles thérapeutiques, en alternative aux Anti-vitamines K, pour lesquelles l'efficacité n'implique plus un monitoring biologique, mais par contre il n'existe pas encore d'antidotes ou de recommandations validées concernant la prise en charge des hémorragies iatrogènes. Nous avons souhaité évaluer comment cette prise en charge était gérée dans une structure d'urgence.

Notre étude s'inscrit dans l'analyse des pratiques de la prise en charge des hémorragies sous AOD aux urgences de Libourne du 01/09/13 au 31/12/13. 169 patients sur 14.378 inclusions ont présenté une hémorragie iatrogène dont 95 patients sous antiagrégants plaquetaires, 75 patients sous anti-vitamines K, 3 patients sous héparines injectables et 17 patients sous AOD. Le terrain (âge, antécédents, traitements associés), la biologie (NFS, plaquettes, hémostase, fonctions rénale et hépatique), la mise en place des mesures hémostatiques (réversions, transfusions), la durée d'hospitalisation et le devenir ont servi de base à notre évaluation.

14 patients sur les 17 sous AOD ont bénéficié de transfusion sanguine. Les prises en charge ont été pour l'essentiel hétérogènes, en fonction de l'expertise de l'équipe présente et non conforme aux propositions du Groupe d'Intérêt d'Hémostase en Péri-opératoire (GIHP).

Afin d'uniformiser les pratiques, nous avons proposé à la fin de notre travail un protocole de service pour la gestion d'événement hémorragique sous AOD, en concertation avec d'autres spécialités de l'hôpital, des fiches réflexes pour le cardiologue, le médecin généraliste et le patient.

Mots clés : thromboses – anticoagulants – hémorragies – protocoles

Abstract of thesis :

The thromboembolic disease is common with a significant morbidity and mortality. It involves the use of anticoagulant treatment of hemorrhagic accidents, which can be life-threatening. The direct oral Anticoagulants (AOD) are new therapeutic, as an alternative to the Anti-vitamines K, for which effectiveness involves more biological monitoring, but however there is no even antidotes or recommendations concerning support for iatrogenic bleeding. We wanted to evaluate how this support was handled in an emergency structure.

Our study is part of the analysis of the practices of the support of the AOD bleeding emergencies of Libourne from 13-09-01 31/12/13. 169 patients on 14.378 inclusions presented iatrogenic hemorrhage which 95 patients on antiplatelet agents, anti-vitamines K 75 patients, 3 patients receiving injectable heparins and 17 patients on AOD. The ground (age, background, treatment related), biology (NFS, platelets, hemostasis, functions kidney and liver), setting up Hemostatic measures (reversions, transfusions), duration of hospitalization and the future served basis for our assessment.

14 patients on 17 under ODA received blood transfusion. The supports have been mostly heterogeneous, depending on the expertise of the team present and not in accordance with the proposals of the Group of interest of hemostasis in Peri-operatoire (GIHP).

In order to standardize the practices, we proposed at the end of our study a service protocol for management of hemorrhagic event under ODA, in consultation with other specialties of the hospital, reflex sheets for the cardiologist, the practitioner and the patient.

Key words: thrombosis - anticoagulants - bleeding - protocols

Juliane BOSC