HAL
open science

Étude des facteurs expliquant la survenue d'un événement hémorragique chez des patients âgés sous anticoagulants (AVK ou AOD)

Romain Bolis

To cite this version:

Romain Bolis. Étude des facteurs expliquant la survenue d'un événement hémorragique chez des patients âgés sous anticoagulants (AVK ou AOD). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02317542

HAL Id: dumas-02317542

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02317542v1

Submitted on 3 Dec 2019

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.

UFR SANTE UNIVERSITE DE ROUEN

ANNEE 2018 N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Romain BOLIS

né le 14 Janvier 1989 à Drancy

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19 SEPTEMBRE 2019

Etude des facteurs expliquant la survenue d'un événement hémorragique chez des patients âgés sous anticoagulants (AVK ou AOD)

Président du jury : Monsieur le Professeur J. DOUCET

Membres du jury : Monsieur le Docteur M. SCHUERS

Monsieur le Professeur LM JOLY

Madame le Docteur E. FAGOT GRIFFIN (directrice de thèse)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne

Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale

Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie

Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

INTRODUCTION **18**

I. Les AVK 19

a. Mécanisme d'action des anti-vitamines K 19

b. Contre-indications et interactions des anti-vitamines K. 20

c. Définition et prise en charge des accidents hémorragiques sous anti vitamines K 21

II. Les Anticoagulants Oraux Directs 23

a. Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs 25

b. Pharmacocinétique 26

c. Fonction rénale et anticoagulants oraux directs 27

d. Interactions médicamenteuses 27

1. Glycoprotéine P 28

2. CYP3A4 28

e. Indications thérapeutiques des anticoagulants oraux directs 30

1. Prévention primaire en chirurgie orthopédique programmée 30

2. Prévention de l'accident vasculaire cérébral et des embolies systémiques dans la fibrillation atriale 30

3. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse 32

4. Prévention secondaire 33

f. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés 34

g. Prévalence des évènements hémorragiques AVK vs AOD 35

III. Réversion des AOD 36

a. Stratégies non spécifiques 36

1. Hémodialyse 36

2. Charbon actif 37

3. Agents pro-hémostatiques 37

4. Facteur VIIa 37

5. Concentré de complexe prothrombinique 37

6. Concentré de complexe prothrombinique activé 38

7. Plasma frais congelé 39

8. FXaI16L 39

9. FX(a)-C 40

10. SuperFVa 41

11. Agents anti-fibrinolytiques 41

12. Aripazine 42

b. Stratégies spécifiques 43
1. Idarucizumab 43
2. Andexanet-α 46
3. γ-thrombine S195A 47
4. GDFXa-α2M 48
MATERIEL ET METHODES 49
RESULTATS 52
I. Résultats groupe 0 avec événements hémorragiques 52
II. Résultats du groupe 1 sans événement hémorragique 55
III. Analyse uni variée 59
DISCUSSION 62
CONCLUSION 71
BIBLIOGRAPHIE 72
RESUME 79

Liste des abréviations

AEG	Affaiblissement de l'état général
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident ischémique transitoire
ALAT	Alanine aminotransférases
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
AOD	Anticoagulants oraux directs
ARAII	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT	Aspartate aminotransférase
AT	Anti thrombine
ATCD	Antécédant
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVK	Anti vitamine K
BAP	Peptidases circulantes en 1,4-bis (3-aminopropyl)-pipérazine
CCP	Complexes prothrombiniques non activés
CG	Culot globulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-EPI	Chronic kidney disease-epidemiology collaboration
ClCr	Clairance de la créatinimie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPPa	Complexes prothrombiniques activés
CRP	Protéine C réactive
CYP3A4	Cytochrome P450-3A4
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DM	Données manquantes
EP	Embolie pulmonaire
ES	Embolie systémique
ETEV	Evénements thromboemboliques veineux
FANV	Fibrilation auriculaire non valvulaire
FA	Fibrillation atriale
FDA	Food and Drug Administration
FII	Facteur 2
FIX	Facteur 9
FVII	Facteur 7
FX	Facteur 10
Fxa	Facteur 10 a
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GIHP	Groupe d'intérêt en hémostase periopératoire
HBPM	Heparine de bas poids moléculaire
HNF	Heparine non fractionné
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INR	Index normalized ratio

IPP	Inhibiteur de la pompe a proton
IRC	Insuffisance rénale chronique
IV	Intra veineux
LTS	Lésion traumatique superficielle
MIS	Memory impairment screen
MMSE	Mini-mental state examination
MTEV	Maladie Thrombo embolique veineuse
ORL	Otorhinolaryngologie
PAL	Phosphatases alcalines
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle systolique
PD	Pharmacodynamie
PEC	Prise en charge
PFC	Plasma frais congelé
Pgp	Glycoprotéine P
PK	Pharmacocinétique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PPSB	Complexe prothrombique humain
RCP	Résumé des caractéristiques pharmacologiques
TAT	Complexes thrombine-antithrombine
TFPI	Inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire
TP	Taux de prothrombine
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène
TTR	Time in therapeutic range
TVP	Thrombose veineuse profonde
VNI	Ventilation Non Invasive

Introduction

Jusqu'en 2008, les médicaments anticoagulants oraux n'appartenaient qu'à la classe pharmacologique des antagonistes de la vitamine K (AVK), prescrits le plus souvent en relais de l'héparine non fractionnée (HNF), des dérivés hépariniques de bas poids moléculaire (HBPM) ou du Fondaparinux (pentasaccharide de synthèse).

Les HNF et HBPM, de même que le Fondaparinux, sont des anticoagulants indirects augmentant l'affinité de l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique de la coagulation, pour le FXa et/ou la thrombine.

L'arrivée sur le marché pharmaceutique, à partir de 2008, des anticoagulants oraux directs (AOD) a été motivée par le souhait de disposer de médicaments à efficacité au moins équivalente aux traitements standards (AVK et dérivés hépariniques), mais avec une meilleure sécurité d'emploi et une plus grande facilité d'utilisation (1).

Leur avènement signe un progrès thérapeutique significatif dans le traitement et la prévention de la thrombose (1). Ces molécules remplacent dorénavant le traitement anticoagulant standard comprenant l'héparine, non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM), relayée par les anti vitamines K (AVK), dans de nombreuses indications de prophylaxie ou de traitement curatif de la maladie thromboembolique (2). Le profil des AOD se rapproche de celui de l'anticoagulant dit idéal.

Parallèlement, la population vieillissante dans les pays occidentaux, associé à l'augmentation des pathologies cardiovasculaires, a entraîné une augmentation de l'usage des anticoagulants au sein de la population.

Cette augmentation de prescription des AOD touche donc de plus en plus la population gériatrique, qui est plus fragile et polypathologique, nécessitant plus d'attention vis-à-vis du risque hémorragique.

De plus, l'absence d'antidote spécifique devait, selon certains, limiter l'utilisation des AOD.

Avec le recul, il semble qu'il y ait finalement moins d'accidents hémorragiques qu'avec les AVK mais nous souhaitions évaluer cette impression, en réalisant un état des lieux de ces différentes lignes thérapeutiques, et en menant une étude sur les facteurs de survenues des complications hémorragiques dans cette population gériatrique, soumise aux AVK et aux AOD, aux urgences du CHU de Rouen.

I. Les AVK

a. Mécanisme d'action des anti-vitamines K

Les anti vitamines K (AVK) sont des anticoagulants actifs par voie orale (Tableau 1). Les AVK inhibent la vitamine K époxyde réductase impliquée dans le cycle de régénération de la forme réduite de la vitamine K, indispensable à la maturation post-traductionnelle hépatique des facteurs (F) vitamine K-dépendants : procoagulants (FII ou prothrombine, FVII ou proconvertine, FIX ou anti-hémophilique B et FX), mais également des protéines C et S. Les AVK n'ont pas d'action sur les facteurs circulants déjà synthétisés qui persistent dans le plasma, un temps variable en fonction de leur demi-vie (6 à 72 h).

En conséquence, l'effet anticoagulant des AVK est retardé (délai minimum de 48 à 72 h) et persiste également 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement. Le plateau d'équilibre est observé après 5 demi-vies.

Tableau 1 : Liste des AVK en France

AVK		Nom commercial	Liaison protéique	Demi-vie plasmatique	Durée d'action
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan® 20 mg	95 %	30 h	48 h
Dérivés coumariniques	Acénocou-marol	Sintrom® 4 mg Mini-Sintrom® 1mg	97 %	8-9 h	24 h
Dérivés coumariniques	Warfarine	Coumadine® 2 et 5 mg	97 %	35-45 h	96-120 h

La forte liaison protéique des AVK (95 %) laisse une forme active circulante de l'ordre de 3%. Toute action médicamenteuse qui fait varier de 1 à 2% la liaison protéique fait varier la forme libre de 50 à 100 %, d'où l'importance du risque hémorragique.

L'effet anticoagulant des AVK est neutralisé, en cas de surdosage, par administration de vitamine K1 per os ou en IV et par du concentré de complexe prothrombinique (CCP) en cas d'hémorragie grave associée.

L'efficacité du CCP est évaluée par mesure de l'INR (index normalized ratio) 30 min après son administration et pour la vitamine K, l'évaluation se fait au moins 6 h après.

b. Contre-indications et interactions des anti-vitamines K.

Les AVK sont des médicaments potentiellement dangereux (2 % d'accidents graves par année de traitement). Il faut donc mettre en parallèle ce risque avec les bénéfices escomptés. Une mauvaise compliance, un état psychique déficient, des chutes fréquentes peuvent ainsi devenir des contre-indications.

Les AVK traversent la barrière placentaire et sont donc contre-indiqués au cours de la grossesse. Ils passent dans le lait maternel sous forme active ou inactive en très faible quantité et sont contre-indiqués au cours de l'allaitement en France.

Rappel des contre-indications à la mise en place ou la poursuite d'un traitement par Anti vitamine K.

- **Absolues :**
  - Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de l'indanedione, ou à l'un des excipients.
  - Insuffisance hépatique sévère.
  - Acide acétylsalicylique à forte dose, le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal, la phénylbutazone par voie générale et le millepertuis (plante utilisée en phytothérapie). (Tableau 2)
  - Grossesse et Allaitement.
  - Hypersensibilité ou intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

- **Relatives en fonction du risque hémorragique (défini par le rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation) :**
  - Les situations à risque sont en particulier les suivantes :
    - Lésion organique susceptible de saigner;
    - Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale ;
    - Ulcère gastroduodénal récent ou en évolution ;
    - Varices œsophagiennes ;
  - Hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mm Hg) ;
  - Accident vasculaire cérébral (excepté en cas d'embolie systémique).
  - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
  - Acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique par voie générale, AINS par voie générale, chloramphénicol, Diflunisal (Tableau 2).

Tableau 2 : AVK et Interactions médicamenteuses

	Potentialisation de l'effet des AVK	Diminution de l'effet des AVK
Absorption digestive	Ralentisseurs de transit	Antiacides, charbon activé, cholestyramine, laxatifs
Liaison protéine-AVK	Diminution liaison : AINS, les salicylés, les sulfamides, fibrates, Diflurex®, Daktarin®, Nizoral®, statines.	
Catabolisme hépatique des AVK	Diminution : cimétidine, allopurinol, chloramphénicol, Daktarin®,Nizoral®, Flagyl®, disulfirame	Augmentation : barbituriques, carbamazépine, méprobamate, phénytoïne, rifampicine, griséofulvine
Synthèse des facteurs K dépendants	Diminution : amiodarone, quinidine, quinine, AINS	Augmentation : œstrogènes, corticoïdes
Vitamine K	Diminution synthèse intestinale, les antibiotiques.	Vitamine K per os et alimentaire Vitamine K injectable

c. <u>Définition et prise en charge des accidents hémorragiques sous anti vitamines K</u>

La définition d'un événement hémorragique et la prise en charge d'une hémorragie grave ont été étudiées, et des directives de prise en charge ont été définies depuis 2008 (Tableau 3).

Une hémorragie grave sous AVK est 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 transfusions globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne et intraspinale ; hémorragie intraoculaire et rétro orbitaire, hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde.
- Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aigue
- Hémarthrose

Tableau 3 : AVK et prise en charge hémorragique-Mesures correctrices HAS

INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible >=3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)
INR < 4	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K	-
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise Pas d'apport de vitamine K	Pas de saut de prise Pas d'apport de vitamine K
6 ≤ INR < 10	Arrêt du traitement Prise de 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	Saut d'une prise Avis spécialisé recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale.
INR ≥ 10	Arrêt du traitement Prise de 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)	Avis spécialisé sans délai Ou une Hospitalisation est recommandé

II. Les Anticoagulants Oraux Directs

Les AOD sont des inhibiteurs directs, réversibles, compétitifs et sélectifs soit du FXa, libre ou lié au complexe prothrombinase, dénommés les xabans, soit de la thrombine, libre ou liée au réseau de fibrine ou à la thrombomoduline, dénommés les gatrans.

Le profil des AOD se rapproche de celui de l'anticoagulant dit idéal : administration per os, obtention rapide de l'effet anticoagulant, faible variabilité des effets intra- ou interindividuels, demi-vie d'environ 12 h pour toutes les molécules compatibles avec une administration en mono prise (rivaroxaban et edoxaban) et une clairance acceptable en cas de surdosage. Compte tenu de la régularité de leur effet anticoagulant, qui peut être déduit de la dose ingérée, la surveillance d'une hémostase n'est pas recommandée en pratique.

En clinique, les AOD sont au moins aussi efficaces que le traitement anticoagulant standard (3). Les études en population générale et chez les patients fragiles montrent une meilleure sécurité d'utilisation, les AOD diminuant la fréquence des hémorragies les plus graves (4).

L'estimation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft est un préalable indispensable à l'utilisation des AOD, ce qui est le cas dans divers essais cliniques de phase III. Ils sont prescrits à dose fixe avec une (pour le Rivaroxaban) ou deux (pour l'Apixaban et le Dabigatran) prises par jour. Ils présentent un délai d'action court, de 1 à 4 h, des demi-vies comprises entre 6 et 12 h et des concentrations plasmatiques maximales et minimales variables d'une molécule à l'autre. Le dabigatran est éliminé principalement par voie rénale (≈ 80 %), quant aux xabans, ils sont éliminés par voies rénales et fécales.

Toute diminution de la clairance rénale peut par conséquent entraîner une accumulation et donc majorer le risque hémorragique.

Mais les critères d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sont souvent basés sur des formules différentes. Chez les patients insuffisants rénaux ou dans d'autres situations de fragilité, les mentions légales figurant dans le Vidal ne sont pas strictement superposables aux résultats des essais cliniques, ce qui peut être une source de confusion (5).

L'absence d'antidote spécifique devait, selon certains, limiter l'utilisation des AOD. Cette réserve n'est dorénavant plus de mise, la pratique ayant démontré que des stratégies basées sur des moyens simples (arrêt temporaire, diminution des dosages) permettaient de juguler nombre de situations d'hémorragie (6).

La mise sur le marché d'un anticorps monoclonal antagonisant les effets du dabigatran, et l'arrivée prochaine d'un antidote spécifique des médicaments anti-Xa, apporteront une réponse spécifique aux situations de surdosage.

Les AOD (Tableau 4) présentent par ailleurs des pharmacodynamies différentes qui varient en fonction des tests et réactifs utilisés. Le rivaroxaban affecte surtout le temps

de Quick, alors que le dabigatran affecte plus significativement le temps de céphaline activée. Quant à l'apixaban, il interfère peu ou pas avec les tests de routine de la coagulation (1).

Tableau 4 : AOD présents sur le marché français

Composition DCI & Nom Commercial	Nom Commerciaux	CLASSE	DOSAGES
APIXABAN	Eliquis®	Anti-Xa	2.5mg ou 5mg
EDOXABAN	Lixiana®	Anti-Xa	15mg ou 30mg ou 60mg
RIVAROXABAN	Xarelto®	Anti-Xa	10mg ou 15mg ou 20mg
DABIGATRAN ETEXILATE	Pradaxa®	Anti-II	75mg ou 110mg ou 150mg

a. Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs

Le facteur Xa se trouve au point de rencontre entre les voies intrinsèque et extrinsèque de la cascade de la coagulation sanguine, induisant la formation de thrombine et le développement du thrombus. La thrombine permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la coagulation, et son inhibition empêche la formation de caillot.

Trois AOD sont des inhibiteurs oraux, réversibles, directs et sélectifs du site actif du facteur Xa (anti-Xa) : l'apixaban (Eliquis®), l'edoxaban (Lixiana®) et le rivaroxaban (Xarelto®).

Le dabigatran (Pradaxa®) est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine (anti-II). Seul de sa classe, le dabigatran inhibe la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

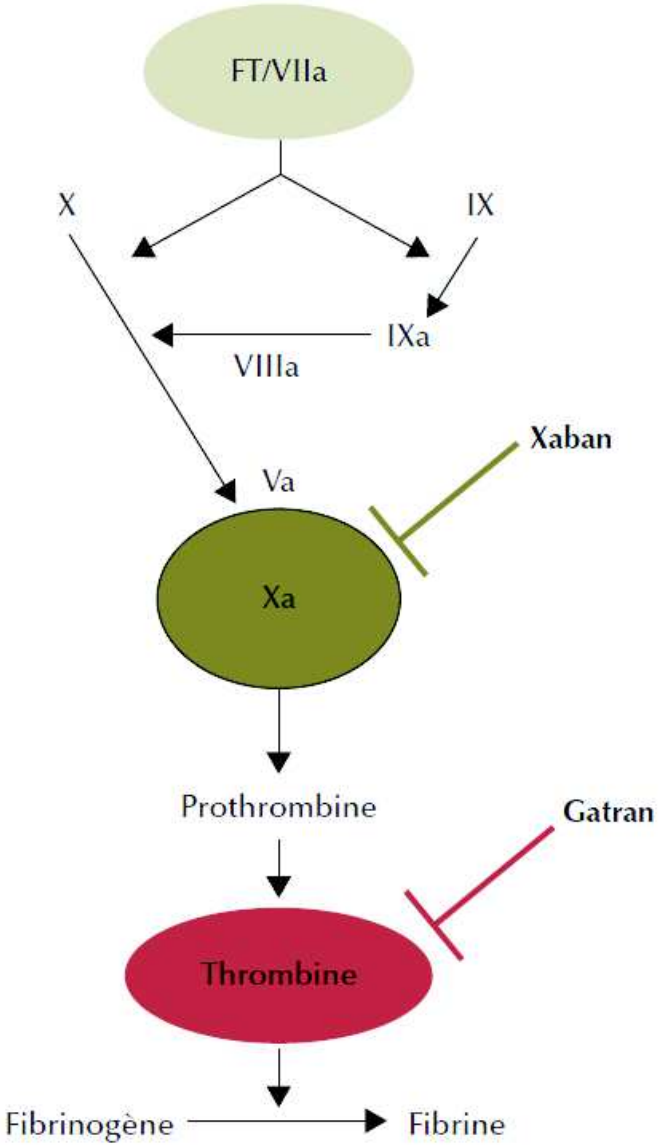

Figure 1 : Cascade de la coagulation, sites d'action des xabans et des gatrans.

b. Pharmacocinétique

La biodisponibilité des AOD (Tableau 5) est variable selon les molécules (2). Pour le rivaroxaban, la biodisponibilité varie de 66 %, sans prise alimentaire, à plus de 80 % lorsque le médicament est ingéré avec de la nourriture. Chez les patients sous rivaroxaban, il faut recommander la prise du médicament au milieu d'un repas.

Les concentrations plasmatiques maximales des AOD sont atteintes entre 30 min au minimum et 4 h au maximum. Théoriquement, la rapidité de l'obtention de l'effet pharmacologique est compatible avec l'administration d'emblée d'un AOD sans injection préalable d'héparine.

Dans la Maladie Thromboembolique veineuse, rivaroxaban et apixaban ont été développés selon le design d'une « single drug approach », c'est-à-dire sans l'utilisation préalable d'héparine. Il est à noter que ces deux molécules sont les seules à avoir obtenu un prix de remboursement en France ; le dabigatran et l'edoxaban ne seront pas commercialisés dans cette indication.

Tableau 5 : Principales caractéristiques, pharmacocinétiques des AOD

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Substrat P-gp	Oui	Oui	Oui	Oui
Cmax	0.5 à 2h	2 à 4h	3 à 4h	1 à 2h
Biodisponibilité	3-7%	66% sans nourriture >80% avec nourriture	50%	62%
Demi-vie	12-17h	5 -13h	12h	9-11h
Métabolisme hépatique	20%	65% (CYP3A4 et CYP2J2)	73% (CYP3A4)	50% (CYP3A4)
Clairance rénale	80%	35%	27%	50%

c. Fonction rénale et anticoagulants oraux directs

Le calcul de la clairance de la créatinine (ClCr) selon la formule de Cockcroft-Gault est un préalable à la prescription d'un AOD. Selon les recommandations 2014 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il faut surveiller la fonction rénale (ClCr) si celle-là est l'objet d'une détérioration avérée ou suspectée (hypovolémie, déshydratation ou association avec certains médicaments), et d'une manière générale, tous les trois ou quatre mois après la mise en place du traitement chez les plus de 75 ans (7).

La non-uniformité de l'expression de la fonction rénale, dans les différents essais cliniques ayant évalué l'efficacité thérapeutique des AOD, complique leur utilisation chez les patients à fonction rénale réduite. Dans de nombreux essais, c'est la ClCr estimée selon la formule de Cockcroft-Gault qui a prévalu. On peut d'emblée reprocher à cette formule son imprécision, notamment chez la personne âgée chez laquelle la formule Cockcroft sous évalue le débit de filtration glomérulaire (DFG) réel, ce qui peut contre-indiquer abusivement un AOD chez un patient qui pourrait en bénéficier.

À ce titre, les formules MDRD (pour modification of the diet in renal disease) et CKD-EPI (pour chronic kidney disease-epidemiology collaboration), qui estiment le DFG, mesurent plus précisément le degré d'insuffisance rénale. Les essais cliniques avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban ont utilisé comme critère de sélection des patients la ClCr mesurée par la formule de Cockcroft-Gault. Les essais cliniques utilisant l'apixaban ont défini l'insuffisance rénale à partir de la créatinémie exprimée en milligrammes par décilitre. Ces expressions différentes de la fonction rénale peuvent créer une confusion chez le prescripteur, et, à l'avenir, un effort de standardisation paraît nécessaire.

d. Interactions médicamenteuses

Les AOD sont susceptibles d'interagir avec des médicaments empruntant la voie de la glycoprotéine P (Pgp) ou du cytochrome P450-3A4. Il s'agit essentiellement :

– des antifongiques azolés,

– des antiarythmiques : amiodarone, vérapamil et dronédarone,

– des antirétroviraux,

– de la ciclosporine.

L'association d'un AOD avec ces médicaments justifie au moins des précautions d'usage, voire une réduction de dose ; elle peut encore être simplement contre-indiquée. En cas de doute, la consultation du Vidal est recommandée.

L'association d'un AOD avec l'aspirine, susceptible de majorer le risque hémorragique, n'est pas recommandée, sauf l'exception du stenting coronaire en cas de FANV (fibrilation auriculaire non valvulaire). L'utilisation combinée d'un AOD et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée, pour le même surcroît de risque hémorragique qu'avec l'aspirine.

1. Glycoprotéine P

La P-gp est un transporteur membranaire, localisé dans de nombreux tissus, assurant la sortie de ses substrats vers les voies urinaires. Les AOD sont des substrats du transporteur d'efflux P-gp. L'administration concomitante d'un inhibiteur faible à modéré de la P-gp tel que l'amiodarone, le vérapamil, la quinidine, le kétoconazole, la dronédarone, la clarithromycine ou le ticagrélor, augmente les concentrations plasmatiques des AOD. Pour le dabigatran, une réduction de la dose est recommandée en cas d'association avec ces molécules. Pour les xabans, il n'y a pas dans ce cas d'ajustement de dose à opérer. L'utilisation des AOD avec des inhibiteurs puissants de la P-gp peut induire une majoration des concentrations plasmatiques exposant au surdosage. Les associations des AOD avec le kétoconazole par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone sont contre indiquées.

2. CYP3A4

Certains AOD – rivaroxaban et apixaban – partagent une excrétion via la pompe à efflux P-gp et un métabolisme hépatique médié par le CYP-3A4. Des précautions particulières sont à prendre en cas d'association empruntant les mêmes voies métaboliques.

1. Inhibiteurs du CYP3A4

Les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole), certains macrolides (la clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine), les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban. Il n'est pas recommandé d'utiliser ces AOD avec les médicaments précités.

2. Inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante de rivaroxaban ou d'apixaban et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis [Hypericum perforatum]) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban ou de l'apixaban. En conséquence, les inducteurs puissants du CYP 3A4 doivent être évités à moins que les patients bénéficient d'une surveillance étroite des signes et des symptômes de thrombose.

Tableau 6 : Interactions médicamenteuses des AOD via les voies de la P-gp et du CYP3A4

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Inhibiteurs de la P-gp : amiodarone, vérapamil, quinidine, ticagrélor, clarithromycine	Réduction de dose à 220mg/j	Pas d'ajustement de dose	Pas d'ajustement de dose	Pas d'ajustement de dose
Inhibiteurs puissants de la P-gp : kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Réduction de dose à 30mg/j
Inhibiteurs du CYP3A4 : kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, ritonavir	-	Contre-indiqué	Contre-indiqué	-
Inducteurs du CYP3A4 : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, millepertuis	-	Contre-indiqué	-	-

e. Indications thérapeutiques des anticoagulants oraux directs

1. Prévention primaire en chirurgie orthopédique programmée

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont indiqués dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (8). Dans tous les cas, les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère terminale/stade 5 (ClCr selon Cockcroft-Gault < 15 mL/min). Selon le Vidal, le rivaroxaban et l'apixaban doivent être utilisés avec prudence si la ClCr est comprise entre 15 et 30 mL/min.

Le dabigatran est contre-indiqué si la ClCr < 30 mL/min. Une réduction de dose du dabigatran est recommandée chez les patients dont la ClCr est comprise entre 30 et 50 mL/min, en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp (amiodarone, quinidine ou vérapamil) et chez les personnes âgées de 75 ans ou plus.

2. Prévention de l'accident vasculaire cérébral et des embolies systémiques dans la fibrillation atriale

À la suite d'essais cliniques ayant inclus plusieurs dizaines de milliers de patients, les quatre AOD sont indiqués dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II), diabète et hypertension artérielle (9).

Dans certains essais, il était prévu d'administrer des doses réduites d'AOD chez les patients fragiles, notamment les patients porteurs d'une insuffisance rénale chronique (IRC) modérée (ClCr 30-50 mL/min). Cependant, le résumé des caractéristiques pharmacologiques (RCP) dans le Vidal mentionne une plus large utilisation des doses réduites d'AOD chez les patients en IRC sévère. En effet, les adaptations posologiques préconisées par le Vidal dans les situations d'insuffisance rénale sévère correspondent à une extrapolation des résultats d'études pharmacocinétiques, mais elles n'ont pas été testées dans les essais cliniques de phase III.

En pratique, la prudence doit prévaloir. Une réduction de dose est possible pour tout AOD, chez les patients porteurs d'une IRC entre 30-50 mL/min, et contrairement aux préconisations du Vidal, les AOD ne sont pas utilisés chez les patients en IRC sévère (ClCr < 30 mL/min).

1. Dabigatran

L'essai clinique RE-LY a permis au dabigatran d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention des AVC et des ES chez les patients porteurs d'une FANV (10). Dans la FANV, aucune adaptation de la dose de dabigatran n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min). Pour les patients présentant une IRC modérée (ClCr 30-50 mL/min), la dose recommandée de dabigatran est également de 300 mg. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement (âge > 75 ans), ou chez les patients comédiqués par un inhibiteur faible ou modéré de la P-gp, une réduction de la dose de dabigatran à 220 mg doit être envisagée.

Le dabigatran est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une IRC sévère (ClCr<30 mL/min).

2. Rivaroxaban

La posologie est de 20 mg en une prise quotidienne dans la population générale des patients porteurs d'une FANV. Dans l'essai princeps Rocket-AF, la dose de rivaroxaban était de 15 mg/j chez les patients en IRC modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) (11). Les patients porteurs d'une IRC sévère (ClCr < 30 mL/min) étaient exclus de l'essai. Selon le Vidal, chez les patients atteints d'IRC modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Les RCP du Vidal ne coïncident donc pas avec les résultats de l'essai Rocket-AF. En pratique, la dose de rivaroxaban est de 15 mg/j chez les patients en IRC modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min). Le rivaroxaban n'est pas administré en cas d'IRC sévère (ClCr < 30 mL/min).

3. Apixaban

La posologie standard est de 10 mg/j en deux prises de 5 mg. Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 133 µmol/L associée à un âge ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 5 mg en deux prises de 2,5 mg. Dans l'essai clinique Aristotle comparant l'apixaban au traitement anticoagulant standard dans la FANV, l'insuffisance rénale définie par une créatinine > 221 µmol/L ou une ClCr < 25 mL/min était un critère d'exclusion (12). Selon le Vidal, la posologie de 2,5 mg deux fois par jour peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr : 15-29 mL/min). Les résultats de l'essai princeps Aristotle ne coïncident donc pas avec les RCP du Vidal. En pratique, chez les patients fragiles (âge ≥ 75 ans ou faible poids (≤ 60 kg) ou ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min) la posologie recommandée est de 5 mg par jour en deux prises de 2,5 mg.

4. Edoxaban

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50-80 mL/min), la dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Dans l'essai princeps Engage, la dose recommandée d'edoxaban était de 30 mg en une prise de jour chez les patients en IRC modérée (ClCr : 30-50 mL/min), de faible poids (< 60 kg) ou en cas de coprescription d'un inhibiteur de la P-gp (13). Dans cet essai, les patients en IRC sévère (ClCr < 30 mL/min) étaient exclus. Selon le Vidal, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 mL/min). Les résultats de l'essai Engage ne coïncident donc pas avec les RCP du Vidal. En pratique, chez les patients de faible poids ≤60 kg ou en IRC avec une ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min, la posologie recommandée est de 30 mg/j en une prise. L'edoxaban n'est pas utilisé chez les patients en IRC sévère.

3. Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse

1. Phase aiguë et traitement d'entretien

Selon les recommandations 2016 de l'American Collège of Chest Physicians, les AOD doivent être préférés au traitement anticoagulant standard dans la MTEV (14). En effet, des essais cliniques ayant inclus des milliers de patients ont permis aux quatre AOD de démontrer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement curatif de la MTEV (15). Ces résultats ont été confirmés par des études dites de « vraie vie » : études post-marketing promues par l'industrie du médicament ou registres institutionnels.

En France, seuls le rivaroxaban et l'apixaban ont demandé et obtenu un prix de remboursement. Le dabigatran et l'edoxaban ne seront pas utilisés dans cette indication et leur usage ne sera pas détaillé dans ce texte. Les essais cliniques pré-AMM du rivaroxaban et de l'apixaban ont permis de développer une stratégie d'administration dite de « single drug approach ». Cette stratégie dispense de l'injection préalable d'héparine dans les thromboses veineuses proximales et dans les embolies pulmonaires de bas risque ou de risque intermédiaire bas.

En effet, pour ces deux molécules, le protocole thérapeutique à la phase aiguë de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) prévoit l'administration d'un traitement d'attaque puis le relais par une posologie d'entretien.

Pour les deux AOD commercialisés en France, il est à noter qu'au contraire de la FANV, les essais cliniques princeps n'incluaient pas de réduction posologique en cas d'insuffisance rénale modérée (30 ≤ ClCr < 50 mL/min) ou d'autres critères de fragilité. À partir des résultats de ces essais cliniques, le rivaroxaban et l'apixaban ne peuvent être utilisés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, et plus précisément < 25 mL/min pour l'apixaban).

Dans la MTEV, le Vidal et les recommandations ANSM de 2014 autorisent une réduction de la dose du rivaroxaban à 15 mg/j et de l'apixaban à deux fois 2,5 mg/j en dose d'entretien en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30-50 mL/min) et sévère (ClCr : 15-29 mL/min), une disposition qui ne figurait pas dans les essais cliniques princeps. Un essai en cours (Verdict) compare l'efficacité et la sécurité des AOD au traitement anticoagulant standard chez des patients dont le DFG est compris entre 15 et 50 mL/min. Cet essai permettra de statuer sur le bénéfice et la sécurité des réductions de doses chez les patients à fonction rénale altérée.

4. Prévention secondaire

Les deux molécules commercialisées en France dans l'indication traitement curatif de la MTEV, rivaroxaban et apixaban, ont été évaluées en prévention secondaire chez les patients, chez lesquels se discute un traitement prolongé. Il s'agit des patients chez lesquels l'épisode de MTEV apparaît non provoqué, par opposition aux patients chez lesquels des circonstances ou des facteurs favorisant la MTEV sont présents au moment de l'épisode aigu.

Les facteurs de provocation sont par exemple la chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou, le cancer, l'immobilisation ou la contraception orale combinée.

Chez les patients chez lesquels la MTEV est non provoquée, le risque de récidive dans l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant est d'environ 10 %. Le risque de récidive cumulé à cinq ans est de 30 % et de 40 % à dix ans.

Dans deux cas sur trois, les patients qui récidivent le font sur le mode de l'épisode initial. Un patient victime d'une TVP récidivera sous la forme d'une TVP. Un patient victime d'une EP récidivera par une EP dont le pronostic apparaît alors plus sombre (16).

L'intérêt de prescrire une molécule de maniement simple telle qu'un AOD doit logiquement être discuté chez des patients chez lesquels le risque de récidive apparaît élevé et le risque hémorragique faible ou modéré.

Dans l'étude Einstein Choice publiée en 2017, le rivaroxaban à la dose de 10 ou 20 mg par jour en une prise réduit significativement la fréquence des récidives par rapport à l'aspirine chez des patients chez lesquels se discute la poursuite d'un traitement anticoagulant après une durée de six à douze mois de traitement actif (17). La fréquence des saignements dans les groupes rivaroxaban n'est pas supérieure à celle du groupe aspirine. Des résultats similaires, obtenus quelques années auparavant, ont permis à l'apixaban en deux prises de 2,5 mg/j d'obtenir une AMM dans la prévention secondaire de la MTEV (18).

Tableau 7 : AOD dans le traitement curatif de la MTEV et la prévention secondaire

	RIVAROXABAN	APIXABAN
Dose d'attaque	15mg 2 fois par jour pendant 3 semaines	10mg 2 fois par jour pendant 7 jours
Dose d'entretien	20mg/j en 1 seule prise	10mg/j en 2 prises de 5mg
Clairance de la créatinine <15-30ml.min.1.73m2	15mg/j	-
Prévention secondaire	10mg/j en 1 seule prise	5mg/j en 2 prises de 2.5mg

f. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés

Les recommandations ont fait l'objet d'une réactualisation par le groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (47). Pour les actes programmés à risque hémorragique faible, il est proposé de ne pas prendre d'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention, quel que soit le schéma thérapeutique du patient, et de reprendre le traitement, selon le schéma habituel du patient, au moins 6 h après la fin du geste invasif.

Pour les actes invasifs à risque hémorragique élevé, il est proposé une dernière prise à J-3 pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, et une dernière prise de dabigatran à J-4 si la ClCr > 50 mL/min, à J-5 si elle est comprise entre 30 et 50 mL/min. Dans le cas de la neurochirurgie intracrânienne et de l'anesthésie neuraxiale, des délais plus longs sont conseillés. Il n'y a plus de place pour les relais anticoagulants ni pour la mesure des concentrations d'AOD, sauf situations exceptionnelles.

Tableau 8 : Gestion péri opératoire des AOD en fonction du risque hémorragique avant et après le geste.

		Risque Hémorragique faible	Risque hémorragique élevé
Avant le Geste	**Rivaroxaban** **Apixaban** **Edoxaban**	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif.	Dernière prise à J-3 **si** Cockcroft ≥ 30 mL/min
	Dabigatran		Dernièreprise à J-4 **si** Cockcroft ≥ 50 mL/min Dernière prise à J-5 **si** Cockcroft 30-49 mL/min
Après le Geste	**Rivaroxaban** **Apixaban** **Edoxaban** **Dabigatran**	Reprise à l'heure habituelle et au moins 6h après la fin de l'acte invasif	Anticoagulant à dose prophylactique au moins 6h après l'acte invasif si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée Anticoagulant à dose curative dès que l'hémostase le permet (entre 24 et 72 h)

g. Prévalence des évènements hémorragiques AVK vs AOD

Les AOD ont commencé à supplanter les anticoagulants injectables et les AVK depuis 2008.

L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est de 10 %, celle des saignements fatals est de 1 %. L'origine la plus fréquente du saignement est le tube digestif, mais l'hémorragie intracérébrale reste l'événement le plus sévère.

Les facteurs de risque de saignement sous AVK sont l'âge avancé (plus de 75 ans), un INR supérieur à 5 et la mise en route du traitement.

Malgré un risque plus faible d'hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par AOD comparés à ceux sous AVK, le risque hémorragique persiste avec un taux annuel d'environ 3 % d'hémorragies majeures, 0,3 à 0,8 % d'hémorragies intracrâniennes et 0,2 à 0,33 % d'hémorragies fatales (4).

L'évaluation de la gravité du saignement reste un des points fondamentaux pour optimiser la prise en charge de ces patients. Les recommandations françaises récentes seront une aide précieuse pour graduer l'importance de ces événements.

III. Réversion des AOD

Lors de la mise sur le marché des AOD, l'absence d'antidotes spécifiques a fait l'objet de controverses dans la communauté médicale. Cependant, il est apparu qu'avec les moyens existants, il était possible de traiter une hémorragie survenant sous AOD (6). Par ailleurs, de nombreuses études sont venues conforter la sécurité accrue que conféraient ces médicaments par rapport à l'anticoagulation standard. Des conduites standardisées ont été ainsi élaborées.

En cas d'accident hémorragique mineur sous AOD (type épistaxis, ecchymoses, ménorragies), des mesures hémostatiques locales en plus de l'arrêt temporaire du traitement doivent être mises en place en priorité. Compte tenu de la demi-vie relativement courte des AOD, une stratégie de type « wait-and-support » peut être envisagée. Le temps est dans ce cas l'antidote le plus efficace des AOD.

Lors d'hémorragies dans un organe critique ou induisant un choc hémorragique ou d'hémorragies majeures sous AOD, en plus de ces mesures qui ne sont pas suffisantes, une neutralisation de l'effet anticoagulant doit être envisagée. La prise en charge repose d'abord sur l'identification et le contrôle local du saignement.

Selon la gravité, il s'y associe le remplissage et l'utilisation de culots globulaires ou de plasma frais congelé. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou de chirurgie urgente, il est recommandé d'utiliser les concentrés de complexes prothrombiniques non activés (CPP, anciennement dénommés PPSB) sous la forme de Kanokad®, de Kaskadil®, d'Octaplex® ou de Bériplex® à la dose de 25-50 U/kg. Il est possible d'utiliser les complexes prothrombiniques activés (CPPa), sous la forme de Feiba®, à la dose de 30 à 50 U/kg. Il n'est pas recommandé d'utiliser le facteur VII activé humain recombinant (rVII) Novoseven®.

a. Stratégies non spécifiques

1. Hémodialyse

Du fait de sa faible liaison aux protéines plasmatiques, le dabigatran, contrairement aux autres AOD est dialysable. L'hémodialyse permet une réduction d'environ 60 % de la concentration plasmatique de l'anticoagulant en quatre heures. Toutefois, une revue de la littérature incluant 35 cas cliniques de patients sous dabigatran ayant bénéficié d'une hémodialyse intermittente et/ou continue met en évidence une ré-augmentation du taux plasmatique de dabigatran chez 57,1 % des patients suite à la re-distribution du milieu extravasculaire vers le milieu intravasculaire et une mortalité de 29,4 % (19). Dans un contexte d'hémorragie majeure ou de chirurgie urgente, l'hémodialyse peut majorer le risque d'hypotension et de perturbations électrolytiques. De plus, elle nécessite la mise en place d'une voie d'abord veineuse centrale et s'accompagne d'un délai relativement long pour obtenir une réduction de la concentration plasmatique de l'anticoagulant.

Étant fortement liés aux protéines plasmatiques, l'apixaban et le rivaroxaban ne sont pas éliminés par hémodialyse. L'hémodialyse est aussi inefficace avec l'edoxaban pour lequel la liaison aux protéines plasmatiques n'est que de 50 % (20).

2. Charbon actif

L'administration du charbon actif permet de fixer les AOD par des liaisons de type Van der Waals. Il est hydrophobe et présente une grande surface spécifique lui conférant un fort pouvoir adsorbant (1 g de charbon actif a une surface de 400 à 2 500 m2). Il s'agit du charbon du peuplier ou charbon de Belloc. En chélatant les AOD, il limite leur absorption. Une dose de 1 g/kg peut être proposée. Alors qu'un délai de 2 h suivant la prise de l'AOD était supposé indispensable pour garantir son efficacité, certaines études ont montré que l'efficacité est conservée au-delà de ce délai. Une réduction significative de l'absorption de l'anticoagulant a été montrée chez 18 volontaires sains anticoagulés par de l'apixaban puis recevant du charbon actif dans un délai allant jusqu'à 6 h (21). De même, une autre étude a montré son efficacité jusqu'à 8 h après l'administration orale de 40 mg de rivaroxaban à 12 volontaires sains (22). Un éventuel cycle entéro-hépatique prolongeant l'absorption des AOD est suggéré en plus d'une absorption possible tout au long du tube digestif réduite en présence du charbon actif.

3. Agents pro-hémostatiques

Les stratégies de neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD, en particulier les xabans, reposent aujourd'hui essentiellement sur les agents hémostatiques principalement sur les CCP activés ou non. Dans le registre français incluant 732 patients présentant un accident hémorragique majeur sous AOD, les CCP étaient utilisés chez 28 % des patients, le CCP activé chez 10 %, l'acide tranexamique chez 4,7 % et enfin l'hémodialyse chez 1,2 % (5).

4. Facteur VIIa

Initialement développé pour le traitement des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles, le FVII activé recombinant est prescrit chez les patients sous AOD, dans le but d'augmenter la génération de thrombine, permettant ainsi de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD. Aucune étude clinique prospective n'a évalué son efficacité chez les patients sous AOD. Compte tenu de l'absence d'efficacité démontrée et surtout de son risque thrombotique chez des patients à risque et de son prix, l'utilisation du FVIIa n'est pas préconisée.

5. Concentré de complexe prothrombinique

Les CCP sont des produits dérivés du plasma qui contiennent les facteurs vitamine K dépendants : FII, FIX et FX (CCP 3 facteurs) ou FII, FVII, FIX et FX (CCP 4 facteurs) en plus de taux variables de protéine C, protéine S, AT et héparine. Initialement les CCP (3 facteurs) ont été développés pour un traitement substitutif chez les hémophiles B et les CCP (4 facteurs) pour la neutralisation des AVK associés à l'administration orale ou injectable de la vitamine K.

Actuellement en France, seuls des CCP (4 facteurs) sont commercialisés. L'objectif d'utilisation chez ces patients est identique au FVIIa, le CCP augmente la génération de thrombine permettant de contrecarrer l'effet anticoagulant des AOD. Aucune preuve solide de leur efficacité en pratique clinique n'existe à ce jour, mais ces agents pro-hémostatiques font partie des solutions nationales et internationales, à la dose de 50 U/kg avec possibilité d'une seconde dose de 25 U/kg en cas de besoin (23). Des études précliniques ont évalué son efficacité et sa sécurité avec des résultats toujours controversés.

Une analyse observationnelle multicentrique chez 66 patients sous xabans traités pour hémorragies majeures par CCP (4 facteurs) a révélé une efficacité jugée bonne chez 65 % des patients et modérée chez 20 % avec un taux de mortalité de 14 % à 30 jours et 8 % d'évènements thromboemboliques majeurs (24). Une seconde étude prospective chez 84 patients sous rivaroxaban ou apixaban traités pour hémorragies majeures par CCP (4 facteurs) a révélé une efficacité chez 69,1 % des patients et une inefficacité chez 30,9 % dont 61,5 % présentaient des hémorragies intra-crâniennes. Deux patients ont développé un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique à 5 et 10 jours après administration du CCP. Le taux de mortalité à 30 jours était de 32 % (25).

Une évaluation de la balance bénéfice-risque est par conséquent indispensable avant l'administration de ces produits (23).

6. Concentré de complexe prothrombinique activé

L'aCCP est un produit dérivé du plasma également connu sous le nom de « factor eight inhibitor bypassing activity ». Il contient des facteurs vitamine K dépendants : FII, FVII, FIX, FX mais également de FVIIa (89 à 98 % de l'activité totale du FVII dans l'aCCP est sous forme FVIIa) et des traces de thrombine, de FIXa et FXa.

Il s'agit d'un agent hémostatique dont l'efficacité clinique est largement établie dans le traitement des hémophiles avec inhibiteurs. Son mode d'action n'est pas bien connu. Plusieurs hypothèses ont été avancées mais réfutées par la suite. (Comme l'association procoagulante synergique du FVIIa au CCP ou l'association prothrombine-FXa qui protégerait ce dernier de l'inhibition par l'AT).

Des travaux précliniques ont montré que l'aCCP est plus efficace pour la correction des xabans que le CCP, alors que ce n'est pas le cas pour le dabigatran (26). Jusqu'à présent, aucune preuve de l'efficacité de l'aCCP en pratique clinique n'a été établie, tout comme les CCP, mais cet agent pro-hémostatique est proposé dans les recommandations nationales et internationales à la dose de 30-50 U/kg. Le risque thrombotique induit par l'aCCP chez un patient sous AOD et donc déjà à risque de thrombose, n'est pas à négliger. Son efficacité et sa sécurité tenant compte des caractéristiques clinico-biologiques du patient et du site d'hémorragie ne sont pas à ce jour bien établies (23).

7. Plasma frais congelé

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité et/ou la sécurité du plasma frais congelé (PFC) dans la neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD. Le PFC a permis la résolution d'un syndrome hémorragique gastro-intestinal chez un patient sous dabigatran, mais d'autres cas cliniques n'ont pas prouvé son efficacité (27).

8. FXaI16L

Lors de l'activation du facteur X, le clivage entre l'Arg15 et Ile16 génère une nouvelle extrémité N-terminale (Ile-Val-Gly-Gly-R) qui s'insère dans une poche formant des liaisons de type hydrophobe stabilisant ainsi la protéase dans une nouvelle conformation. Une liaison ionique s'établit entre la nouvelle extrémité N-terminale portée par l'Ile16 et la chaîne latérale de l'Asp194 ce qui stabilise la conformation tridimensionnelle de la sérine protéase, et permet au système de relais de charge du sillon catalytique (His57, Asp102 et Ser195) de devenir fonctionnel.

Une nouvelle approche pro-hémostatique de neutralisation des AOD consiste en l'emploi du FXaI16L, initialement développé pour le traitement de l'hémophilie. En effet, l'isoleucine est remplacée par une leucine en position 16 (numérotation chymotrypsique). Suite au clivage activateur du FX après l'Arg15, la nouvelle extrémité N-terminale (Leu-Val-Gly-Gly-R) s'insère dans sa poche, mais les liaisons de type hydrophobe ne se font pas normalement. La liaison ionique entre la Leu16 et l'Asp194 n'a pas lieu et le système de relais de charge du sillon catalytique n'est pas fonctionnel.

Ainsi, le FXaI16L est un zymogène-like, possédant une très faible réactivité vis-à-vis des ligands physiologiques et une très faible sensibilité aux inhibiteurs type AT ou inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire (TFPI), donc une demi-vie prolongée contrairement à celle du FXa (28). En présence du FVa, la nouvelle extrémité N-terminale est stabilisée dans sa poche, permettant au FXaI16L d'avoir une conformation compatible avec l'établissement de la liaison ionique entre la Leu16 et l'Asp194, ce qui rétablit la fonctionnalité du système de relais de charge de la triade catalytique et donc l'activité sérine-protéase.

Des études précliniques ont montré une diminution de la perte sanguine au niveau de la queue des souris traitées par rivaroxaban ou dabigatran en présence de FXaI16L. Une réduction du temps d'occlusion de la carotide lésée par FeCl3 en présence de FXaI16L chez des souris traitées par du rivaroxaban, est également observée. Toutefois, une réduction de ce temps par rapport au groupe contrôle est aussi obtenue, dans le groupe ayant reçu FXaI16L sans aucun traitement anticoagulant, ce qui suggère un effet procoagulant intrinsèque du FXaI16L. Une augmentation modérée des complexes thrombine-antithrombine (TAT) est également rapportée mais aucune modification des taux de plaquettes et de fibrinogène ou augmentation des taux de D-dimères n'a été signalée (29).

Des études in silico et in vitro ont montré que le rivaroxaban en liant le FXa, le protège de son inhibition irréversible par l'AT, de même que le dabigatran avec la thrombine. Ainsi en présence d'AOD dans un plasma donné, l'AT et l'anticoagulant entrent en

compétition pour inhiber le FXa ou la thrombine, et les deux pools AT-FXa ou AT-thrombine et rivaroxaban-FXa ou dabigatran-thrombine sont en équilibre et coexistent en présence de FXa ou de la thrombine libre non inhibé. Or 30 à 100 pM de FXa libre sont suffisants pour avoir une génération normale de thrombine. C'est cette fraction de FXa libre, augmentée par le FXaI16L qui explique la neutralisation de l'effet anticoagulant des xabans (29). Étant donné la demi-vie prolongée du FXaI16L comparée à celle du FXa, FXaI16L entraîne une augmentation de la génération in situ de thrombine, en présence de FVa, assurant ainsi un taux minimum de thrombine pour une hémostase au niveau de la brèche vasculaire.

Une étude clinique de phase I évaluant la sécurité du FXaI16L ainsi que sa PK et PD a révélé une demi-vie d'environ 4 min avec une augmentation concentration-dépendante des fragments F1+2, des TAT et des D-dimères, associée à un effet procoagulant révélé par le test de génération de thrombine. Ces paramètres se normalisent au bout de 24 à 48 h post administration et aucun évènement clinique n'a été signalé chez ces volontaires sains (30). Des études supplémentaires sont nécessaires pour prouver l'efficacité mais aussi la sécurité de ce nouvel agent pro-hémostatique pour la neutralisation de l'effet anticoagulant des AOD.

9. FX(a)-C

Le FX est un précurseur protéique d'une enzyme d'une trypsine-like sérine protéase. Au sein de son centre actif se trouve la triade catalytique His57, Asp102 et Ser195 (numérotation chymotrypsique). Cette triade est localisée à l'interface entre deux structures en tonneau β. Quatre poches se trouvent de chaque côté du sillon catalytique, S1-2-3-4 (N-terminus du peptide d'activation) et S'1-2-3-4 (C-terminus de la chaîne lourde du FXa). La poche S1 sert de point d'ancrage à une arginine (en P1) qui forme une liaison ionique avec l'Asp189 du FXa. La poche S2 est souvent engagée dans une liaison avec un noyau hydrophobe ou une glycine d'un substrat peptidique. Les poches S3 et S4 ainsi que la boucle 60 (60-loop) peuvent aussi s'associer à divers substrats ou inhibiteurs. Le crystal FXa-rivaroxaban montre une liaison de type hydrogène entre le rivaroxaban et la Gly219 du FXa permettant au noyau oxazolidinone de stabiliser le rivaroxaban dans une conformation en forme de L dirigeant ainsi son groupement morpholinone dans la poche S4 et le groupement chlorothiophene dans la poche S1 du FXa. Quant à l'apixaban, son noyau p-méthoxyphényl se lie à la poche S1 du FXa et le fragment aryl-lactame à la poche S4.

L'analyse du variant du FX extrait du venin de serpent Elapid Pseudonaja textilis a montré qu'une substitution de la boucle 99 au niveau de la poche S4 du FXa humain par celle du FXa de P. textilis augmente d'un facteur de 4 log l'IC50 des xabans pour ce variant de FXa. Ce variant présente une plus faible sensibilité à l'AT et au TFPI (Inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire) comparé au FXa humain sauvage tout en conservant son aptitude à former le complexe prothrombinase et ainsi activer la prothrombine. Des études précliniques sont en cours afin de confirmer son efficacité et sa sécurité en tant qu'agent pro-hémostatique neutralisant l'effet anticoagulant des xabans (31).

10. SuperFVa

Le FVa est un cofacteur du FXa rapidement inactivé par la PCa suite au clivage protéolytique au niveau de l'Arg506 suivi d'un clivage au niveau de l'Arg306. Une mutation de l'Arg506 en Gln, connue sous le nom du FVLeiden, augmente la demi-vie du FVa et est associée à un risque thromboembolique. Von Drigalski et al. (32) ont conçu un superFVa en introduisant 3 mutations dans le FVa substituant les Arg506/306/679 par des Gln, et un pont disulfure entre la Cys609 et la Cys1691 des domaines A2 et A3. Ces modifications induisent une augmentation de la demi-vie et de l'activité spécifique du FVa. Testé seul ou en association avec le FVIIa ou le CCP (4 facteurs), cet agent hémostatique a permis la correction in vitro de l'effet anticoagulant des xabans et du dabigatran. In vivo, superFVa n'a réduit le saignement provoqué au niveau de la queue des souris traitées par les AOD qu'avec les xabans. Des études précliniques supplémentaires sont indispensables afin de prouver l'efficacité et la sécurité du superFVa en tant qu'agent pro-hémostatique permettant la réversion de l'effet anticoagulant des xabans.

11. Agents anti-fibrinolytiques

L'acide tranexamique et l'acide ε-aminocaproïque sont des analogues synthétiques de la lysine, qui occupent l'espace de liaison de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et du plasminogène. Ils limitent ainsi la capacité des acteurs de la fibrinolyse à se lier au caillot de fibrine. Le tPA n'active efficacement le plasminogène qu'en présence de son cofacteur, la fibrine. L'absence de liaison du tPA à la fibrine limite la production de plasmine et par suite la lyse du caillot. En outre les clivages catalysés par la plasmine génèrent des lysines C terminales qui multiplient au fur et à mesure de la lyse, les sites de liaison à la plasmine (et au tPA).

Ce processus, outre l'amplification qu'il génère assure une localisation de la plasmine au voisinage du caillot de fibrine. La plasmine 'saute' d'une lysine C-terminale à une autre, dans un environnement où la concentration locale de son principal inhibiteur (l'α2-antiplasmine) reste faible parce qu'elle est consommée. Localement, la vitesse de production de plasmine dépasse celle de son inhibition par l'α2-antiplasmine. En l'absence de localisation au voisinage du caillot de fibrine, la plasmine passe en circulation et est rapidement neutralisée par l'α2-antiplasmine présente à concentration largement suffisante.

Au total l'acide tranexamique et l'acide ε-aminocaproïque limitent à la fois la production et la durée de vie de la plasmine donc limitent la fibrinolyse. Leur efficacité hémostatique en cas de saignements liés aux AOD n'est pas prouvée. Pour les interventions dentaires chez les patients sous AOD, des bains de bouche avec 10 mL d'acide tranexamique 5 %, 4 fois par jour pendant 5 jours peuvent être envisagés (23).

La Société européenne de cardiologie recommande également le recours à l'acide tranexamique pour la prise en charge des saignements majeurs ne menaçant pas le pronostic vital du patient (23).

12. Aripazine

L'aripazine (ciraparantag ou PER977) est une di-arginine piperazine, petite molécule synthétique (512 Da), hydrophile et cationique initialement développée pour neutraliser l'effet anticoagulant des dérivés hépariniques qui s'est avérée efficace aussi pour les AOD. Elle est stable à température ambiante, ce qui facilite son utilisation. La durée de stabilité est de 2 ans. Une seule ampoule est administrée en une fois en IV, sans aucune préparation préalable.

Le mécanisme d'action exacte de l'aripazine n'est pas encore bien expliqué. Une étude *in silico* rapporte que l'aripazine lie par des liaisons hydrogènes et ioniques les AOD, l'HNF, les HBPM et le fondaparinux et empêche ainsi leur action anticoagulante (33). L'effet neutralisant de l'aripazine apparaît au bout de 5 à 10 min et persiste pendant 24 h suivant son administration. À la dose de 300 mg, la Cmax est de 10 600 ng/mL dans le sérum et sa demi-vie est de 19 min. L'aripazine est métabolisée par les peptidases circulantes en 1,4-bis (3-aminopropyl)-pipérazine (BAP) et environ 30 % sont retrouvés dans les urines dans les premières 24 h. Une Cmax de 1 100 ng/mL de BAP dans le sérum est obtenue en 20 à 30 min (34).

Deux études cliniques de phase I chez 80 volontaires sains anticoagulés avec 60 mg d'edoxaban (16) ou 40 volontaires sains anticoagulés avec 1,5 mg/kg d'enoxaparine (17) ont montré une neutralisation rapide de l'effet anticoagulant (en 10 min) et stable pendant 24 h avec 100 à 300 mg d'aripazine, associée à une normalisation du temps de coagulation en sang total, sans aucun effet secondaire procoagulant : absence d'augmentation des taux de D-dimères, ou de diminution du taux de TFPI ou de changement de temps de coagulation en sang total chez les volontaires sains. Une étude supplémentaire évaluant la réintroduction de l'edoxaban puis l'administration d'une deuxième dose d'aripazine est en cours (ClinicalTrials.gov NCT02207257).

L'aripazine lie le citrate, l'oxalate, l'EDTA et l'héparine due à l'excès molaire de ses anions qui rompent le complexe aripazine-anticoagulant, ce qui rend impossible le recours aux tests usuels de la coagulation, réalisés sur plasma citraté, pour l'évaluation de son effet (34). Des activateurs tels que le kaolin ou la célite adsorbent l'aripazine diminuant ainsi la concentration de la fraction soluble active du médicament, ce qui rend les tests de coagulation déclenchés par ces activateurs inutilisables pour l'évaluation de son efficacité. Un temps de coagulation en sang total dans un tube en verre et sans activateur a été utilisé dans les études cliniques de phase I pour prouver l'efficacité de l'aripazine. Un tel test réalisé manuellement est sujet à des imprécisions manipulateur-dépendantes. Le développement et la validation d'un point-of-care automatisé sensible à tous les anticoagulants neutralisés par l'aripazine sont par conséquent nécessaires. Une étude de validation d'un test de coagulation en sang total pouvant être utilisé pour la surveillance de l'effet de l'aripazine est soumise à la FDA.

L'aripazine neutraliserait tout un panel d'anticoagulants différents de point de vue structural, sans toutefois interagir avec d'autres molécules physiologiques (protéines plasmatiques dont l'albumine) ou médicaments (médicaments antiépileptiques, anesthésiques ou cardiovasculaires), ce qui nécessite plus de clarification sur son mécanisme d'action exact.

Des études supplémentaires sont également requises pour déterminer la dose optimale, la durée d'administration de l'aripazine chez les patients présentant un accident hémorragique ou devant subir une intervention chirurgicale urgente, ainsi que les stratégies pour la réintroduction du traitement par AOD chez ces patients.

b. Stratégies spécifiques

Malgré les nombreux avantages des AOD par rapport aux AVK, ils ont été commercialisés sans antidote, ce qui complique la prise en charge de certaines situations urgentes et a freiné leur utilisation. Depuis 2016, l'idarucizumab est commercialisé comme antidote spécifique du dabigatran. Pour les xabans, l'andexanet-α a été très récemment autorisé par la FDA en cas d'hémorragies majeures chez un patient sous rivaroxaban ou apixaban avec cependant une mise en garde sur les risques thromboembolique, ischémique, d'arrêt cardiaque et de mort subite liés à son utilisation (35).

1. Idarucizumab

L'idarucizumab est le premier antidote commercialisé spécifique d'un AOD. Il se présente sous forme de solution injectable pour perfusion (2,5 g/50 mL). Il est indiqué chez les patients adultes traités par dabigatran étexilate en cas d'urgence chirurgicale ou de procédures urgentes ou en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital. La dose recommandée est de 5 g (2 × 2,5 g/50 mL), conservé à 4 ℃ et ne nécessitant pas de préparation préalable et donc pouvant être administré immédiatement. L'idarucizumab est stable pendant 2 ans dans un flacon non ouvert et 1 h à température ambiante après ouverture du flacon. Une ré-administration d'une deuxième dose d'idarucizumab (5 g) peut être envisagée en cas de réapparition de saignement cliniquement pertinent ou de nécessité d'une seconde intervention chirurgicale associée à une anomalie des tests de coagulation.

Cependant, l'efficacité et la sécurité des administrations répétées d'idarucizumab ne sont pas encore prouvées et la posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée. Une réintroduction du traitement anticoagulant est possible 24 h après si le patient est cliniquement stable et une hémostase adéquate est obtenue.

L'idarucizumab est un fragment Fab d'un anticorps murin monoclonal humanisé (47,8 kDa) produit actuellement par génie génétique dans des cellules ovariennes de hamsters chinois (36). Il est constitué d'une chaîne légère de 219 a-a liée par un pont disulfure à une chaîne lourde de 225 a-a. L'idarucizumab se lie par des liaisons non covalentes type hydrogène, hydrophobe et ionique au noyau benzamidine du dabigatran et ses métabolites et neutralise leur activité anticoagulante avec un ratio stœchiométrique 1:1 (36).

Le site de liaison de l'idarucizumab présente des similarités structurales avec celui de la thrombine, mais il est complètement dépourvu d'activité enzymatique et ne se lie pas aux substrats de la thrombine type FV, FVIII, FXIII ou fibrinogène.

L'idarucizumab présente un début d'action immédiat, et son effet persiste environ 24 h. Son affinité pour le dabigatran (KI = 2 pM) est 350 fois plus importante comparée à celle de ce dernier pour la thrombine (KI = 0,7 nM) (36). Le complexe idarucizumab-dabigatran est ensuite filtré au niveau du glomérule rénal où l'anticoagulant est éliminé dans les urines et le Fab est dégradé par protéolyse. La demi-vie initiale de l'idarucizumab, de 47 min, est courte comparée à celle des IgG complets qui est de 3 semaines. Sa demi-vie terminale est de 10,3 h.

L'étude REVERSE AD (reversal effects of idarucizumab on active dabigatran ; NCT02104947 ; débutée en mai 2014 et clôturée en avril 2017) est une étude clinique prospective de phase III, en ouvert, à un seul bras, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'idarucizumab chez des patients sous dabigatran (plus que 90 % des patients sont traités pour prévention des AVC et embolies systémiques dans un contexte de FANV (fibrillation atriale non valvulaire) souffrant d'un accident hémorragique non contrôlé ou fatal (groupe A) ou nécessitant une procédure ou chirurgie urgente dans les 8 h (groupe B). L'idarucizumab est administré à une dose totale de 2 × 2,5 g, en deux perfusions IV consécutives à 15 min d'intervalle. L'analyse de 503 patients (301 du groupe A et 202 du groupe B) a révélé une normalisation pour 98 % des patients des tests biologiques en quelques minutes et un arrêt de saignement en un temps médian de 2,5 h chez les patients du groupe A. Une hémostase intra-opératoire normale est obtenue chez 93,4 % des patients du groupe B. La concentration de la fraction libre du dabigatran (mesurée par HPLC-MS/MS) est inférieure à 20 ng/mL chez plus de 99 % des patients à 4 h. L'idarucizumab est bien toléré sans effet secondaire majeur (37). Le taux de mortalité toute cause confondue est de 19 % à 90 jours. Un accident thromboembolique est retrouvé chez 6,3 % des patients du groupe A et 7,4 % de ceux du groupe B jusqu'à 90 jours après administration de l'idarucizumab. Une réintroduction d'un traitement antithrombotique dans cette étude après neutralisation a eu lieu après 13,2 jours en moyenne chez 72,8 % des patients ayant eu des accidents hémorragiques fatals et 3,5 jours chez 90,1 % de ceux ayant nécessité des chirurgies urgentes (35-37).

Une augmentation de la concentration plasmatique du dabigatran libre a été mise en évidence chez 23 % des patients 12 h après et chez 13,4 % 24 h après administration d'idarucizumab. Cette ré-augmentation peut être due à une redistribution intravasculaire du médicament à partir du compartiment extravasculaire (20-37) et du fait de la demi-vie relativement courte de l'idarucizumab (47 min). Suite à une étude rétrospective observationnelle, une concentration plasmatique initiale de dabigatran à 200 ng/mL est proposée comme seuil prédictif d'une ré-augmentation (38).

Ces données illustrent l'intérêt d'un dosage de la concentration de dabigatran avant et 12 à 24 h après l'administration d'idarucizumab.

Deux études cliniques de phase I réalisées chez des volontaires sains d'origine caucasienne ou japonaise n'ont montré aucun effet procoagulant de l'idarucizumab même à des doses allant jusqu'à 8 g, que ce soit avec le test de génération de thrombine ou le dosage des D-dimères ou des fragments F1+2. Aucun évènement thrombotique n'a également été signalé (39).

Parmi les 224 patients ayant reçu l'idarucizumab, 12 % avaient des anticorps anti-idarucizumab préexistants sans toutefois modifier sa pharmacocinétique, son efficacité ou induire plus de réactions d'hypersensibilité ; 8,5 % ont développé des Ac anti-idarucizumab suite à l'administration de l'antidote : 4 % transitoires et 4,5 % persistants à faible taux (< 0,3 % la dose d'idarucizumab) jusqu'à 3 mois suivant l'administration. La présence d'anticorps avant exposition à l'idarucizumab peut être due à une réaction auto-immune croisée vis-à-vis d'épitope moléculaire mimant l'antidote ou vis-à-vis de produits de protéolyse des IgG. Ces anticorps interagissent pour la majorité avec la partie C terminale de l'idarucizumab, à distance du site de fixation du dabigatran. L'immunogénicité de l'idarucizumab doit cependant être surveillée car la formation de complexe tertiaire dabigatran-Fab-Ac anti-idarucizumab risque d'empêcher la filtration rénale du complexe ce qui entraînerait une éventuelle résistance au dabigatran en cas de réintroduction du traitement et nécessiterait un changement d'AOD si une anticoagulation est requise.

En outre, il n'est pas établi que l'administration de l'idarucizumab améliore la mortalité, d'autant plus que le taux de mortalité est comparable à celui issu des données françaises de pharmacovigilance des patients ayant reçu des CCP ou aCCP pour accidents hémorragiques incontrôlés sous dabigatran (40), ou à celui du registre du GIHP (35), même s'il faut être prudent dans la comparaison de ces études. De plus, une correction presque immédiate des tests de coagulation n'est accompagnée d'un arrêt du saignement qu'après 11,4 h en moyenne. Les raisons de ce décalage important restent sans explication.

D'autres indications possibles de l'idarucizumab sont encore à évaluer telles que l'efficacité de la neutralisation de l'effet du dabigatran en cas d'AVC ischémiques nécessitant une thrombolyse et de ponction lombaire chez des patients sous dabigatran.

2. Andexanet-α

C'est une protéine recombinante de 39 kDa (PRT064445) produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (41). L'andexanet-α se conserve à 4°C et sa stabilité est de 2 ans. De 9 à 18 ampoules sont administrées, en IV bolus suivi de 2 h de perfusion à chaque administration avec une reconstitution nécessaire, 35 à 40 min au préalable (10 mL d'eau PPI pour chaque ampoule de 100 mg de médicament lyophilisé). Une fois reconstitué, le médicament est stable 8 h à température ambiante.

Trois modifications sont introduites dans le FX (23-42) donnant naissance à l'andexanet-α : 1) la délétion de 34 résidus (du domaine Gla ; 2) le remplacement du peptide d'activation par un tripeptide Arg-Lys-Arg (RKR) résultant en un hexapeptide (RKRRKR) qui lie la chaîne légère à la chaîne lourde et 3) la mutation de la Ser195 de la triade catalytique en Ala195 ce qui inhibe l'activité catalytique du FXa muté et donc son aptitude à activer la prothrombine en thrombine.

L'andexanet-α est ainsi sécrété sous forme d'une chaîne légère de 11 kDa et une lourde de 28 kDa environ. Les sites de liaison des xabans au FXa étant intacts dans l'andexanet-α, ce dernier conserve sa capacité à lier les xabans et donc agit comme un leurre neutralisant ainsi leur effet anticoagulant avec un ratio stœchiométrique 1:1 (35).

Les KD (La constante de dissociation) de l'andexanet-α pour le rivaroxaban et l'apixaban sont légèrement plus élevées que les KI (constante de dissociation obtenue par inhibition de la fixation d'un ligand) de ces derniers pour le FXa. De plus, l'andexanet-α est capable de lier l'AT, en formant un complexe de Michaelis puisque son site de liaison au FXa n'est pas modifié. Il a donc le potentiel de neutraliser les anticoagulants indirects AT-dépendants tels que l'HNF, les HBPM, et le fondaparinux, ce d'autant que ces derniers augmentent l'affinité de l'AT à former le complexe de Michaelis. L'andexanet-α a un délai d'action rapide de 2 à 5 min, et un effet qui persiste 2 h après un bolus intraveineux ou 1 à 2 h après une perfusion (42). Cette protéine recombinante est administrée à des doses différentes en fonction de l'anticoagulant à neutraliser avec une demi-vie initiale de 1 h (42).

Des études cliniques de phase III multicentriques, non randomisées, en ouvert et en simple bras (andexanet alfa a novel antidote to the anticoagulant effets of FXa inhibitors (ANNEXA-4) avec le rivaroxaban (ANNEXA-R, NCT02220725) et l'apixaban (ANNEXA-A, NCT02207725) évaluant l'efficacité de l'andexanet-α chez les patients traités (prise d'apixaban, de rivaroxaban, d'edoxaban ou d'enoxaparine dans les 18 h précédant l'inclusion) avec accidents hémorragiques majeurs sont en cours. Les données préliminaires de ces études sont publiées avec 2 critères majeurs évalués : l'activité anti-Xa et l'efficacité clinique de la neutralisation de l'effet anticoagulant des xabans. Un bolus de 400 mg en IV suivi de 480 mg en perfusion sont administrés aux patients sous apixaban ou sous rivaroxaban dont la dernière prise est à plus de 7 h avant l'administration de l'andexanet-α, et 800 mg suivi de 960 mg à ceux sous enoxaparine, edoxaban ou rivaroxaban avec une prise à moins de 7 h. L'analyse de sécurité de l'andexanet-α inclut tous les patients alors que celle de son efficacité n'inclut que les patients ayant un taux basal d'activité anti-Xa supérieur ou égal à 75 ng/mL.

L'analyse intermédiaire de 67 patients a montré une réduction de l'activité anti-Xa d'environ 89 % de la concentration basale (mesurée à l'admission) chez les patients sous rivaroxaban et 93 % chez ceux sous apixaban juste après le bolus d'andexanet-α, de 39 % et 30 % respectivement 4 h après arrêt de la perfusion, soit en moyenne 9 à 12,6 h après admission aux urgences. Parmi les 67 patients, 18 % ont présenté un accident thromboembolique dans le mois suivant l'administration de l'andexanet-α dont le tiers au cours des 3 premiers jours : 16,7 % de ces patients avaient déjà repris un traitement anticoagulant. L'efficacité hémostatique évaluée 12 h après administration de l'andexanet-α est estimée excellente à bonne chez 79 % des patients dans cette analyse intermédiaire (42).

Dans les études cliniques ANNEXA de phase II, une ré-augmentation des concentrations plasmatiques des fractions libres des xabans à des taux supérieurs à ceux des placebos est observée chez les volontaires sains, d'où l'importance de l'évaluation du bénéfice clinico-biologique de cet antidote 2 à 4 h après arrêt de sa perfusion (43). De plus, dans l'analyse intermédiaire de l'étude ANNEXA-4, l'activité anti-Xa 4 h après arrêt de la perfusion de l'andexanet-α (soit 9 à 12,6 h en moyenne après évaluation de l'état basal) n'est réduite que de 30 à 39 % par rapport à l'état basal, or une efficacité hémostatique excellente à bonne est estimée à 79 %. Cette discordance clinico-biologique en plus de la neutralisation de l'effet anticoagulant limitée après 4 h incitent à se poser la question de l'intérêt d'une neutralisation prolongée de l'activité anti-Xa chez les patients avec saignement.

Étant une protéine recombinante modifiée du FXa, l'andexanet-α est potentiellement immunogène. Aucun anticorps neutralisant n'est signalé jusqu'à présent dans les études cliniques, mais une surveillance du potentiel immunogène de cet antidote est également nécessaire.

Des anticorps non neutralisants ont été détectés chez 17 % des sujets ayant reçu l'andexanet-α vs 2 % des sujets du groupe placebo. Leur titre était faible et ils sont apparus 15 à 30 jours après son administration. Il est à noter qu'un anticorps anti-andexanet-α pourrait avoir une réaction croisée avec une protéine endogène native, et donc le FX ou FXa et entraîner un déficit immun acquis comme le cas avec l'érythropoïétine et la thrombopoïétine recombinantes.

Des études supplémentaires sont requises pour déterminer la dose optimale, la durée d'administration de l'andexanet-α chez les patients présentant un accident hémorragique majeur, les stratégies convenables pour la réintroduction du traitement par AOD chez ces patients ainsi qu'une évaluation plus approfondie de son potentiel thrombogène et celle de l'amélioration du pronostic et de la survie des patients avec l'andexanet-α par rapport à la prise en charge actuellement proposée et basée sur l'emploi des CCP ou aCCP (35).

3. γ-thrombine S195A

Par analogie au FXa modifié (andexanet-α), une forme mutée de la thrombine (S195A-thrombine) où la Ser195 du sillon catalytique est remplacée par une Ala ainsi que sa dérivée trypsinée (γ-thrombine S195A) peuvent constituer des antidotes potentiels des

gatrans. La trypsine clive la thrombine au niveau de l'exosite 1 anionique, site de liaison du fibrinogène et du cofacteur II de l'héparine (β-thrombine) puis de sa boucle d'autolyse (44), permettant la formation de la γ-thrombine qui conserve en grande partie l'activité amidolytique de l'α-thrombine mais se lie très mal à l'AT, à la thrombomoduline, au fibrinogène et à l'hirudine. La mutation de la Ser195 en Ala fait perdre à ce dérivé toute activité catalytique mais pas sa capacité à lier le dabigatran. Dans une étude *in vitro* sur plasma humain et murin, la γ-thrombine S195A corrige plus efficacement le test du temps de thrombine dilué que la thrombine S195A.

De même, une diminution significative de la perte sanguine dans un modèle murin de saignement en présence de dabigatran est obtenue avec la γ-thrombine S195A dont la demi-vie est estimée à 32 min chez la souris (45). La γ-thrombine S195A permet également de réduire le temps d'occlusion de l'artère carotidienne induite par le FeCl3, devenant comparable au groupe contrôle alors qu'il est allongé dans le groupe dabigatran (45). Aucune étude clinique n'est entamée jusqu'à présent.

4. GDFXa-α2M

L'α2-macroglobuline (α2M) est un homotétramère, possédant des régions sensibles aux clivages protéolytiques, induit par différents types d'endopeptidases parmi lesquelles figure le FXa complet ou dépourvu de son domaine Gla dit GDFXa. Ce clivage induit un changement de conformation majeur au niveau de l'α2M entraînant la formation de liaisons covalentes entre l'α2M et GDFXa. Au sein du complexe GDFXa-α2M, les sites de liaison des xabans au GDFXa sont intacts.

Cependant, les macromolécules, telles que l'AT, le TFPI, le FVa et la prothrombine, ne sont pas capables d'y parvenir vu l'encombrement stérique induit par l'α2M. Dans une étude *in vitro*, GDFXa-α2M (1,7 µM) a neutralisé totalement l'effet anticoagulant de l'apixaban et du rivaroxaban et ce, jusqu'à des concentrations supra-thérapeutiques (600 ng/mL). Cet effet a été mis en évidence par le test de génération de fibrine en plasma humain et par la thromboélastométrie rotative en sang total. Des études enzymatiques ont confirmé l'absence d'interaction de GDFXa-α2M avec l'AT et le TFPI et ont révélé des affinités de même ordre de grandeur des xabans pour le FXa libre ou complexé à l'α2M. Dans un modèle murin de saignement, une diminution significative de la perte sanguine en présence de rivaroxaban est obtenue avec GDFXa-α2M dont la demi-vie est estimée à 4,9 min chez la souris.

Les biomarqueurs procoagulants, en particulier les D-dimères et les TAT sont comparables entre le groupe contrôle et celui ayant reçu le complexe, confirmant ainsi l'absence de potentiel thrombogène *in vivo* (46). De plus, des données préliminaires suggèrent un effet non spécifique de ce complexe sur le dabigatran et les dérivés hépariniques, ce qui lui confèrerait la propriété d'un antidote universel neutralisant les anticoagulants non-antivitamine K (47).

Matériel et Méthodes

Nous allons tenter de déterminer quels sont les facteurs de survenues des complications hémorragiques dans la population gériatrique, soumises aux AVK et aux AOD, aux urgences du CHU de Rouen.

Pour répondre à cette question, nous avons décidé de réaliser une étude quantitative rétrospective sur les patients ayant consulté aux urgences pour un événement hémorragique sous anticoagulant orale.

Le recueil a été fait aux Urgences du CHU Rouen, chez des patients admis pour des évènements ou complications hémorragiques sous anticoagulants (AVK, AOD), durant la période s'étalant du 01/07/2012 au 30/06/2017, constituant le groupe « sous anticoagulant (AOD et/ou AVK) avec événement hémorragique ».

Ces données ont été collectées selon les données du PMSI, basées sur différents codages répertoriés dans le tableau suivant :

Diagnostiques complication des anticoagulants	D68.3	Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants
	Y44.2	Complication des anticoagulants
	Y44.3	Complication des antagonistes des anticoagulants, vitamine k et autres coagulants
Hémorragies intracrâniennes	I60*	Hémorragie sous-arachnoïdienne
	I61*	Hémorragie intracérébrale
	I62*	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques
	S06.4*	Hémorragie épidurale
	S06.5*	Hémorragie sous-durale traumatique
	S06.6*	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique
Hémorragies digestives	K25.0, K25.2, K25.4, K25.6	Ulcère de l'estomac avec hémorragie
	K26.0, K26.2, K26.4, K26.6	Ulcère duodénal avec hémorragie
	K27.0, K27.2, K27.4, K27.6	Ulcère digestif avec hémorragie, de siège non précisé
	K28.0, K28.2, K28.4, K28.6	Ulcère gastro-jéjunal avec hémorragie
	K29.0	Gastrite hémorragique aiguë
	K62.5	Hémorragie de l'anus et du rectum
	K92.0	Hématémèse
	K92.1	Méléna
	K92.2	Hémorragie gastro-intestinale
Hémorragie des voies respiratoires	R04.0	Epistaxis
	R04.1	Hémorragie de la gorge
	R04.2	Hémoptysie
	R04.8	Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires
	R04.9	Hémorragie des voies respiratoires

Hématurie	R31	
Hémorragie	R58	
Ecchymoses spontanées	R23.3	
Les hématomes	S00	Lésion traumatique superficielle (LTS) de la tête
	S10	LTS du cou
	S20	LTS du thorax
	S30	LTS de l'abdomen, des lombes et du bassin
	S40	LTS de l'épaule et du bras
	S50	LTS de l'avant-bras
	S60	LTS du poignet et de la main
	S70	LTS de la hanche et de la cuisse
	S80	LTS de la jambe
	S90	LTS de la cheville et du pied
	T00	LTS de plusieurs parties du corps

Les critères d'inclusion étaient pour le groupe 0, un âge des patients de 65 ans ou plus, au moment de l'admission dans leur service respectif, et un traitement anticoagulants (AVK ou AOD) en cours.

Les patients exclus du groupe 0 étaient ceux ayant des évènements hémorragiques sous antiagrégants plaquettaires ou sous anticoagulants hépariniques non fractionnés et de bas poids moléculaire.

Le PMSI du CHU de Rouen a fourni une liste de 243 patients selon les codages précédemment détaillés, mais seulement 148 dossiers ont pu être consultés, et 112 patients ont pu être inclus dans cette étude.

Pour chaque patient, les variables étudiées ont été le sexe, l'âge, les antécédents (ATCD) médicaux et chirurgicaux, ainsi que d'anciens évènements hémorragiques, le traitement habituel à leur admission, le type d'anticoagulant, le motif de l'hospitalisation ou d'admission, le motif de prise des anticoagulants, le type d'évènement hémorragique, leur prise en charge et le devenir des anticoagulants et des données biologiques recueillies sur place.

Le score Hemmorr2hage a été étudié pour le groupe 0, car il était intéressant de définir le risque hémorragique de nos patients, en vue de comparer différents traitements. Ce score se totalise sur 11 points, et estime le risque hémorragique. Il est faible entre 0-1; modéré entre 2-3; élevé supérieur ou égal à 4.

Items	HEMORR2HAGES	Points
H	Maladie rénale ou Hépatique	1
E	Intoxication alcoolique (Ethanol)	1
M	Néoplasie en cours ou en rémission (Malignancy)	1
O	Age supérieur à 75 ans (Older)	1
R	Réduction de fonction plaquettaire (thrombopénie ou thrombopathie)	1
R	Antécédent de saignement (Rebleeding risk)	2
H	HTA non contrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteur Génétique CYP 2C9	1
E	Risque Excessif de chute	1
S	Antécédent d'AVC (Stroke)	1

Devant l'insuffisance de patients sous AOD, il a été décidé de réaliser un second recrutement avec un schéma d'inclusion qui diffère.

Ce 2ème groupe de patients, nommé groupe 1, a été recueilli selon un mode prospectif observationnel. Les patients sont également âgés d'au moins 65 ans. Ils ont été admis aux Urgences du CHU Rouen, durant la période de 01/11/2018 au 28/02/2019, dans les services de Gériatrie Aiguë de l'hôpital Saint-Julien, à Petit Quevilly,

Ils sont sous anticoagulant (AOD et/ou AVK) et n'ont pas présenté d'événement hémorragique. Ils constituent le groupe de patients « sous anticoagulant (AOD et/ou AVK) et sans événement hémorragique (EH) ».

Les critères d'inclusion sont les mêmes que pour le groupe 0, un âge des patients de 65 ans ou plus au moment de l'admission dans leur service respectif, et un traitement anticoagulants (AVK ou AOD) en cours.

Les patients exclus du 2ème groupe sont ceux ayant des évènements hémorragiques sous anticoagulants ou sous antiagrégants plaquettaires, ou ayant une prise en charge palliative ou en soins de confort, les patients âgés bénéficiant de techniques médicales invasives (VNI, Intubation), les patients âgés de plus de 75 ans dont le pronostic vital est engagé.

Les mêmes variables ont été étudiées dans ce groupe. En revanche, les ATCD d'évènements hémorragiques n'ont pas été étudiés, ainsi que le score Hemmorr2hage, en raison de l'absence d'EH chez ces patients.

112 patients ont été inclus dans le groupe 1.

Sur le plan éthique et réglementaire, une demande d'autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) a été réalisée au CHU Rouen. Sur le plan statistique, l'impact des facteurs qualitatifs a été mis en évidence par un test du Chi 2. L'impact des facteurs quantitatifs a été mis en évidence par un test de Kruskal-Wallis, puis Wilcoxon si nécessaire pour discriminer les groupes avec un taux d'erreur de 5%.

Résultats

I. Résultats groupe 0 avec événements hémorragiques

Cent douze patients ont été inclus, parmi lesquels 56 femmes et 56 hommes. L'âge médian est de 83.5 ans, avec des extrêmes allant de 65 ans à 94 ans.

Les principaux antécédents étaient représentés par des antécédents cardiovasculaires pour 88 patients (78.6%). Le détail des antécédents médicaux est listé sur le tableau 1.

Tableau 1 : Antécédents médicaux

Antécédents	N (%)
Cardiologique	88 (78,6 %)
Neurologique	39 (34,8 %)
Rénaux	23 (20,5 %)
Métabolique	22 (19,6 %)
Pulmonaire	18 (16,1 %)
Maladie de système	17 (17,9 %)
Oncologique	15 (13.4 %)
Hépato gastroentérologie	11 (9,8 %)

Le score Hemmorr2hage moyen est de 2,69 +/- 1,46 (IC 95% : 2,40 - 2,97)

Le tableau 2 détaille les traitements habituels des patients âgés inclus. Les diurétiques thiazidiques et les statines étaient les plus représentés.

Il a été retrouvé 23 cas d'interactions médicamenteuses soit 20.5%

Tableau 2 : Traitements habituels

Traitements	N (%)
Diurétique thiazidique	53 (47,3 %)
Statine	41 (36,6 %)
Bétabloquant	38 (33,9 %)
IPP	34 (30,4 %)
IEC	32 (28,6 %)
Anti-arythmique	31 (27,7 %)
Benzodiazépines	30 (26,8 %)
Antiagrégant plaquettaire	21 (18,8 %)
ARAII	16 (14,3 %)
Inhibiteur calcique	14 (12,5 %)
Corticoïde	10 (8,9 %)
Insuline	9 (8,0 %)
Alpha bloquant	9 (8,0 %)
Antibiotique	8 (7,1 %)

Beta2 inhalé	5 (4,5 %)
Anti diabétique oraux	5 (4,5 %)
Neuroleptique	5 (4,5 %)
Morphiniques	5 (4,5 %)
Corticoïde inhalé	3 (2,7 %)
Oxygénothérapie	2 (1,8 %)
AINS	1 (0,9 %)
Triflucan	0 (0,0 %)

Le tableau 3, détaille le type d'anticoagulants prescrits et on pourra noter que le PREVISCAN est de loin le plus prescrit.

Tableau 3 : Anticoagulants à leur admission

Type de traitement anticoagulant	N (%)
PREVISCAN	75 (67.0 %)
COUMADINE	18 (16.1 %)
Données manquantes DM	9 (8.0 %)
AOD	8 (7,1 %)
SINTRON	2 (1,8 %)

Les motifs des anticoagulants prescrits pour ce groupe étaient majoritairement représentés par la fibrillation auriculaire (tableau 4)

Tableau 4 : Indications médicales des anticoagulants

Motif du traitement anticoagulant	N (%)
ACFA	72 (64,3 %)
TVP - EP	14 (12,5 %)
Pathologie coronarienne	11 (9,8 %)
Valve	10 (8,9 %)
Données manquantes	5 (4.5 %)

Le tableau 5, liste les antécédents hémorragiques de la série de patients inclus, 95 patients ont présentés des antécédents hémorragiques, dont 66 sont connus.

Tableau 5 : Antécédents épisodes hémorragiques et localisations

ATCD d'hémorragie	N (%) N=95
Cutané	30 (31.5 %)
Données manquantes	29 (30.5 %)
ORL	14 (14.7 %)
Hépato gastroentérologie	13 (13.7 %)
Urologique et/ou Gynécologique	5 (5.2 %)
Cérébral	4 (4.2 %)

Le tableau 6 détaille les motifs d'hospitalisation des patients inclus.

Tableau 6 : Motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	N (%)
Saignement extériorisé	68 (60,7%)
Chute / traumatisme	23 (20,5%)
Surdosage	20 (17,9%)
Anémie	16 (14,3%)
Dyspnée	9 (8,0%)
Trouble du comportement	6 (5,4%)
Douleur abdominale	6 (5,4%)
Douleur thoracique	5 (4,5%)
AEG	3 (2,7%)
Fièvre	2 (1,8%)

Les complications hémorragiques lors du passage aux urgences, sont majoritairement représentées par des manifestations cutanées, comme le liste le tableau 7

Tableau 7 : Evènements hémorragiques sous anticoagulants constaté au urgence

Evénement hémorragique	N (%)
Cutané	40 (35,7 %)
Asymptomatique	21 (18,8 %)
ORL	20 (17,9 %)
Hépato gastroentérologie	15 (13,4 %)
Urologique	9 (8,0 %)
Cérébral	4 (3,5 %)
Pulmonaire	3 (2,7 %)

Le devenir des anticoagulants et la prise en charge médicamenteuse, aux Urgences, devant des manifestations hémorragiques, sont listés au niveau du Tableau 8 et 9.

Tableau 8 : Devenir des anticoagulants

Devenir des anticoagulants	N (%) n = 84
Diminution	31 (27,7%)
Pas de changement	28 (25,0%)
Arrêt	21 (18,8%)
Switch	4 (3,6%)

Tableau 9 : PEC médicamenteuse

PEC médicamenteuse	N (%)
Arrêt temporaire	74 (66,1%)
Vitamine K	48 (42,9%)
CG	23 (20,5%)
PPSB	8 (7,1%)

Dans cette série,12 patients sont décédés, dont 6 aux urgences soit 5.4%

Tableau 11 : Valeurs biologiques moyennes à leur admission aux Urgences

Hémoglobine	11.07 g/dl
TP	31.6 %
INR	7.2
Plaquettes	235 700/mm^3
CRP	42.7 mg/l
Créatinine	123.3 µmol/l
ASAT	57.2 UI/l
ALAT	30.9 UI/l
PAL	105.44 UI/l
GGT	103.02 UI/l
Bilirubine totale	14.42 mg/dl

II. Résultats du groupe 1 sans événement hémorragique

Cent douze patients sans événement hémorragique sous anticoagulant oraux ont été inclus, parmi lesquels 65 (58.0%) femmes et 47 (42%) hommes. L'âge médian est de 87 ans, avec des extrêmes allant de 71 ans à 97 ans.

Les principaux antécédents étaient représentés par des antécédents cardiovasculaires pour la majorité des 112 patients (100%). Le détail des antécédents médicaux est listé sur le tableau 12.

Tableau 12 : Antécédents médicaux

Antécédents	N (%)
Cardiologique	112 (100 %)
Métabolique	58 (51.8%)
Neurologique	50 (44.6%)
Pulmonaire	36 (32.1%)
Oncologique	26 (23.2%)
Hépato gastroentérologie	23 (20.5%)
Rénaux	20 (17.9%)

Le tableau 13 détaille les traitements habituels des patients inclus. Les diurétiques thiazidiques et les statines étaient les plus représentés.

Il a été retrouvé 34 cas d'interactions médicamenteuses soit 30.4%

Tableau 13 : traitements habituels

Traitements	N (%)
Bétabloquant	67 (59.8%)
IPP	50 (44.6%)
Benzodiazépines	45 (40.2%)
Antibiotique	44 (39.3%)
Inhibiteur calcique	41 (36.6%)
Beta2 inhalé	40 (35.7%)
Corticoïde inhalé	40 (35.7%)
Anti-arythmique	27 (24.1%)
Statine	26 (23.2%)
Insuline	25 (22.3%)
IEC	19 (17.0%)
Neuroleptique	18 (16.1%)
Alpha bloquant	17 (15.2%)
ARAII	16 (14.3%)
Diurétique thiazidique	9 (8.0%)
Morphiniques	7 (6.2%)
Antiagrégant	6 (5.4%)
Corticoïde	6 (5.4%)
Anti diabétique oraux	4 (3.6%)
Triflucan	4 (3.6%)
AINS	0 (0%)
Oxygénothérapie	0 (0.0%)

Le tableau 14 détaille le type d'anticoagulants prescrits et on pourra noter que les AOD sont les plus prescrits.

Tableau 14 : Anticoagulants à leur admission

Type de traitement anticoagulant	N (%)
AOD	44 (39.3 %)
PREVISCAN	36 (32.1 %)
COUMADINE	31 (27.7 %)
SINTRON	1 (0,9 %)

Les motifs des anticoagulants prescrits pour ce groupe étaient majoritairement représentés par la fibrillation auriculaire (tableau 15).

Tableau 15 : Indications médicales des anticoagulants

Motif du traitement anticoagulant	N (%)
ACFA	53 (64,3 %)
TVP - EP	21 (12,5 %)
Pathologie coronarienne	17 (9,8 %)
Données manquantes	15 (4.5 %)
Valve	6 (8,9 %)

Le tableau 16 détaille les motifs d'hospitalisation des patients âgés inclus.

Tableau 16 : Motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	N (%)
Dyspnée	57 (50.9 %)
Chute / traumatisme	31 (27.7 %)
Fièvre	25 (22.3 %)
AEG	20 (17.9 %)
Trouble du comportement	9 (8.0 %)
Douleur abdominale	5 (4.5 %)
Anémie	2 (1.8 %)
Douleur thoracique	2 (1.8 %)
Surdosage	0 (0 %)
Saignement extériorisé	0 (0 %)

Tableau 17 : Valeurs biologiques moyennes à leur admission en court séjour gériatrique

Hémoglobine	12.27 g/dl
INR	2.9
Plaquettes	228 000/mm^3
CRP	69.6 mg/l
Créatinine	102 µmol/l
ASAT	42.14 UI/l
ALAT	26.8 UI/l
PAL	98.23 UI/l
GGT	69.27 UI/l
Bilirubine totale	12.32
Albumine	32.23

Il est à noter, dans notre étude, que les complications hémorragiques cutanées restent majoritaires suivis de complications ORL (épistaxis, gingivorragies) et digestifs (rectorragie).

On note que les complications hémorragiques cérébrales sont absentes dans le groupe AOD, et 4 cas ont été détectés dans le groupe AVK, avec une prise en charge uniquement médicale

Dans le détail :

Evénement hémorragique	AVK **N = 92**	AOD **N = 8**
Cutané	35	2
Asymptomatique	20	0
ORL	16	3
Hépato gastroentérologie	11	1
Urologique	8	1
Cérébral	4	0
Pulmonaire	2	1

Au total, sur les 112 patients inclus, 12 sont décèdés, parmi lesquels 50% aux Urgences.

Dans le détail :

Lieu du décès	AVK **N = 12**	AOD **N = 0**
Service Hospitalisation	**7**	**0**
Urgences	**5**	**0**

La prise en charge médicamenteuse est résumée ainsi, suivant le groupe anticoagulant :

PEC médicamenteuse	**AVK**	**AOD**
Arrêt temporaire	68 (14 DM)	4 (3 DM)
Vitamine K	47 (14 DM)	1 (3 DM)
PPSB	7 (14 DM)	1 (3 DM)
CG	17 (0 DM)	3 (0 DM)

III. Analyse uni variée

		Groupe 1 sans EH	Groupe 0 avec EH	P value (α = 0.05)
Age (moyenne (écart-type))		86.79 (5.28)	82.38 (7.19)	**<0.001**
Sexe (%)	0	65 (58.0)	56 (50.0)	0.22
	1	47 (42.0)	56 (50.0)	

Facteurs étudiés -> Antécédents		Groupe 1 sans EH	Groupe 0 avec EH	P value (α = 0.05)
Pulmonaire	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	**<0.001**
	0	76 (67.9)	85 (75.9)	
	1	36 (32.1)	18 (16.1)	
Cardiologique	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	**<0.001**
	0	0 (0.0)	15 (13.4)	
	1	112 (100.0)	88 (78.6)	
Rénaux	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	0.41
	0	92 (82.1)	80 (71.4)	
	1	20 (17.9)	23 (20.5)	
Neurologique	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	0.31
	0	62 (55.4)	64 (57.1)	
	1	50 (44.6)	39 (34.8)	
Hépato gastroentérologie	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	**<0.05**
	0	89 (79.5)	92 (82.1)	
	1	23 (20.5)	11 (9.8)	
Métabolique	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	**<0.001**
	0	54 (48.2)	81 (72.3)	
	1	58 (51.8)	22 (19.6)	
Oncologique	DM	0 (0.0)	9 (8.0)	0.10
	0	86 (76.8)	88 (78.6)	
	1	26 (23.2)	15 (13.4)	

Facteurs étudiés -> Traitements		Groupe 1 sans EH	Groupe 0 avec EH	P value (α = 0.05)
Antiagrégant	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.001**
	0	106 (94.6)	89 (79.5)	
	1	6 (5.4)	21 (18.8)	
IPP	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.05**
	0	62 (55.4)	76 (67.9)	
	1	50 (44.6)	34 (30.4)	
Corticoïde	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	0.28
	0	106 (94.6)	100 (89.3)	
	1	6 (5.4)	10 (8.9)	
Statine	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.05**
	0	86 (76.8)	69 (61.6)	
	1	26 (23.2)	41 (36.6)	
ARAII	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	1
	0	96 (85.7)	94 (83.9)	
	1	16 (14.3)	16 (14.3)	
Thiazidique	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.001**
	0	103 (92.0)	57 (50.9)	
	1	9 (8.0)	53 (47.3)	
IEC	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.05**
	0	93 (83.0)	78 (69.6)	
	1	19 (17.0)	32 (28.6)	
Bétabloquant	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.001**
	0	45 (40.2)	72 (64.3)	
	1	67 (59.8)	38 (33.9)	
Inhibiteur calcique	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	**<0.001**
	0	71 (63.4)	96 (85.7)	
	1	41 (36.6)	14 (12.5)	
Anti arythmique	DM	0 (0.0)	2 (1.8)	0.48
	0	85 (75.9)	79 (70.5)	
	1	27 (24.1)	31 (27.7)	

Facteurs étudiés -> Motifs d'hospitalisation		Groupe 1 sans EH	Groupe 0 avec EH	P value (α = 0.05)
Chute et/ou Trauma	DM	3 (2.7)	4 (3.6)	0.22
	0	78 (69.6)	85 (75.9)	
	1	31 (27.7)	23 (20.5)	
Fièvre	DM	0 (0.0)	4 (3.6)	**<0.001**
	0	87 (77.7)	106 (94.6)	
	1	25 (22.3)	2 (1.8)	
Anémie	DM	0 (0.0)	4 (3.6)	**<0.001**
	0	110 (98.2)	92 (82.1)	
	1	2 (1.8)	16 (14.3)	

Facteurs étudiés -> Données biologiques	Groupe 1 sans EH	Groupe 0 avec EH	P value (α = 0.05)
CRP (moyenne (écart-type))	53.94 (26.95)	32.46 (34.06)	**<0.001**
Créatinémie (moyenne (écart-type))	71.12 (34.08)	58.21 (40.13)	**<0.05**
ASAT (moyenne (écart-type))	23.24 (11.41)	10.02 (12.32)	0.39
ALAT (moyenne (écart-type))	17.09 (10.51)	8.00 (11.09)	0.83
PAL (moyenne (écart-type))	55.46 (27.75)	21.51 (29.49)	0.55
GGT (moyenne (écart-type))	47.43 (25.31)	21.17 (27.32)	0.12
Bilirubine Totale (moyenne (écart-type))	18.63 (12.93)	8.90 (11.86)	0.23

Discussion

Cette étude présente un biais de sélection sur le recrutement. En effet, nous avons comparé deux populations à deux périodes différentes.

Le groupe 0, constitué de patients avec des événements hémorragiques, est un groupe dont l'ancienneté est manifeste, la période de recrutement s'étalant entre 2012 et 2017, alors que le groupe 1 est constitué de patients âgés sans événement hémorragique, sur une période plus récente (2018/2019).

Ceci a son importance car les AOD sont beaucoup plus utilisés actuellement et le PREVISCAN (fluindione°) est une thérapeutique tendant à être de moins en moins utilisée en France (et même non utilisée dans d'autres pays comme les Etats-Unis).

Les AOD ne sont impliqués que dans 8 cas sur 112, soit 7.1% des cas, en raison de l'ancienneté des dossiers médicaux et de l'usage limité à cette période des AOD, pour cette tranche d'âge.

Nous avons aussi comparé 2 groupes dont le type de recrutement est différent ; recrutement rétrospectif pour le groupe 0 et recrutement prospectif pour le groupe 1.

Nous n'avons pas pu effectuer d'analyses multivariées du fait d'un effectif de taille relativement petite.

Dans l'étude rétrospective, il y a des données manquantes, puisqu'il s'agit d'une étude de dossiers cliniques dont les plus anciens remontent à 2012. Il aurait été intéressant pour ces différentes raisons de mener une étude rétrospective sur plusieurs sites normands. Cette étude multi sites aurait permis d'obtenir un échantillon plus important sur la période 2012/2019, de proposer une étude prospective observationnelle sur des sujets âgés de plus de 75 ans, afin de mieux documenter les évènements hémorragiques sous anticoagulants, et enfin de pouvoir les corréler à des scores validés comme le score HEMORR$_2$HAGES et à leur état de fragilité par l'usage de scores validés par la H.A.S (comme les critères de Fried et al).

Dans notre étude, le critère dénutrition n'a pu être exploité car les marqueurs de la dénutrition comme l'albumine n'ont pas pu être recueillis dans l'étude rétrospective.

Enfin, nous avons pris le parti de n'étudier que les évènements hémorragiques sous anticoagulants per os ; il serait intéressant dans une prochaine étude d'étudier les complications hémorragiques sous antiagrégants plaquettaires au sein de la population âgée.

Devant un effectif très limité, malgré une période de recueil plus ou moins longue, nous n'avons pas pu réaliser de comparaison entre les patients âgés ayant des complications hémorragiques sous AVK et les patients âgés ayant des complications hémorragiques sous AOD.

Notre étude a mis en évidence que les patients âgés ayant des antécédents pulmonaires, cardiologiques, métaboliques et gastroentérologiques présentent moins de complications hémorragiques sous anticoagulants. Il en est de même lors de l'association aux IPP, aux bétabloquants, et aux inhibiteurs calciques, ainsi que lors d'une fièvre, ou d'une augmentation de la CRP.

En revanche, l'association des anticoagulants aux antiagrégants plaquettaires, aux diurétiques thiazidiques, aux IEC, aux statines, est susceptible d'augmenter le risque hémorragique, ainsi que la présence d'une anémie, où d'une insuffisance rénale.

Un travail de thèse de Médecine Générale a été réalisé par Madame Anaïs CLÉMENÇOT (48) consistant en une étude observationnelle et descriptive des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire au SAU Bel Air du CHR Metz-Thionville entre septembre 2013 et septembre 2014.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la gravité des accidents hémorragiques dans le groupe AOD comparativement au groupe AVK. Cent treize patients sur 39934 patients ont présenté un accident hémorragique sous traitement anticoagulant oral toutes indications confondues. Parmi ces 173 patients, 126 étaient sous AVK. Le nombre de patients de plus de 75 ans était de 146.

Les sites hémorragiques majoritaires étaient ORL, cérébraux et digestifs.

Les hémorragies digestives étaient plus fréquentes dans le groupe AOD mais la différence observée n'était pas significative (p=0.08). Le taux d'hémorragie intracrânienne était similaire dans les 2 groupes.

Les patients décédés au cours de cette étude étaient au nombre de 3 dans le groupe AOD et de 10 dans le groupe AVK (48).

Dans notre étude sur les 112 patients inclus, 12 sont décédés, tous étaient sous AVK, Il est intéressant de noter cette information, tout en prenant en compte le fait que les AOD étaient moins prescrits sur la période de recrutement du groupe 0.

L'âge en tant que tel pour le traitement par AVK n'est pas une contre-indication comme le montre l'étude italienne de Poli *et al* (49) dans laquelle l'âge de plus de 85 ans chez les patients souffrant d'une complication hémorragique n'est pas considéré comme un facteur de risque à la différence de l'antécédent de saignement, de cancer et ou de chutes.

Dans notre étude, l'âge ne semble pas être un facteur susceptible d'être impliqué dans la survenue de complications hémorragiques.

L'équipe de Holster *et al* (50) a réalisé une méta-analyse avec 43 essais pour un total de 151 578 patients, montrant que les AOD étaient associés à un risque modeste mais significativement plus élevé de saignements gastro-intestinaux.

Dans le travail de thèse de Mme CLÉMENÇOT, les hémorragies intracrâniennes sont similaires dans les deux groupes (17% pour les AOD vs 18% pour les AVK). Ce résultat est différent de ce que l'on retrouve dans la littérature, en effet il est prouvé que les patients sous AOD ont un taux significativement plus faible d'hémorragies intracrâniennes que sous AVK notamment dans le sous-groupe des hématomes sous-duraux comme le rapporte une méta-analyse menée par Connolly *et al* (51). Leur étude a montré que le risque d'HSD était significativement plus élevé dans le groupe AVK par rapport au groupe des AOD avec un risque plus faible dans le sous-groupe des anti-Xa.

Il est intéressant de noter, sans pour autant tirer des conclusions hâtives, du fait d'un échantillon très faible, que dans notre étude, les complications hémorragiques cérébrales sont absentes dans le groupe AOD, et 4 cas ont été détectés dans le groupe AVK.

L'étude de Peeterbroeck J *et al* (52) a permis d'inclure 242 patients parmi lesquels 178 patients étaient sous AVK et 67 patients sous AOD, ce qui a permis une analyse comparative contrairement à notre étude.

Concernant les interactions médicamenteuses sous AVK, les traitements à l'admission avaient au moins une interaction pharmacocinétique pouvant augmenter l'effet des AVK et 3 % avaient un médicament pouvant diminuer l'effet des AVK. Par ailleurs, 35 % des traitements avec AVK comportaient des interactions pharmacodynamiques, dont 26 % avaient une bithérapie anticoagulante oral/acide acétylsalicylique (AAS).

Dans notre travail, cette proportion était estimée à un seul patient.

Chez les patients sous AOD, aucune association médicamenteuse contre-indiquée n'a été retrouvée, ce qui est le cas dans notre étude. Cependant, 4 patients (6 %) avaient un inducteur métabolique (la primidone) dans leur traitement qui peut diminuer l'effet anticoagulant des AOD. Chez ces patients sous bithérapie, 3 hémorragies ont été notées (52).

Il est important de noter que la proportion de patients recevant une bithérapie antiagrégant/anticoagulant est non négligeable. Selon certaines études, elle est généralement de 20% (53), mais est ici estimée à 26 %, alors qu'il s'agit d'un facteur de risque hémorragique facilement évitable.

Dans notre travail, cette association est retrouvée pour 21 patients (18.8%).

L'étude de Peeterbroeck J *et al* (52) a montré un taux de 17% d'hémorragies chez des patients gériatriques traités par un anticoagulant oral dont près d'un tiers (30 %) d'hémorragies majeures.

Les sites hémorragiques étaient le système gastro-intestinal, les épistaxis, les tissus mous et le système urologique. Il n'y avait pas de différence significative en termes de proportions d'hémorragies sous AVK et sous AOD, tous types de gravité confondus. De même, il n'y avait pas de différence significative dans les proportions d'hémorragies majeures sous AVK et sous AOD.

Concernant les sites hémorragiques, 50 % des hémorragies sous AOD concernaient le système gastro-intestinal. Ces résultats sont identiques à ceux de l'étude de Sholzberg *et al.* (54).

Concernant les hémorragies sous AVK, un tiers touchait le système gastro-intestinal, ces résultats sont comparables avec ceux d'une étude cas-contrôle chez les patients âgés sous anticoagulants oraux (55).

Dans notre étude les principaux sites hémorragiques étaient le site cutanée (ou tissu mous), les épistaxis, le système gastro-intestinale, puis le système urologique. La comparaison est relative étant donné le faible échantillon de patients sous AOD, mais la présence d'une forte proportion de sites hémorragiques cutanées, peut s'expliquer par le fait que le recueil des évènements hémorragiques a été réalisé aux urgences, alors que l'étude de Peeterbroeck s'est limitée aux patients hospitalisés en gériatrie, excluant *de facto* les patients non hospitalisés.

L'objectif de cette thèse est de déterminer les principaux facteurs pouvant être à l'origine d'évènements hémorragiques. Il apparait, dans la littérature, six différents types de situations à risque. La maladie rénale chronique, l'insuffisance pondérale ou la malnutrition, les chutes, les troubles cognitifs, la polymédication et le cancer.

Pour chacune de ces situations, il est nécessaire d'évaluer le risque vasculaire, d'identifier les différentes possibilités de traitement anticoagulant et de choisir celui qui semble le plus approprié pour contrôler le risque de thrombose et de saignement.

Les personnes âgées ont souvent une combinaison de ces situations et cela souligne l'importance d'une telle réflexion.

Nous allons donc étudier chacune de ces situations, dans cette dernière partie de la discussion.

1. Insuffisance rénale chronique

Le traitement par anticoagulant est difficile à gérer chez les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC). En effet, ces patients présentent un risque plus élevé de thrombose veineuse, de fibrillation atriale (FA) et de saignement (56-57-58). L'anémie est très fréquente chez les patients IRC. Elle entraîne une perte d'écoulement laminaire dans les artérioles, de sorte que les globules rouges n'entraînent plus les plaquettes et le plasma vers l'endothélium, induisant ainsi une prolongation du temps de saignement. Cependant, le traitement de l'anémie corrige partiellement ce problème (59). De plus, l'accumulation de toxines urémiques entraîne un dysfonctionnement plaquettaire dû à une diminution de l'adhérence plaquettaire et de la libération des granules (59).

De plus, cette situation induit une coopération cellulaire plus importante, provoquant une réponse inflammatoire et conduisant à un stress oxydatif accru. Tous ces troubles définissent un profil de patients prothrombotiques.

Ces éléments sont retrouvés dans notre étude car l'insuffisance rénal semble être un facteur d'apparition d'évènements hémorragiques.

Dans une telle situation, la gestion des risques avec les antagonistes de la vitamine K (AVK) est délétère à la santé du patient (60) conduisant à un risque accru de saignement (61). L'INR est particulièrement instable en raison de l'accumulation de métabolites inactifs conduisant à un TTR (time in therapeutic range) labile. Les risques d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'accidents ischémiques transitoires, d'événements cardiovasculaires majeurs et de saignements majeurs au cours d'un traitement par AVK sont plus élevés chez les patients IRC sévères que chez ceux sans IRC et que chez ceux avec une IRC modérée (62). De plus, une étude a rapporté que les patients IRC présentant une FA traitée par AVK avaient un INR instable et souvent au-dessus de la zone cible (62).

En outre, une néphrite interstitielle et des saignements glomérulaires induits par AVK ont été rapportés. Cette néphropathie liée à l'anticoagulant est associée à une IRC et expose le patient à une mortalité accrue. Elle a été initialement définie comme une néphropathie liée à la Warfarine, car elle était le seul anticoagulant oral disponible (ou largement utilisé) jusqu'à récemment (63). Cependant, la terminologie actuellement utilisée est la néphropathie liée à l'anticoagulant, étant donnés que les AOD ont également été associés à des épisodes ponctuels d'hématurie glomérulaire et d'atteintes rénales aiguës (64-65-66).

Les AOD ont été comparés à la Warfarine dans des grandes études de phase III (67). Chez les patients âgés de plus de 75 ans, une méta-analyse a rapporté une réduction de 45 % de la thrombose et une réduction de 61 % des saignements graves sous AOD. Chez les patients IRC, il a été retrouvé la même tendance, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs en raison du faible nombre de patients IRC (67). En cas d'IRC modérée, la dose des AOD doit être ajustée chez les patients ayant une FA. En revanche, cela n'a pas été confirmé dans les autres indications, car les doses réduites n'ont pas été étudiées.

2. Malnutrition

La malnutrition est fréquente chez les personnes âgées. Elle touche 30 à 60 % des patients âgés hospitalisés. Elle est définie par une perte de poids d'au moins 10 % en six mois (ou de 5 % par mois), et d'une albuminémie inférieure à 35 g/L ou d'un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 21 kg/m2 (68).

Les anticoagulants oraux, en particulier les AVK, et, dans une moindre mesure, les AOD, sont liés aux protéines plasmatiques et spécialement à l'albumine (69). Cela peut influencer leur biodisponibilité et augmenter le risque de saignements en cas d'hypoalbuminémie avec les AVK (70).

Ainsi, la surveillance de l'INR doit être envisagée chez ces patients afin de réduire le risque de surdosage. En revanche, il n'y a actuellement aucune donnée clinique sur les AOD.

Le dépistage de la malnutrition est important chez les patients âgés traités par anticoagulant. Il permet d'ajuster la dose de manière appropriée et de surveiller le niveau d'anticoagulation (71). Une fois la malnutrition diagnostiquée, le programme nutritionnel et la prescription de suppléments oraux réduisent la mortalité de 34 % (71-72). Cependant, en cas de traitement par AVK, la présence de vitamines K dans les compléments nutritionnels pourrait conduire à un déséquilibre de l'INR, ce qui nécessiterait un ajustement supplémentaire de la posologie des AVK. Bien entendu, il y a une préoccupation similaire en cas de consommation d'aliments contenant de la vitamine K (brocoli, artichaut…).

3. Les chutes

Toute chute augmente naturellement le risque de saignement lors de l'utilisation d'antithrombotiques, qu'ils s'agissent d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires. Pour cette raison, le risque de chute est l'une des principales raisons médicales évoquées (26,7 %) pour ne pas prescrire d'anticoagulants (73).

On retrouve des données similaires dans notre étude, car le motif d'hospitalisation de 20.5 % des patients du groupe 0, étaient les chutes.

Cependant, la balance bénéfice/risque reste favorable à l'utilisation des anticoagulants chez les patients à risque de chute (74). De plus, la European cardiology society précise que : « le risque considérable d'AVC sans traitement anticoagulant oral est toujours plus important que le risque de saignement sous anticoagulants oraux, même chez les personnes âgées, chez les patients avec des troubles cognitifs et les patients à risque de chutes ou fragiles » (75).

Une évaluation systématique et complète du risque de chute devrait être effectuée afin d'identifier les facteurs de risque pouvant être traités et de rechercher les autres facteurs de risque (76). Les signes de gravité liés aux conséquences de la chute sont : la rhabdomyolyse, l'hypothermie, la pression artérielle, les fractures et aussi le nombre de chutes (> 2 chutes par an) sans qu'aucun facteur curable ne soit identifié (76). Par ailleurs, plusieurs médicaments à risque de chute ont été identifiés chez la personne âgée, comme les anticonvulsivants, les neuroleptiques.

De façon générale, tout patient à risque de chute qui prend un anticoagulant devrait également recevoir de la vitamine D. Les doses de 700 UI à 1 000 UI de vitamine D par jour pourraient ainsi réduire les chutes de 19 % à 26 % (77). Toutefois, l'utilisation de doses de vitamine D inférieures à 700 UI par jour dans l'indication de prévention des chutes chez les personnes âgées n'est pas efficace. Par conséquent, un apport quotidien d'au moins 700 UI de vitamine D est justifié chez les personnes âgées de 65 ans et plus (77). De plus, une bonne observance est essentielle afin de garantir un effet de la vitamine D sur les chutes.

4. Troubles cognitifs

La démence est associée à la survenue d'une mortalité plus importante chez les patients présentant une FA (78). Plusieurs études ont clairement établi que la déficience cognitive augmentait le risque de thromboembolique et de saignement (79). En effet, en cas de déficience cognitive, le patient peut potentiellement : oublier de prendre son traitement, risquant ainsi une récidive de sa thrombose ; prendre le traitement plus d'une fois (ayant oublié qu'il l'avait déjà pris), s'exposant ainsi à un surdosage et à un risque de saignement. Il est donc important d'identifier les patients atteints de troubles cognitifs.

Ce paramètre n'a pas été évalué dans notre étude.

Le test le plus classique est le MMSE (mini-mental state examination) (80). Cependant, ce test comporte trente questions et est donc chronophage. Il est ainsi peu utilisé en pratique clinique.

Le test MIS (memory impairment screen) est plus simple et plus rapide (79-80). Le patient doit essayer de se rappeler de quatre mots écrits sur une feuille de papier (par exemple, maquereau, oignon, rose et saule), et les restituer dix minutes plus tard. S'il ne peut pas se souvenir du mot en dépit d'indice, il peut potentiellement avoir des troubles cognitifs.

La présence d'un trouble cognitif n'est pas une contre-indication au traitement anticoagulant. En effet, le risque d'accident vasculaire cérébral sans anticoagulant reste important et il dépasse souvent le risque de saignement chez ces patients (81).

Il est nécessaire de suivre une bonne observance, pour ce faire, il est possible, de demander à un tiers de vérifier que le patient prend correctement son traitement, ou d'avoir recours à un pilulier, préparé une fois par semaine par un aidant. Des contrôles réguliers effectués par une infirmière, sont également une des meilleures options pour s'assurer que la prescription médicale est correctement suivie.

Pour le choix des anticoagulants chez ces patients atteints de troubles cognitifs, toutes les options thérapeutiques (AVK, AOD et HBPM) sont possibles.

5. Polymédication

Les patients âgés sont souvent atteints de plusieurs pathologies et fréquemment polymédiqués. Le nombre médian de médicaments administrés augmente ainsi avec l'âge s'étendant de 3,3 médicaments pour 65-74 ans, à 4 médicaments pour 75-84 ans et jusqu'à 4,6 médicaments pour les plus de 85 ans (82). Comme de nombreux médicaments peuvent interférer avec les AVK, le risque d'interaction médicamenteuse est beaucoup plus élevé chez les patients polymédiqués. En effet, même le paracétamol peut modifier l'INR, augmentant ainsi le risque de saignement (83). Il en est de même avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. De même, des données post-AMM ont rapporté quelques cas d'INR élevé ayant une pertinence clinique pendant l'administration concomitance de Warfarine et d'Esoméprazole.

Une surveillance est recommandée lors de l'initiation et de l'arrêt d'Esoméprazole avec la Warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine.

Ces données ne sont pas retrouvées dans notre étude, l'IPP semble être un facteur de diminution d'évènements hémorragiques.

Concernant les AOD, les interactions médicamenteuses sont moins nombreuses qu'avec les AVK. Seuls des puissants inhibiteurs de la voie métabolique tels que les cytochromes hépatiques doivent être pris en compte. Le CYP3A4 est impliqué dans le métabolisme hépatique du rivaroxaban et de l'apixaban. Une forte inhibition ou induction du CYP3A4 peut affecter les concentrations plasmatiques, l'efficacité ou la tolérance des AOD.

De plus, il existe un risque d'interaction potentiel avec les AOD au niveau du transporteur de P-glycoprotéine (P-gp) au niveau intestinal. L'inhibition compétitive de cette voie entraîne une augmentation des taux plasmatiques en médicament. De nombreux médicaments utilisés chez les patients présentant une FA sont des inhibiteurs de la P-gp (vérapamil, dronédarone, amiodarone, quinidine…).

En résumé, la gestion des co-médications avec les AOD semble moins délicate qu'avec les AVK. Cependant, il est important de rester prudent avec ces molécules qui sont des substrats des cytochromes hépatiques et de la P-gp.

Dans tous les cas, il est important de réduire la durée d'association entre un anticoagulant et un antiplaquettaire qui inhibent simultanément les voies de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique, augmentant ainsi le risque de saignement.

Ce qui semble, se confirmer dans notre étude.

6. Cancer

Les patients atteints de cancer sont plus exposés aux ETEV (84). En effet, l'épidémiologie des ETEV chez ces patients est bien connue et de nombreux facteurs de risque ont été identifiés. Environ 20 % de tous les cas d'ETEV sont survenus chez des patients atteints de cancer, et ils touchent jusqu'à 20 % des patients atteints de cancer avant leur décès (84).

La physiopathologie de la thrombose associée au cancer est complexe et n'est pas entièrement comprise. Les patients atteints de cancer ont un état prothrombotique résultant de l'activité synergique des facteurs impliqués dans la triade de Virchow : 1) stase du sang causée par la position allongée ou par compression tumorale ; 2) lésions vasculaires provoquées par l'intravasation de cellules cancéreuses, de médicaments ou de dispositifs thérapeutiques ; et 3) hypercoagulabilité du sang due à la libération de facteurs procoagulants des cellules cancéreuses qui affectent l'hémostase, y compris les fonctions plaquettaires et la cascade de la coagulation (85).

La présence d'une maladie métastatique au moment du diagnostic est également associée à un risque élevé d'ETEV (86). De nombreux autres facteurs de risque d'ETEV liés à la tumeur au patient et aux traitement ont été décrits (86).

En oncologie, les AVK se sont révélés être moins efficaces pour réduire le risque de thrombose que les HBPM et sans amélioration sur le contrôle du risque de saignement (87).

L'American society of clinical oncology a déclaré que : « Les HBPM sont recommandées pour le traitement initial de 5-10 jours des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires confirmées ainsi que pour la prophylaxie de longue durée d'au moins 6 mois » (88). En outre, il a été recommandé de préférer les HBPM aux AVK pour le traitement d'ETEV chez les patients atteints de cancer.

Une analyse de sous-groupe des études RECOVER (89-90) a porté sur les patients atteints d'un cancer à l'inclusion ainsi que sur les patients ayant eu un cancer diagnostiqué pendant l'étude. Cette analyse n'a retrouvé aucune différence significative concernant l'efficacité du traitement entre les patients atteints d'un cancer à l'inclusion et traités par dabigatran et ceux traités par warfarine.

En revanche, il n'y a pas de données sur l'utilisation du dabigatran chez les patients atteints de cancer et de FA et l'étude RELY n'a rapporté aucune donnée chez ces patients.

Nous ne devons pas tirer de conclusions hâtives concernant notre étude car cette comparaison s'est faite selon un mode de recrutement différent (biais de sélection), avec des données manquantes pour le recrutement rétrospectif. De plus, le recrutement s'est effectué sur deux lieux différents, avec des périodes de recrutement également distinctes. Enfin, les AOD sont plus largement prescrits de nos jours comme l'atteste le recrutement prospectif à Saint-Julien.

Conclusion

Les traitements anticoagulants, que ce soit des AOD ou des AVK, ont un bénéfice qui reste indiscutable mais qui est contrebalancé par la survenue d'évènements indésirables, qui sont propres à leur pharmacologie. Les deux principaux risques étant la conséquence d'un sur ou d'un sous-dosage comme pour tous médicaments, et qui sont dans ce contexte, les complications hémorragiques en cas de surdosage ou à l'opposé la survenue d'évènements thrombotiques liée à un sous-dosage.

Les AOD sont indiscutablement les anticoagulants les plus « séduisants » avec une supériorité globale en termes d'efficacité et de sécurité dans certaines indications, un certain confort aux patients qui n'ont plus à réaliser de prise de sang régulière. Ceci est démontré par une augmentation importante de l'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) chez les patients gériatriques.

De plus, il a été constaté une diminution significative des AVC et des embolies systémiques, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité toutes causes. Le risque d'hémorragie majeure reste similaire par rapport à la Warfarine, mais le risque d'hémorragies gastro-intestinales est plus élevé. En termes de coût pour la société, malgré l'absence de surveillance biologique, les AOD sont plus chers. Leur coût est évalué à environ 75 euros alors que celui des AVK comprenant le médicament et la surveillance biologique est de 15 euros.

En pratique, il est important pour la population gériatrique de déterminer les situations à risques, c'est bien souvent le médecin urgentiste qui est en 1ère ligne lorsque se produit une complication d'un traitement, notamment une complication d'ordre hémorragique. Il est plus simple et rassurant d'avoir une recommandation sur les conduites à tenir, et que cette dernière soit validée par les sociétés savantes. La sensibilisation des urgentistes aux recommandations de bonne pratique en matière de prise en charge des accidents hémorragiques et notamment d'antagonisation des anticoagulants doit être poursuivie comme cela a été possible avec les AVK.

Actuellement, pour les AOD, hormis les recommandations du GIHP, il n'est pas aisé de prendre en charge les complications hémorragiques. Nous le soulignons dans l'analyse faite de la littérature, des antidotes commencent à peine à être commercialisés. Leurs connaissances doivent être étendues, et des études de plus grande ampleur doivent être réalisées, centrées sur le sujet âgé, avec l'étude de marqueurs biologiques et anthropométriques, comme l'albumine, le poids, la fonction rénale, ainsi que le statut de fragilité de ces patients.

Ce travail observationnel (rétrospectif sur l'étude des complications hémorragiques sous anticoagulants) est un état des lieux sur les pratiques professionnelles mais l'analyse détaillée des taux d'hospitalisation, de mortalité et des critères démographiques par classe de molécules devra être effectuée en termes de morbi-mortalité et d'impact médico-économique, ce qui fera l'objet d'un travail ultérieur.

Bibliographie

1. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation 2012 ; 126 : 2381-91.

2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet 2014 ; 383 : 955-62.

3. Camm Aj, Amarenco P, Haas S, et al. Xantus: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016 ; 37 : 1145-53.

4. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized analysis. Thromb J 2013 ; 11 : 21.

5. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. J Clin Pharm Ther 2014 ; 39 : 118-35.

6. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014 ; 124 : 2450-8.

7. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : états des lieux, synthèse et surveillance. 2014. http://ansm.sante.fr/Dossiers/Lesanticoagulants/ Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance. (Consulté le 3 juillet 2017).

8. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. Cochrane Database Syst rev 2016 ; 30 : 3.

9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association (EHRA) practical guide on the use of nonvitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015 ; 17 : 1467-507.

10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ; 361 : 1139-51.

11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 883-91.

12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 981-92.

13. Guigliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation, ENGAGE. N Engl J Med 2013 ; 369 : 2093-104.

14. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014 ; 35 : 3033-69.

15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2342-52.

16. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008 ; 117 : 1711-6.

17. Weitz JL, Lensing MH, Prins R, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2017 ; 376 : 1211-22.

18. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Heart 2015 ; 101 : 1204-11.

19. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Lim W., Boonyawat K., Moffat K., Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding : a case report and systematic review. J Thromb Haemost. 2015;13:1790-1798.

20. Parasrampuria D.A., Marbury T., Matsushima N., Chen S., Wickremasingha P.K., He L. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. Thromb Haemost. 2015;113:719-727.

21. Wang X., Mondal S., Wang J., Tirucherai G., Zhang D., Boyd R.A. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14:147-154.

22. Ollier E., Hodin S., Lanoiselée J., Escal J., Accassat S., De Magalhaes E. Effect of activated charcoal on rivaroxaban complex absorption. Clin Pharmacokinet. 2017;56:793-801.

23. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., Albaladejo P., Antz M., Desteghe L. The 2018 European Heart Rythm Association practical guide on the use of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-1393.

24. Schulman S., Gross P.L., Ritchie B., Nahirniak S., Lin Y., Lieberman L. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor Xa inhibitors : a prospective cohort study. Thromb Haemost. 2018;118:842-851.

25. Majeed A., Agren A., Holmstrom M., Bruzelius M., Chaireti R., Odeberg J. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates : a cohort study. Blood. 2017;130:1706-1712.

26. Perzborn E., Gruber A., Tinel H., Marzec U.M., Buetehorn U., Buchmueller A. Reversal of rivaroxaban anticoagulation by haemostatic agents in rats and primates. Thromb Haemost. 2013;110:162-172.

27. Harinstein L.M., Morgan J.W., Russo N. Treatment of dabigatran-associated bleeding: case report and review of the literature. J Pharm Pract. 2013;26:264-269.

28. Ivanciu L., Toso R., Margaritis P., Pavani G., Kim H., Schlachterman A. A zymogen-like factor Xa variant corrects the coagulation defect in hemophilia. Nat Biotechnol. 2011;29:1028-1033.

29. Thalji N., Ivanciu L., Davidson R., Gimotty P., Krishnaswamy S., Camire R. A rapid pro-hemostatic approach to overcome direct oral anticoagulants. Nat Med. 2016;22:924-932.

30. Parsons-Rich D., Hua F., Li G., Kantaridis C., Pittman D., Arkin S. Phase 1 dose-escalating study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamcs of a recombinant factor Xa variant (FXa). J Thromb Haemost. 2017;15:931-937. I16L

31. Verhoef D., Visscher K.M., Vosmeer C.R., Cheung K.L., Reitsma P., Geerke D.P. Engineered factor Xa variants retain procagulant activity independent of direct factor Xa inhibitors. Nat Commun. 2017;8:528-538.

32. von Drygalski A.C.T., Bhat V., Griffin J.H., Gale A.J., Mosnier L.O. Improved hemostasis in hemophilia mice by means of an engineered factor Va mutant. J Thromb Haemost. 2014;12:363-372.

33. Ruff C., Giugliano R., Antman E. Management of bleeding with non-vitamin K antagonists oral anticoagulants in the era of specific reversal agents. Circulation. 2016;134:248-261.

34. Ansell J., Bakhru S., Laulicht B., Steiner S., Grosso M., Brown K. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. Thromb Haemost. 2017;117:238-245.

35. Stephan D, Cordeanu EM, Faller A, Mirea C, Schini-Kerth V, Frantz AS, Gaertner S. Les anticoagulants oraux directs, pharmacologie et principales indications. mt 2017 ; 23 (6) : 356-65

36. Schiele F., van Ryn J., Canada K., Newsome C., Sepulveda E., Park J. A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterisation. Blood. 2013;121:3554-3562.

37. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., Eikelboom J., Glund S., Bernstein R.A. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. N Engl J Med. 2017;377:431-441.

38. Gendron N., Gay J., Lemoine M., Gaussem P., Lillo-Le Louet A., Smadja D. Usefulness of initial plasma dabigatran concentration to predict rebound after reversal. Heamatologica. 2018;103:e226-e229.

39. Schmol M., Glund S., Harada A., Imazu S., De Smet M., Moschetti V. Idarucizumab does not have procoagulant effects : assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2017;117:269-276.

40. Trinh-Duc A., Lillo-Le Louet A., Tellier E., Viard T., Le Gal G., Smadja D. Interpretation of idarucizumab clinical trial data based on spontaneous reports of dabigatran adverse effects in the French pharmacovigilance database. Thromb Res. 2016;146:43-45.

41. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., Karbarz M.J., Abe K., Lee G. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med. 2013;19:446-451.

42. Connolly S., Milling T., Eikelboom J., Gibson M., Curnutte J., Gold A. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375:1131-1141.

43. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P., Wiens B. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med. 2015;373:2413-2424.

44. Myles T., Church F.C., Whinna H.C., Monard D., Stone S.R. Role of thrombin anion-binding exosite-I in the formation of thrombin- serpin complexes. J Biol Chem. 1998;273:31203-31208.

45. Sheffield W.P., Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Bhakta V., Arnold D.M., Crowther M.A. gammaT -S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. J Thromb Haemost. 2014;12:1110-1115.

46. Jourdi G, Gouin-Thibault I, Siguret V, Gandrille S, Gaussem P, Le Bonniec B. GammaT -S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. Thromb Haemost 2018 ; sous presse.

47. Dans AL, Connolly SJ,Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation 2013 ; 127 : 634-40.

48. Clémençot Anaïs. Étude observationnelle et descriptive des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire au SAU Bel Air du CHR Metz-Thionville entre septembre 2013 et septembre 2014. Thèse de Médecine Générale, HAL Id:hal-01733606, https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733606

49. Poli, D., Antonucci, E., Testa, S. et al. Bleeding risk in very old patients on Vitamin K antagonist treatment results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. Circulation, 2011, 124(7), 824-829.

50. Holster, I. L., Valkhoff, V. E., Kuipers, E. J. et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology, 2013, 145(1), 105-112.

51. Connolly, B. J., Pearce, L. A., & Hart, R. G. Vitamin K Antagonists and Risk of Subdural Hematoma Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Stroke, 2014, 45(6), 1672-1678

52. Peeterbroeck J, Danguy C, Lelubre C, Meulemans M, Higuet S. Hémorragies sous anticoagulants oraux en gériatrie : résultats d'une étude observationnelle. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2016 ; 14(4) : 406-12 doi:10.1684/pnv.2016.0615)

53. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant–antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. Stroke 2004 ; 35 : 2362-7.

54. Sholzberg M, Pavenski K, Shehata N, Cserti-Gazdewich C, Lin Y. Bleeding complications from the direct oral anticoagulants. BMC Hematol 2015 ; 15 : 18.

55. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly : a nested, prospective, case-control study. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 470-8.

56. Ocak G., Vossen C.Y., Lijfering W.M. Role of hemostatic factors on the risk of venous thrombosis in people with impaired kidney function. Circulation. 2014;129:683-691.

57. Olesen J.B., Lip G.Y.H., Kamper A.-L. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367:625-635.

58. Böttger B., Wehling M., Bauersachs R.M. Prevalence of renal insufficiency in hospitalised patients with venous thromboembolic events: a retrospective analysis based on 6,725 VTE patients. Thromb Res. 2014;134:1014-1019.

59. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int. 2011;80:181-189.

60. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. J Am Soc Nephrol. 2009;20:912-921.

61. Kooiman J., van Rein N., Spaans B. Efficacy and safety of vitamin K-antagonists (VKA) for atrial fibrillation in non-dialysis dependent chronic kidney disease. PLoS One. 2014;9:e94420.

62. Kalaitzidis R.G., Duni A., Liapis G. Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. Int Urol Nephrol. 2017;49:1401-1407.

63. Ryan M., Ware K., Qamri Z. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2228-2234.

64. Shafi S.T., Negrete H., Roy P. A case of dabigatran-associated acute renal failure. Wis Med J. 2013;112:173-175.

65. Wendte J., Voss G., VanOverschelde B. Influence of apixaban on antifactor Xa levels in a patient with acute kidney injury. Am J Health Syst Pharm. 2016;73:563-567.

66. Chan Y.-H., Yeh Y.-H., See L.-C. Acute kidney injury in asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2272-2283.

67. Bauersachs R.M. Managing venous thromboembolism with novel oral anticoagulants in the elderly and other high-risk patient groups. Eur J Intern Med. 2014;25:600-606.

68. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2015;17:1467-1507.

69. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. J Thromb Haemost. 2004;2:547-550.

70. Levin A., Ben-Artzi M., Beckerman P. Factors associated with bleeding in elderly hospitalized patients treated with enoxaparin sodium : a prospective, open-label, observational study. Drugs Aging. 2009;26:77-85.

71. Milne A.C., Avenell A., Potter J. Meta-analysis: protein and energy supplementation in older people. Ann Intern Med. 2006;144:37-48.

72. McGrath E.R., Go A.S., Chang Y. Use of oral anticoagulant therapy in older adults with atrial fibrillation after acute ischemic stroke. J Am Geriatr Soc. 2017;65:241-248.

73. Donzé J., Clair C., Hug B. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. Am J Med. 2012;125:773-778.

74. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-2962.

75. Haute Autorité de Santé. Evaluation and management of elderly patients at risk of falls. Saint-Denis: HAS; 2009.

76. By the American geriatrics society 2015 beers criteria update expert panel. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63:2227-2246.

77. Jacobs L.G., Billett H.H., Freeman K. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7:159-166.

78. Flaker G.C., Pogue J., Yusuf S. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3:277-283.

79. Armand-Branger S. Le vieillissement de la population française et ses conséquences. J Pharm Clin. 2011;30:159-166.

80. de Rotrou J., Battal-Merlet L., Wenisch E. Relevance of 10-min delayed recall in dementia screening. Eur J Neurol. 2007;14:144-149.

81. Cecile M., Seux V., Pauly V. Adverse drug events in hospitalized elderly patients in a geriatric medicine unit: study of prevalence and risk factors. Rev Med Interne. 2009;30:393-400.

82. Lyman G.H. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer. 2011;117:1334-1349.

83. Khalil J., Bensaid B., Elkacemi H. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. World J Surg Oncol. 2015;13:204.

84. Farge D., Trujillo-Santos J., Debourdeau P. Fatal events in cancer patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1235.

85. Sørensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med. 2000;343:1846-1850.

86. Chee C.E., Ashrani A.A., Marks R.S. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. Blood. 2014;123:3972-3978.

87. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120:72-82.

88. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015;33:654-656.

89. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. Dabigatran warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361:2342-2352. Versus

90. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129:764-772.

Résumé

Introduction

La population vieillissante dans les pays occidentaux, associée à l'augmentation des pathologies cardiovasculaires, a entraîné une augmentation de l'usage des anticoagulants au sein de la population. Il est apparu nécessaire de faire un état des lieux des différentes thérapeutiques, ainsi que de tenter d'évaluer les différents facteurs de survenue des événements hémorragiques chez les patients de plus de 65 ans.

Méthode

Pour réaliser cette étude, deux groupes de patients de plus de 65 ans ont été étudiés. Le groupe 0, constitué de patients sous anticoagulants oraux avec un événement hémorragique, et le groupe 1, sous anticoagulants oraux sans événement hémorragique. Plusieurs facteurs ont été étudiés, tels que les antécédents médicaux, les paramètres biologiques, etc.

Résultats

Les patients ayant certains antécédents (pulmonaires, cardiologiques, etc) sont plus susceptibles de présenter des événements hémorragiques. De même, l'association des anticoagulants à certaines classes thérapeutiques (antiagrégants plaquettaires, IPP, etc) est susceptible d'augmenter le risque hémorragique.
Enfin, certains paramètres biologiques (anémie, insuffisance rénale, etc) entrainent une augmentation du risque d'évènements hémorragiques.

Conclusion

Ce travail de thèse nous a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de survenue d'événements hémorragiques. Il reste nécessaire d'évaluer l'impact de ces thérapeutiques en terme de morbi-mortalité et d'impact médico-économique et d'étendre cette analyse, aux anticoagulants par voie injectable.

Mots clés : Antivitamines K (AVK), Anticoagulant oraux Direct (AOD), Hémorragie, Facteurs de risques, Patients âgés.