

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**Gestion des Anticoagulants Oraux Directs dans
un Service d'Urgences**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 05 septembre 2014

par

Thomas LAFON

né le 15 Janvier 1986, à PERIGUEUX

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre.....Présidente

Mr le Professeur LACROIX Philippe Juge

Mme le Professeur LAROCHE Marie-Laure Juge

Mme le Docteur VALLEJO Christine..... Juge

Mr le Docteur THUILLIER Frédéric..... Membre invité

Composition du jury

Présidente du jury :

Madame le Professeur Marie Pierre TEISSIER-CLEMENT
PU-PH Endocrinologie et Maladies métaboliques

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Philippe LACROIX
PU-PH Médecine Vasculaire

Juges :

Madame le Professeur Marie Laure LAROCHE
PU-PH Pharmacovigilance

Monsieur le Docteur Frédéric THUILLIER
PH Endocrinologie et Maladies métaboliques - Oncologie

Madame le Docteur Christine VALLEJO
PH Médecine d'urgence

ABREVIATIONS

AAS	Acide Acétylsalicylique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AOD	Anticoagulants oraux directs
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Antagoniste de la Vitamine K
CCP	Concentré de Complexe Prothrombinique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
C_{max}	Concentration maximale
C_{min}	Concentration minimale
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
COX-2	Cyclo-Oxygénase 2
C_p	Comprimé
DDJ	Dose définie journalière
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EP	Embolie Pulmonaire
ESC	European Society of Cardiology
ET	Ecart type
FA	Fibrillation Atriale
g	Gramme
g/dL	Gramme par décilitre
GEHT	Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose
GIHP	Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire
h	Heure
HAS	Haute Autorité de Santé

HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine Non Fractionnée
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
kg	Kilogramme
mg	Milligramme
mL/min	Millilitre par minute
mmHg	Millimètre de mercure
MTEV	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
NACO	Nouveaux Anticoagulants Oraux
ng/mL	Nanogramme par millilitre
NYHA	New York Heart Association
PAs	Pression Artérielle systolique
PAm	Pression Artérielle moyenne
PFC	Plasma Frais Congelé
RR	Risque Relatif
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
TCA	Temps de Céphaline Activée
TP	Taux de Prothrombine
TQ	Temps de Quick
TT	Temps de Thrombine
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe LACROIX, Professeur en Médecine Vasculaire,

Merci de m'avoir accompagné dans ce travail et d'avoir accepté le rôle de directeur de thèse, merci de m'avoir apporté la rigueur scientifique nécessaire pour cette étude et de m'avoir transmis vos connaissances théoriques et pratiques.

A Madame le Professeur Marie Pierre TESSIER-CLEMENT, Professeur en Endocrinologie et Maladies Métaboliques,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expertise. D'une manière plus personnelle, merci de m'avoir supporté pendant tout mon externat, que ce soit en cours ou dans le service, avec il faut le reconnaître un binôme d'étudiant assez exotique... Comme promis, un jury étonnant et varié, que vous acceptez de présider avec tendresse.

A Monsieur le Docteur Frédéric THUILLIER, Praticien Hospitalier en Endocrinologie Maladies Métaboliques et Oncologie,

Merci Fred d'accepter de faire partie de mon jury, mais par-dessus ce détail, merci de m'avoir enseigné votre savoir dont je n'ai pu apercevoir qu'un échantillon, qui me permet aujourd'hui de maîtriser certaines choses bien au-delà de la médecine d'urgence.

A Madame le Docteur Christine Vallejo, Praticien Hospitalier de Médecine d'Urgence

Merci Madame d'être présente dans ce jury, et de votre confiance au cours de ces années communes au sein du service, parsemées de plusieurs gardes... J'espère de nombreux travaux avec vous à l'avenir.

A Madame le Professeur Marie Laure LAROCHE, Professeur de Pharmacovigilance,

Merci de votre présence dans ce jury et d'y apporter votre expertise. Merci pour votre confiance lors de la journée pharmacovigilance, en espérant avoir répondu à vos attentes.

A Thomas, meilleur pote et binôme de promo, à la fac, à l'hôpital et dans la vie surtout. A tous les futurs super bons moments à passer ensemble...!

A tous mes potes de DESC, Tim, Juju, Amel, Marion, Vincent, Julie, le ché, le lieutenant, Markus...avec de futures villes à explorer. Et un petit clin d'œil particulier à Alex, fidèle co-interne pendant ces 3 années avec toutes les histoires rocambolesques autour du caf...

A tous mes potes de promo qui sont trop nombreux pour les citer, mais on pense à Renaud, PJ, Jacquouille, Vernu, FL, Seb, Simon...et d'autres Morgan, Mathieu, Fabien, Pierre...

A Mr Fatimi, pour m'avoir payé mes études de la P2 à la D4 !

A mes futurs collègues de travail, et plus particulièrement les 3 Fred (et oui il faut penser au petit dada !!), Hani, Jérôme, Alain...et une petite pensée pour Jean Felix qui a été le seul à m'enseigner l'art du TR pendant les transmissions du matin

Merci Chef pour votre confiance en SMUR, et à bientôt sur les bords de la Dordogne...

Merci aux filles des urg d'être encore amoureuse de moi, après tant d'années, Deb, Agathe, Emilie, Camille, Lucille, Ade, Auxi, Amandine, Céline, Mélissa, Soso, Mag, Flo, Marie...

Pensée évidente à « cap ou pas cap », en lui faisant un C...en espérant pouvoir en faire demain et ne jamais se quitter comme promis.

A mes parents, le bib, mamie, les tontons...

A tati et tonton de Marsicou, mickeulkeul, pour l'accueil en auberge de jeunesse pendant les années lycée

A l'équipe de foot, Jo, Jérem, le Greg, Brice, Momo, Thomas x 2, Nabil, Germain....pour toutes ces guerres du dimanche après midi

A toute l'équipe de Ratebout, Lars, Krak, Niels, Ton, Els, Ide, Reineke, Fred, Karen, Mitchell, Callum, Georgie, Kimber, Ksenia, Miro, Suzanne...

A So, pour cette fameuse garde du vendredi 13...

PLAN

Introduction	9
1. Prérequis : les AOD	12
1.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie	12
1.2. Mode d'action	14
1.3. Interactions médicamenteuses – Place de la protéine P-gp	17
1.4. Effets sur le bilan biologique d'hémostase	18
1.4.1. Dabigatran	19
1.4.2. Rivaroxaban	21
1.4.3. Apixaban	22
1.4.4. En pratique	22
1.5. Description et résultats des essais cliniques	23
1.5.1. AOD dans la FA non valvulaire	23
1.5.1.1. Dabigatran vs AVK : Etude Re-Ly	23
1.5.1.2. Rivaroxaban vs AVK : Etude Rocket-AF	24
1.5.1.3. Apixaban vs AVK : Etude Aristotle	25
1.5.1.4. Apixaban vs Aspirine : Etude Averroes	25
1.5.2. AOD dans la TVP et EP	26
1.5.2.1. Rivaroxaban vs Enoxaparine/AVK : Etude Einstein-DVT	26
1.5.2.2. Rivaroxaban vs Enoxaparine/AVK : Etude Einstein-EP	26
1.5.2.3. Apixaban vs Enoxaparine/AVK : Etude Amplify	26
1.5.3. Résumé synthétique des résultats et des essais thérapeutiques	27
1.6. Recommandations d'utilisation des AOD	28
1.7. Coût et dynamique d'utilisation des anticoagulants oraux	30
2. Matériels et Méthode	31
2.1. Type d'étude	31

2.2. Critère d'inclusion	31
2.3. Critère de jugement	31
2.4. Définition des évènements cliniques	32
2.5. Sélection	34
2.6. Critères étudiés	35
2.7. Analyse statistique	37
2.8. Ethique	37
3. Résultats	38
3.1. Caractéristiques générales de la population	38
3.2. Bilan biologique et hémostase	41
3.3. Suivi des recommandations de pratique	45
3.4. Etude de la population admise pour hémorragie ou thrombose	48
3.5. Prise en charge au Service d'Accueil des Urgences	51
3.6. Descriptif des patients ayant bénéficié d'une neutralisation	52
4. Discussion	54
4.1. Analyse des données générales de la population	54
4.2. Intérêt de l'évaluation biologique et de l'activité anticoagulante	56
4.3. Suivi des recommandations de pratique	58
4.4. Analyse des patients admis pour hémorragie/thrombose	59
4.5. Analyse des patients ayant bénéficié d'une neutralisation	62
5. Limites et difficultés rencontrées	64
Conclusion	66
Annexes	68
Liste des tableaux et figures	75
Bibliographie	77
Résumé	81
Résumé en anglais	81

INTRODUCTION

L'héparine et les médicaments anti-vitamine K (AVK) restent à ce jour les traitements anticoagulants les plus utilisés en France, et ce depuis plus de 60 ans. Ces molécules ont fait preuve de leur efficacité. Cependant, elles restent associées à un risque hémorragique élevé.

Au cours de l'année 2013, on estime que 3,12 millions de patients ont reçu au moins un anticoagulant (soit 4 à 5% de la population française) [1]. Leur consommation ne cesse d'augmenter : doublement des ventes des anticoagulants oraux entre 2000 et 2012 avec une croissance plus marquée depuis 2011. Ainsi en 2013, 1,49 millions de sujets ont reçu un anticoagulant oral, et 1,95 millions un anticoagulant injectable. 13,7 % des sujets âgés de plus de 65 ans ont été exposés au moins une fois à un traitement anticoagulant dans l'année. Cette large consommation s'explique en partie par le vieillissement de la population.

Concernant l'anticoagulation orale, elle se répartit entre les AVK et les Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO ou AOD). L'utilisation des AOD augmente très rapidement de 2011 à 2013 du fait de l'extension des indications, alors que celle des AVK diminue sur la même période (*Figure 1*).

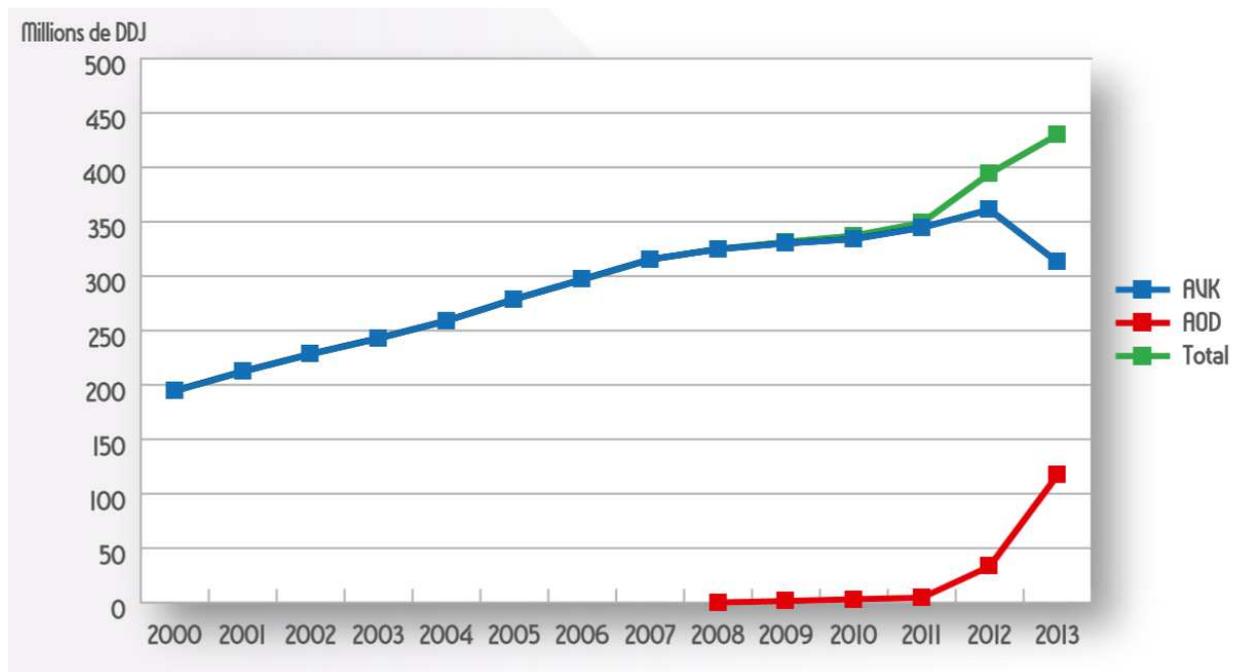


Figure 1 : Evolution annuelle des ventes des AOD et des AVK en nombre de Dose Définie Journalière (DDJ) [1].

Actuellement, les AVK sont la première cause d'effets indésirables graves. Ils sont au premier rang des accidents iatrogènes et des hospitalisations pour effets secondaires. Les AVK représentent 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, soit plus de 17 000 hospitalisations par an. 5 000 à 6 000 décès sont dus chaque année à une hémorragie sous AVK [2]. On connaît leurs difficultés d'utilisation, avec notamment leurs interactions médicamenteuses et alimentaires, leurs contrôles biologiques rigoureux, leurs heures de prise régulières... Selon les dernières études, un patient passe en moyenne 40 % de son temps en dehors de la zone thérapeutique [2] ; c'est-à-dire soit sur-anticoagulé avec un risque hémorragique notable, soit sous-anticoagulé l'exposant alors à un risque thrombotique.

A partir de ce constat, depuis 2008, sont apparus sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ou anticoagulants directs oraux (AOD). Actuellement, il existe sur le marché deux types d'AOD :

- Inhibiteur direct de la thrombine représenté par le Dabigatran (Pradaxa®)
- Inhibiteur de l'anti Xa représenté par le Rivaroxaban (Xarelto®) et l'Apixaban (Eliquis®)

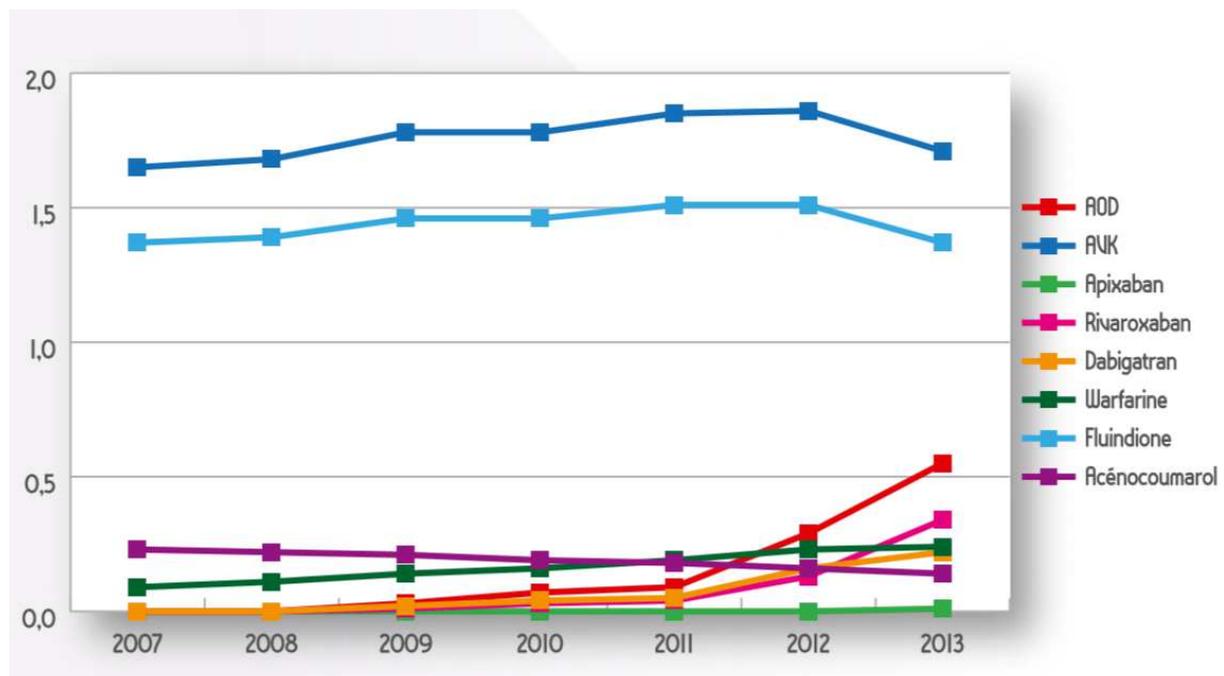


Figure 2 : Evolution annuelle d'utilisation (%) des AOD et des AVK [1]

Les AOD sont d'utilisation complexe : il s'agit d'une classe de médicaments hétérogènes en termes de recommandations, d'utilisations et de profils pharmacologiques. Ces nouvelles molécules peuvent être à l'origine d'une utilisation inappropriée. Initialement d'indications restreintes, les AOD sont en train de prendre une place de plus en plus importante dans la pratique quotidienne et représentent une alternative aux traitements classiques.

Leur principal atout est l'absence de nécessité d'une surveillance biologique de routine avec des événements hémorragiques équivalents à ceux sous AVK. Cependant, le recul de leur iatrogénie n'est pas suffisant, surtout depuis l'extension des recommandations en 2012, recommandations qui encouragent la prescription de posologies plus élevées.

Initialement indiqués en prévention thrombo-embolique post chirurgie orthopédique (prothèse de hanche et de genou), ils sont maintenant autorisés dans le traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse (Rivaroxaban) et dans la prévention des accidents emboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban).

Les AOD sont aujourd'hui sous la surveillance rapprochée des autorités de santé concernant leurs prescriptions, d'autant qu'il n'existe actuellement aucun moyen de contrôle biologique ni d'antidote en cas de complications hémorragiques.

Ainsi, les problèmes rencontrés restent importants dans la pratique médicale quotidienne, et plus particulièrement dans le champ de la médecine d'urgence. Par l'intermédiaire de ce travail, nous allons tenter d'évaluer le suivi des recommandations de bonnes pratiques, d'étudier le profil des patients admis au sein d'un service de Médecine d'Urgence et de s'attacher à la gestion du traitement selon le motif d'hospitalisation des patients.

1. PREREQUIS : les AOD

Depuis plusieurs années, les industries pharmaceutiques ont pour objectif de créer de nouvelles molécules anticoagulantes dites « idéales », qui seraient une alternative aux AVK et aux héparines. En se basant sur les inconvénients de ceux-ci, deux nouvelles classes d'anticoagulants sont apparues :

- Les « gatrans », ou inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa) : dabigatran
- Les « xabans », ou inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, bétrixaban, edoxaban

Initialement introduits en 2002 puis retirés du marché, ils sont réapparus en 2008. Ces nouveaux anticoagulants sont actuellement en train de prendre une place importante dans la pharmacopée, avec comme caractéristiques une non-infériorité en terme d'efficacité par rapport aux AVK, des effets secondaires similaires et une pratique quotidienne plus facile.

Brièvement, nous allons décrire les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AOD, leurs interactions médicamenteuses avec la place de la protéine P-gp, l'effet de ces nouveaux anticoagulants sur le bilan biologique et enfin les essais thérapeutiques à la base des recommandations de pratiques actuelles.

1.1. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

D'une manière générale, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ont moins de variabilité intra- et interindividuelle que les AVK, qui eux sont soumis à des variations très importantes en fonction des individus [3].

Les AOD se distinguent des AVK par la plupart de leurs propriétés pharmacologiques [4]. Bien qu'ils soient différents entre eux, les AOD partagent des caractéristiques pharmacocinétiques voisines (*Tableau 1*) [1].

	DABIGATRAN Anti IIa direct	RIVAROXABAN Anti Xa direct	APIXABAN Anti Xa direct
Absorption	Faible	Importante	Modérée
Biodisponibilité	6,5 %	Alimentation/dose dépendante < 15 mg : 80-100% >15 mg : 66% à jeun et 100% avec nourriture	50%
Influence de la nourriture		>15mg : prise au repas <15mg : prise en dehors et au cours du repas	
Influence gélule/comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité augmentée de 75%		
Liaison aux protéines plasmatiques	35%	95%	87%
Métabolisme	Faible	Important	Important
Principales voies	Conjugaison Substrats de la P-gp	CYP3a4 Substrats de la P-gp	CYP3a4/5 Substrats de la P-gp
Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs de la P-gp	Inhibiteurs/inducteurs de la P-gp et CYP3a4	Inhibiteurs/inducteurs de la P-gp et CYP3a4
Élimination	85% rénale directe	66% après métabolisation	22% après métabolisation
Demi-vie	12-17h	7-12h	12h
T max/ T min	0,5-2h / 12-24h	2-4h / 16-24h	3-4h / 16-24h
Hémodialyse	Dialysable	Non dialysable	Peu efficace

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD [1]

Ayant un délai d'action rapide et une demi-vie d'élimination courte, les AOD se prescrivent en administration mono- ou biquotidienne. Dans l'ensemble, les AOD partagent tous les mêmes interactions médicamenteuses et les mêmes précautions d'emploi. Le mécanisme d'action direct implique que les effets pharmacodynamiques sont proportionnels à leur concentration plasmatique. Celle-ci varie entre la concentration maximale (*C_{max}*) et la concentration minimale résiduelle (*C_{min}*) définie juste avant la prise suivante (*Tableau 2*) [5].

	Dabigatran 150 mg x 2 par jour	Rivaroxaban 20 mg par jour	Apixaban 5 mg par jour
Essai source	RELY	EINSTEIN-DVT	Phase 2 PTG
C_{max} (pic plasmatique)	175 (117-275)	290 (22-535)	non disponible
C_{min} (résiduel)	91 (61-143) à 12h	32 (6-239) à 24 h	107 (57-203) à 12h

Tableau 2 : Propriétés pharmacodynamiques des AOD [5]

L'adaptation posologique de ces médicaments n'est pas réalisée sur la base des concentrations circulantes, mais sur le profil individuel de chaque patient (âge, poids, co-médication, fonctions rénale et hépatique) [5].

1.2. Mode d'action

L'hémostase assure la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas d'effraction vasculaire par la formation d'un thrombus. Les différents protagonistes sont donc présents dans la circulation sanguine à l'état d'équilibre [6].

D'un point de vue physiologique, l'hémostase est composée de trois temps successifs :

- L'hémostase primaire
- La coagulation
- La fibrinolyse

L'action des anticoagulants intervient au niveau de la phase 2, c'est-à-dire de la coagulation. Composée d'une voie intrinsèque et d'une voie extrinsèque, elle aboutit à la génération d'une enzyme clé appelé thrombine (facteur II) qui va permettre la transformation du fibrinogène en fibrine et ainsi former le caillot (*Figure 3*).

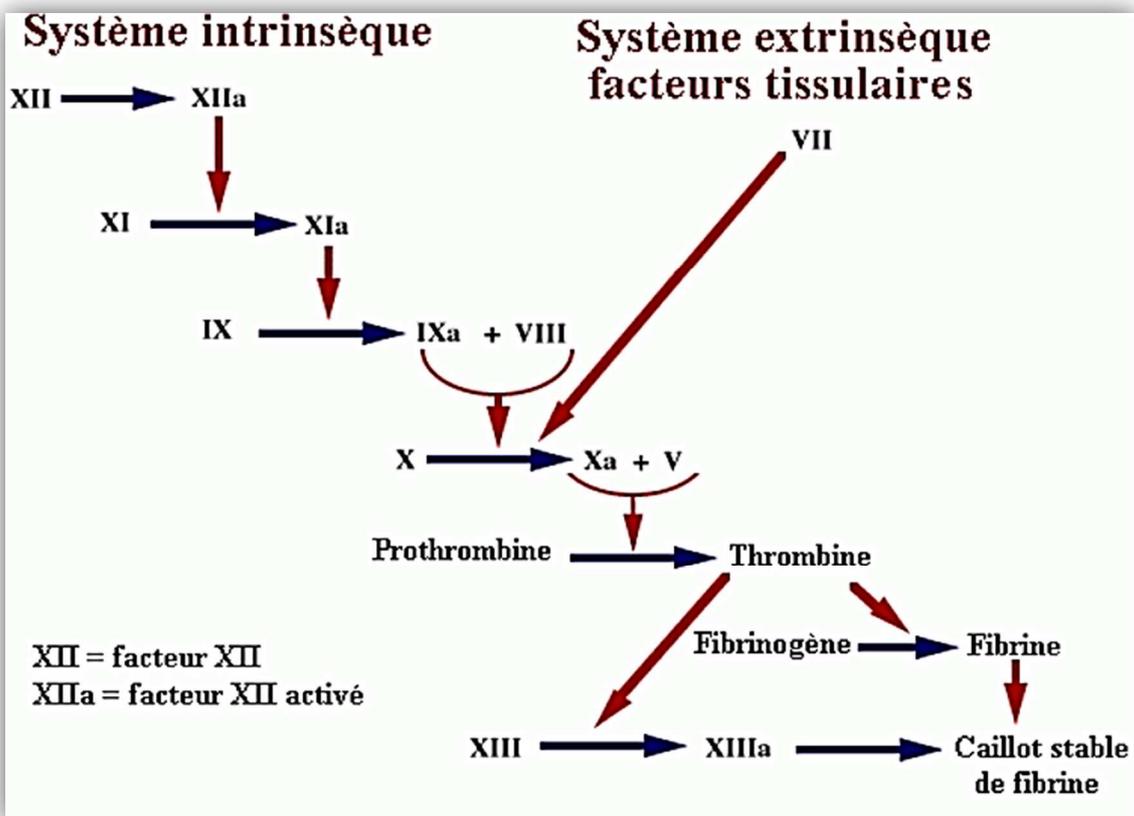


Figure 3 : Cascade enzymatique de la coagulation [7]

Les anticoagulants ont pour but, non pas de rendre le sang plus fluide, mais d'allonger le temps de coagulation afin de limiter la formation du caillot. Ils agissent à différentes étapes (*Figure 4*).

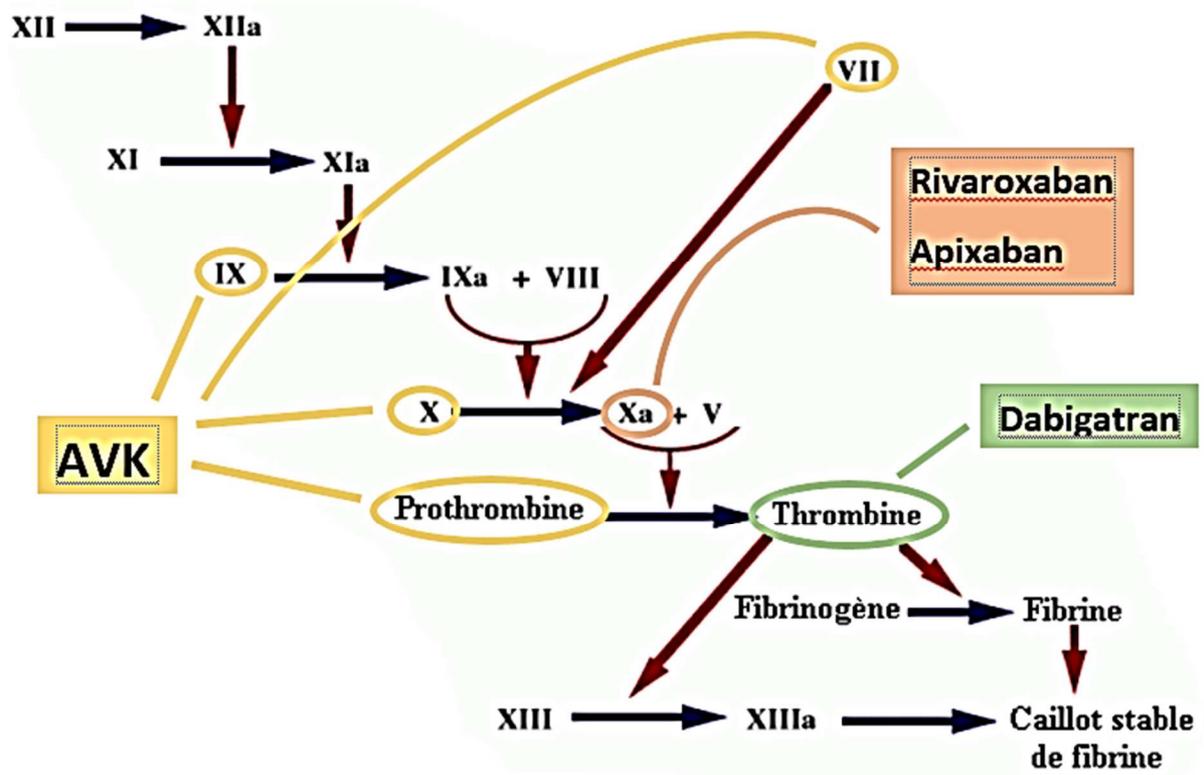


Figure 4 : Action des anticoagulants [7]

Les AOD ont un effet anti enzymatique direct et spécifique :

- Une activité anti-thrombinique direct (anti IIa) pour le dabigatran, qui va pouvoir inhiber la thrombine
- Une activité inhibitrice du facteur Xa, enzyme intermédiaire clé de la coagulation (anti Xa), pour le rivaroxaban et l'apixaban

Ces molécules diffèrent non seulement par leur cible mais également par leur affinité pour celle-ci, si bien qu'il est difficile sur des bases théoriques de prédire leur rapport efficacité antithrombotique / risque hémorragique [8]. Ils interviennent donc au carrefour des deux voies de la coagulation (intrinsèque et extrinsèque) permettant ainsi un blocage complet de la coagulation.

1.3. Interactions médicamenteuses – Place de la protéine P-gp

Les médicaments traversent les membranes biologiques selon plusieurs modalités : soit par diffusion passive, soit par l'intermédiaire de transporteurs. La glycoprotéine P est la mieux connue de ces transporteurs. Elle permet l'expulsion des médicaments hors de la cellule. Elle est située principalement au niveau digestif, hépatique et rénal, où elle diminue l'absorption et augmente l'élimination (Figure 5) [9].

Les AOD ont un mode de transfert cellulaire qui fait intervenir la glycoprotéine P. Les médicaments autres que les AOD, qui ont un effet inducteur ou inhibiteur enzymatique de cette protéine, vont influencer sur les capacités d'absorption et d'excrétion du médicament. C'est pourquoi les médicaments inhibiteurs favorisent des situations de surdosage et donc les hémorragies, et les inducteurs des situations de sous-dosage donc les thromboses [10].

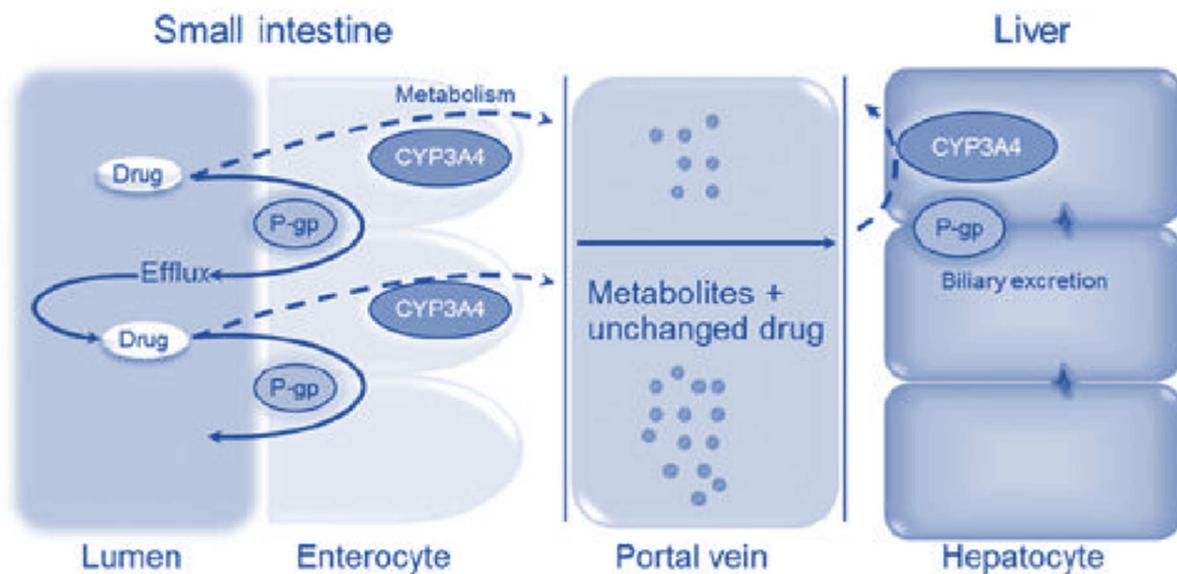


Figure 5 : Action de la protéine P-gp [11]

Les « -xabans » font intervenir également une enzyme appelée CYP 3A4. De la même façon, certains médicaments interagissent sur cette enzyme et influent sur l'absorption.

Il existe de nombreux médicaments qui font l'objet de précautions d'emploi voir de contre-indications en association avec les AOD. Ils sont communs à tous, avec certains plus spécifiques pour le dabigatran.

Les principales interactions médicamenteuses communes à tous les NACO sont :

- **les agents antiplaquettaires** : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ...
- **les AINS** : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécoxib...),
- **l'aspirine** : quelle que soit l'indication et la dose,
- **les antifongiques azolés** : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole,
- **les anticonvulsivants inducteurs** : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital,
- **les antibactériens** : rifampicine, clarithromycine,
- **le millepertuis.**

Les principales interactions médicamenteuses spécifiques au dabigatran sont :

- **les antiarythmiques** : amiodarone, dronedarone, quinidine, vérapamil,
- **les médicaments immunosuppresseurs, les anti-rejets** : ciclosporine, tacrolimus.

1.4. Effets sur le bilan biologique d'hémostase

L'utilisation des AOD a provoqué un bouleversement dans la stratégie de surveillance et dans l'utilisation des tests de coagulation traditionnels. Ils ne nécessitent en routine aucun suivi de l'activité anticoagulante [1]. Cependant dans certaines situations notamment en cas de surdosages, d'hémorragies, d'interventions chirurgicales en urgence, la mesure de l'anticoagulation liée à ces molécules peut être utile. Il n'existe à ce jour aucune recommandation validée concernant la surveillance biologique [1]. Des travaux effectués par

des groupes d'expert et des sociétés savantes apportent des propositions complémentaires dans ce domaine. Il s'agit du Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT).

1.4.1 Dabigatran et bilan biologique

Le dabigatran exerce une activité inhibitrice compétitive et sélective vis-à-vis de la thrombine (activité anti-IIa).

➤ Tests usuels

Le dabigatran modifie les tests d'hémostase usuels. Cependant, le bilan biologique peut s'avérer normal en fonction du délai par rapport à la dernière prise médicamenteuse. Dans l'ensemble, il existe un allongement du Temps de Quick (TQ) et du Temps de Céphaline Activé (TCA). Pour le TQ, cet allongement est proportionnel à la concentration du dabigatran, alors que pour le TCA, cette relation dose-effet est non linéaire [12] (*Figure 6*).

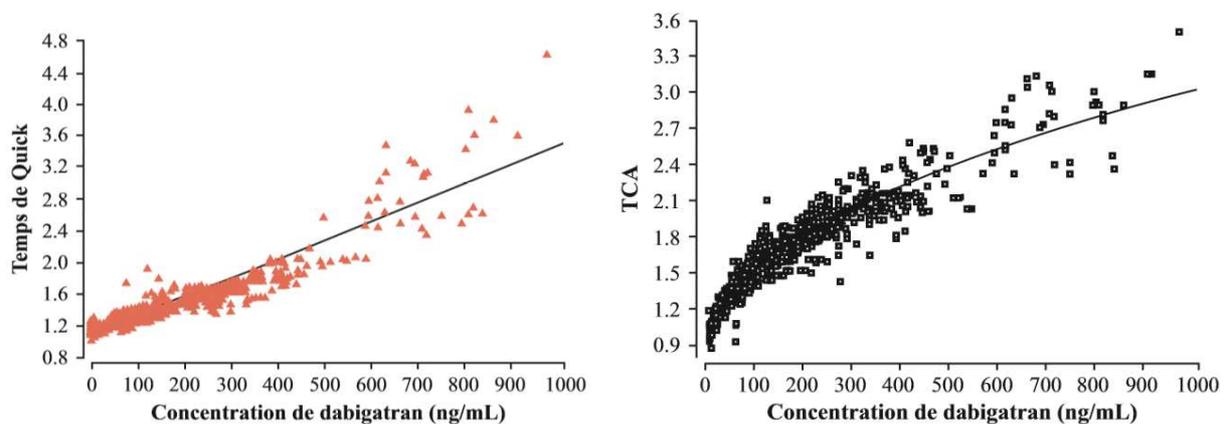


Figure 6 : Corrélation du TQ et du TCA en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran

L'effet sur le TQ entraîne une réponse erronée de l'INR, qui ne doit pas être utilisé chez les patients sous dabigatran [13]. Le Temps de Thrombine (TT) qui explore la fibrinoformation, est très sensible à la présence du dabigatran, avec une relation linéaire entre l'allongement

du TT et la concentration plasmatique du médicament (*Figure 7*). Il peut être utile pour s'assurer de la prise du médicament en cas de doute sur l'observance [14]. Néanmoins, ce test est inutilisable pour mesurer la concentration plasmatique du fait de l'imprécision de la mesure pour des TT élevés.

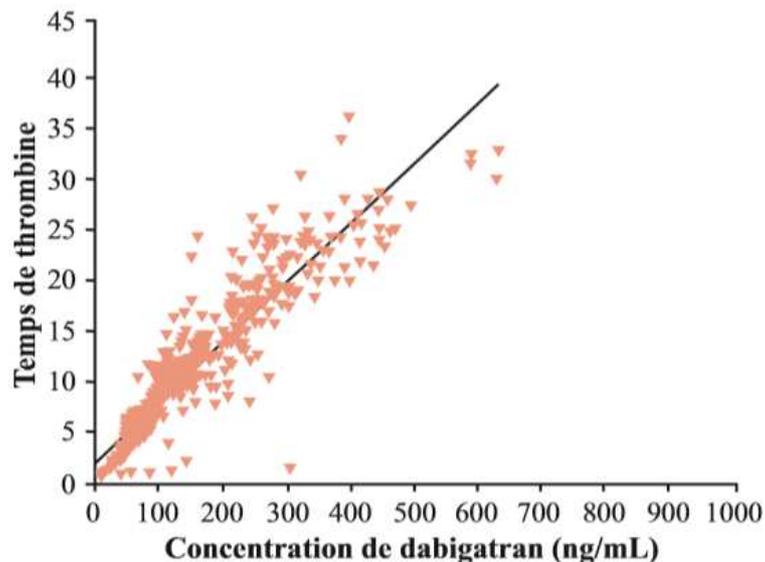


Figure 7 : Corrélation du TT en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran

➤ Tests spécifiques : mesure de la concentration plasmatique du dabigatran

La mesure de la concentration du dabigatran n'est pas nécessaire pour la majorité des patients. Cependant cette mesure peut être utile dans des situations critiques : hémorragies, thromboses et interventions chirurgicales. Il s'agit d'une valeur quantitative. La valeur résiduelle n'est pas précisément connue, mais un taux inférieur à 30 ng/mL permet d'exclure la présence du médicament [15].

En cas d'impossibilité de réaliser un dosage quantitatif, on peut mesurer des valeurs qualitatives par l'intermédiaire du temps de thrombine modifié (Hémoclot) (*Figure 8*). Un TT modifié inférieur ou égal à 30 sec reflète ainsi une concentration de dabigatran nulle, le reste de la courbe étant linéaire et donc proportionnelle entre les deux données [16].

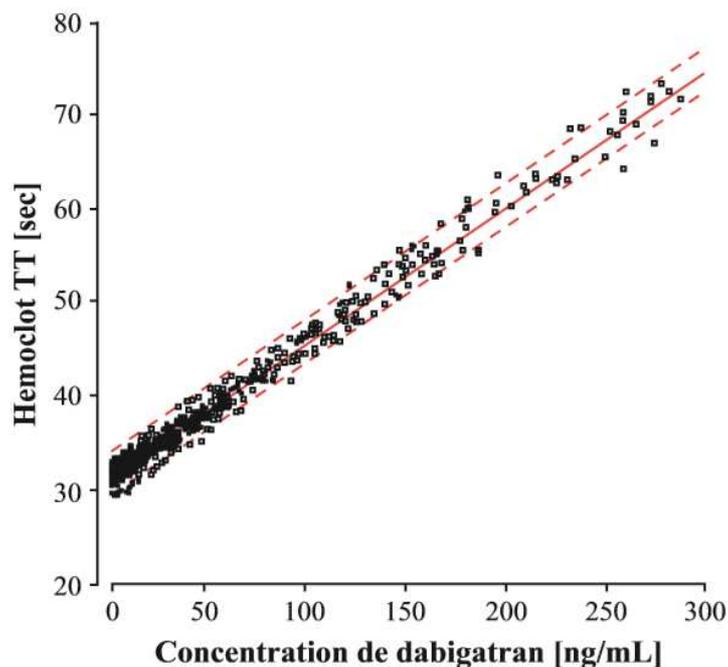


Figure 8 : Corrélation du TT avec plasma dilué (Hemoclot) en fonction de la concentration plasmatique de dabigatran

1.4.2. Rivaroxaban et bilan biologique

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa (activité anti Xa)

➤ Tests usuels

Il existe une relation linéaire entre la concentration plasmatique du rivaroxaban et l'allongement du TQ (qui correspond à une diminution du TP). Sa sensibilité et sa spécificité est assez faible, surtout en cas de pathologie de l'hémostase associée. Le rivaroxaban allonge modérément le TCA et ce de façon non linéaire [17], et ne modifie pas le temps de thrombine. Ainsi le TQ et le TCA ne peuvent être utilisés pour estimer de façon fiable l'activité anticoagulante. Cependant l'association d'un TQ et d'un TCA dans les limites de la normale (TP > 70% et TCA < 1,2) correspond à des concentrations de rivaroxaban inférieures ou égales à 50 ng/mL [18].

➤ Tests spécifiques : mesure de la concentration plasmatique du rivaroxaban

D'une manière similaire au dabigatran, la mesure de la concentration plasmatique est réservée à des situations d'urgence. Une concentration inférieure à 30 ng/mL permet d'éliminer la présence du médicament [15].

1.4.3. Apixaban et bilan biologique

L'apixaban a la particularité, à des doses pharmacologiques usuelles, de ne pas allonger ni le TQ ni le TCA. L'évaluation de son activité passe principalement par la mesure de sa concentration plasmatique [1].

1.4.4. En pratique (Tableau 3)

D'une manière générale, les tests quantitatifs doivent être privilégiés, ce qui permet d'évaluer la concentration plasmatique du médicament. Ces tests sont réalisés par des laboratoires spécialisés. Les tests qualitatifs (TP, INR, TQ, TCA et TT) peuvent être utilisés comme solution de recours. Ils sont accessibles et disponibles dans tous les centres hospitaliers. Les résultats obtenus de ces dosages non spécifiques doivent être interprétés avec prudence. Cependant, un TP supérieur à 70 % associé à un rapport de TCA inférieur à 1,2 permet d'exclure l'activité anticoagulante du médicament [15]. Par analogie, ces valeurs correspondent à une concentration plasmatique de médicament inférieure à 30 ng/mL ce qui est la valeur physiologique moyenne mesurée au temps minimal (avant la prise médicamenteuse). A ce jour, aucune valeur n'a été définie comme seuil hémostatique [15].

Pour pouvoir interpréter les tests d'hémostase, il faut connaître [1] [15]:

- L'heure par rapport à la dernière prise de l'AOD
- La dose
- Les caractéristiques du patient qui peuvent influencer sur la pharmacocinétique du médicament.

Tests biologiques	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
INR (test non spécifique)	*	*	*
TQ-TP (test non spécifique)	*	Test qualitatif peu sensible	*
TCA (test non spécifique)	Test qualitatif non linéaire	*	*
TT (test non spécifique)	*	*	*
TT modifié (test spécifique)	Test quantitatif	*	*
Temps d'écarine (test non spécifique)	Test quantitatif	*	*
Anti IIa (test spécifique)	Test quantitatif	*	*
Anti Xa (test spécifique)	*	Test quantitatif	Test quantitatif

* : tests non applicables

Tableau 3 : Tests d'hémostase recommandés [19]

1.5. Description et résultats des essais cliniques

1.5.1. AOD dans la FA non valvulaire

1.5.1.1. Dabigatran vs AVK : Etude RE-LY [20]

L'étude Re-Ly est une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle comparant les 2 dosages de Dabigatran (150 mg et 110 mg) au traitement par AVK (Warfarine, INR 2-3). Réalisée entre décembre 2005 à décembre 2007, elle inclut 18 113 patients. La durée médiane de suivi était de 2 ans. Le critère principal de jugement était le taux d'AVC et d'embolies systémiques.

Le Dabigatran à la dose de 110 mg est associé à des taux d'AVC et d'embolies systémiques équivalents à ceux observés sous Warfarine (1,53 % par an dans le groupe Dabigatran 110 mg vs 1,69 % dans le groupe Warfarine, RR sous dabigatran = 0,91 ; IC95 % : 0,74 à 1,11 ; $p < 0,001$ pour la non-infériorité), avec une incidence inférieure pour les évènements hémorragiques (3,36 % vs 2,71 % avec RR = 0,8, IC 95 % : 0,69 à 0,93 ; $p = 0,003$).

Le Dabigatran à la dose de 150 mg est associé à un taux d'AVC et d'embolies systémiques plus faible (1,11 % par an dans le groupe Dabigatran 150 mg vs 1,69% dans le groupe Warfarine, RR = 0,66 ; IC95 % : 0,53 à 0,82 ; $p < 0,001$ pour la supériorité), avec une incidence annuelle d'évènements hémorragiques identiques (3,36 % vs 3,11 % avec RR = 0,93, IC 95% : 0,81 à 1,07 ; $p = 0,31$).

La mortalité annuelle est de 4,13 % dans le groupe Warfarine, 3,75 % dans le groupe Dabigatran 110 mg ($p=0,13$) et 3,64 % dans le groupe Dabigatran 150 mg ($p=0,051$).

1.5.1.2 Rivaroxaban vs AVK : Etude ROCKET-AF [21]

L'étude Rocket-AF est une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle comparant le Rivaroxaban 20 mg (15 mg si fonction rénale entre 30 et 49 mL/min) à la Warfarine (INR 2-3). 14 264 patients ont été inclus de décembre 2006 à juin 2009. Le critère de jugement principal était la survenue d'AVC et d'embolies systémiques.

Le Rivaroxaban à la dose de 20 mg est non inférieur à la Warfarine pour la prévention des évènements emboliques (1,7% par an sous rivaroxaban vs 2,2% sous warfarine, HR = 0,79 ; IC 95% de 0,66 à 0,96 ; $p < 0,001$ de non infériorité) (analyse en intention de traiter 2,1% vs 2,4%, HR = 0,88 ; IC 95% de 0,74 à 1,03 ; $p = 0,12$ de supériorité).

Il n'y a pas de différence entre les 2 groupes concernant les hémorragies majeures (14,9 % dans le groupe Rivaroxaban vs 14,5 % dans le groupe Warfarine HR=1,03, IC 95% de 0,96 à 1,11 ; $p = 0,44$) mais on note des hémorragies intracrâniennes (0,5% vs 0,7% ; $p=0,02$) et fatales (0,2% vs 0,5% ; $p = 0,003$) moins fréquentes dans le groupe Rivaroxaban.

1.5.1.3 Apixaban vs AVK : Etude ARISTOTLE [22]

L'étude Aristotle est une étude de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle et double placebo comparant l'Apixaban 10 mg (5 mg chez les patients à risque hémorragique élevé) versus Warfarine (INR 2-3). Elle s'est déroulée de décembre 2006 à mai 2011 et a inclus 18 201 patients. Le critère de jugement principal était la survenue d'AVC ou d'embolies systémiques. La durée moyenne de suivi était de 1,8 an.

L'Apixaban a démontré sa non-infériorité par rapport à la warfarine (1,27 % vs 1,6 % annuel, HR = 0,79 ; IC 95% de 0,62 à 1 ; p = 0,0001 ; p = 0,01 pour la supériorité).

Le taux d'hémorragies majeures était de 2,13 % par an dans le groupe apixaban et 3,09 % dans le groupe warfarine (HR = 0,69, IC 95% de 0,6 à 0,8 ; p < 0,001) et le taux de décès respectivement de 3,52 % et 3,9 4% (HR = 0,89, IC 95% de 0,8 à 0,99 ; p = 0,047).

1.5.1.4 Apixaban vs Aspirine : Etude AVERROES [23]

L'étude Averroes est une étude multicentrique de supériorité en double aveugle comparant l'Apixaban 5mg deux fois par jour (2,5mg x 2 par jour chez certains patients) versus l'aspirine à la dose de 81 à 324 mg par jour. L'inclusion des patients se faisait sur la notion de fibrillation auriculaire et ne pouvant pas recevoir d'AVK. Cinq mille cinq cents quatre-vingt-dix-neuf patients ont été recrutés. Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement thromboembolique (AVC et autres embolies).

L'Apixaban a démontré sa supériorité sur la survenue d'évènements emboliques : 1,6% vs 3,7% sous aspirine (HR 0,45 ; IC à 95% de 0,32 à 0,62 ; p < 0,001). Il n'y a pas eu de différence sur les taux d'hémorragies majeures qui représentaient le critère principal d'évaluation de la tolérance (RR : 1,14 ; IC 95% [0,74-1,75] ; p = 0,56).

Les auteurs concluent que chez des patients en FA chez lesquels un traitement par AVK n'est pas adéquat, l'apixaban réduit le risque d'AVC ou d'embolie sans augmenter significativement le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne.

1.5.2. AOD dans la TVP et EP

1.5.2.1. Rivaroxaban vs enoxaparine/AVK: Etude EINSTEIN-DVT [24]

Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, ouverte, de non-infériorité, évaluant le traitement de la TVP, comparant le Rivaroxaban à la séquence énoxaparine/AVK. Elle s'est déroulée de mars 2007 à avril 2010. Le critère de jugement principal reposait sur la récurrence sous forme de TVP ou d'EP. 3449 patients ont été inclus.

La non-infériorité du Rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récurrences : 2,1 % avec rivaroxaban vs 3,0 % avec énoxaparine/AVK ($HR = 0,68$ de $0,44$ à $1,04$; $p < 0,0001$).

Il n'y a pas de différence en terme d'hémorragies majeures ($8,1$ % dans les 2 groupes, $HR = 0,97$)

1.5.2.2. Rivaroxaban vs enoxaparine/AVK : Etude EINSTEIN-EP [25]

Einstein EP est une étude de non-infériorité ouvert, randomisée, incluant 4832 patients avec une EP symptomatique avec ou sans TVP comparant le rivaroxaban (15 mg 2 fois/jour pendant 3 semaines, suivi de 20 mg une fois/jour) à un traitement standard par énoxaparine suivi d'une dose adaptée d'un AVK pendant 3, 6 ou 12 mois.

Le critère principal d'efficacité était la survenue d'une récurrence thrombo-embolique. Le critère principal de sécurité était la survenue d'une hémorragie majeure ou non majeure.

Le rivaroxaban s'est montré non-inférieur au traitement standard, $2,1\%$ vs $1,8\%$ (HR $1,12$; IC 95% de $0,75$ à $1,68$, $p = 0,003$), avec moins de saignements et en particulier moins d'hémorragies majeures ($1,1$ % vs $2,2\%$, $HR = 0,49$; IC 95% de $0,31$ à $0,79$, $p = 0,003$).

1.5.2.3. Apixaban vs enoxaparine/AVK : Etude AMPLIFY [26]

C'est une étude randomisée, de non infériorité, qui compare le traitement par apixaban (10 mg x 2 / jour pendant 7j puis 5 mg x 2 / Jour pendant 6 mois) vs le schéma

enoxaparine/AVK. Le nombre de patients inclus est de 5 395. Le critère principal d'efficacité était composite et portait sur l'incidence des récurrences de la MTEV symptomatique et des décès par MTEV. Le critère principal de tolérance était l'incidence des hémorragies majeures.

L'apixaban montre une non infériorité, 2,3% vs 2,7% sur le critère principal ($p < 0,001$), et une supériorité concernant les hémorragies (0,6% vs 1,8%, RR = 0,31, IC 95%, $p < 0,001$). Les auteurs concluent qu'un schéma posologique fixe d'apixaban seul est non inférieur à un traitement conventionnel pour le traitement d'une thromboembolie veineuse et est associé à significativement moins de saignements.

1.5.3. Résumé synthétique des résultats des essais thérapeutiques.

Au total 3 grands essais thérapeutiques ont été retenus. Cela représente 50 578 patients : 18 113 patients dans l'étude Re-Ly, 14 264 dans l'étude Rocket-AF et 18 201 dans Aristotle. Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires à l'inclusion dans les études Re-Ly et Aristotle (score de CHADS moyen respectivement de 2,2 et 2,1). En revanche, les patients de l'étude Rocket-AF étaient un peu plus âgés et avaient un score de CHADS supérieur. Actuellement, les résultats ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les 3 molécules [27], cependant, en comparaison individuelle avec la Warfarine, certaines sont supérieures (*Tableau 4*).

Critères	Rivaroxaban Rocket-AF	Dabigatran 150 mg Re-ly	Dabigatran 110 mg Re-Ly	Apixaban Aristotle
AVC et ES	Non inférieur	Supérieur	Non inférieur	Supérieur
Hémorragies majeures	Non supérieur	Non supérieur	Supérieur	Supérieur
Mortalité totale	Non supérieur	Non supérieur	Non supérieur	Supérieur

Tableau 4 : Résultats synthétiques des études (versus Warfarine)

1.6. Recommandations d'utilisation des AOD. [1] [28] (Annexe n°1)

Les recommandations actuelles d'utilisation de bonnes pratiques des AOD préconisées par l'HAS, issues des résultats des essais thérapeutiques précédemment décrits, sont les suivantes :

- **Dabigatran 110 mg deux fois par jour (75 mg deux fois par jour en situations à risque hémorragique)** sont indiqués dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

- **Dabigatran 110 mg et 150 mg deux fois par jour** sont indiqués en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :
 - Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique.
 - Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %.
 - Insuffisance cardiaque symptomatique, classe > ou = 2 New York Heart Association (NYHA).
 - Age > ou = 75 ans.
 - Age > ou = 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.

- **Apixaban 2,5 mg deux fois par jour** est indiqué :
 - en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

- **Apixaban 5 mg deux fois par jour (2,5 mg deux fois par jour en situations à risque hémorragique)** sont indiqués :
 - en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge > ou = 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA > ou = II).

- **Rivaroxaban 10 mg par jour** est indiqué en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

- **Rivaroxaban 15 mg et 20 mg par jour** sont indiqués :
 - en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > ou = 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.
 - dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

- **Rivaroxaban 2,5 mg**, coadministré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

1.7. Coût et dynamique d'utilisation des anticoagulants oraux (AVK et AOD)

1.7.1. Coût des anticoagulants oraux

En France, les coûts des médicaments nécessaires pour un mois de traitement sont les suivants :

- 6,75 euros pour la warfarine 5 mg
- 3,85 euros pour la flundione 20 mg
- 75,78 euros pour le dabigatran 150 mg
- 71,02 euros pour le rivaroxaban 20 mg

Ils sont tous remboursés à 65% par la sécurité sociale dans les limites de leurs AMM. Le coût d'un INR au laboratoire est de 9,18 euros [29].

La caisse d'assurance maladie (CNAM) évalue le coût du traitement par AVK, surveillance comprise, dans une fourchette de 10 à 15 euros par patient par mois contre 75 euros pour les AOD [27].

1.7.2. Epidémiologie d'utilisation

Les AMM des AOD ont été obtenues progressivement en France :

- Dans l'indication de thrombophylaxie suite aux chirurgies de hanche ou de genou, le rivaroxaban et le dabigatran ont obtenu leur AMM en 2008, l'apixaban en 2011
- Dans l'indication de la fibrillation auriculaire non valvulaire, le rivaroxaban et le dabigatran ont obtenu l'AMM en 2011, l'apixaban en 2012
- Le rivaroxaban a bénéficié d'une extension d'indication au traitement des TVP en novembre 2012 et des EP en juin 2013.

Il existe une forte dynamique de prescription des AOD depuis l'été 2012. Sur la période du 1^{er} octobre 2012 au 30 septembre 2013, près de la moitié des patients (48%) débutant un traitement anticoagulant oral s'est vu prescrire un AOD. Sur la même période, les changements de traitements AVK vers AOD ont concerné près de 100 000 patients [30].

2. MATERIELS ET METHODE

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, mono-centrique et observationnelle. L'inclusion des patients s'est déroulée du 01 août 2013 au 30 avril 2014, soit une période de 9 mois. L'inclusion a été réalisée sur sujets consécutifs, par un seul observateur.

2.2. Critère d'inclusion

Le critère d'inclusion était le suivant : tout patient sous AOD admis dans le service des urgences du CHU de Limoges au moment de l'étude.

2.3. Critère de jugement

2.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le suivi des recommandations de bonnes pratiques concernant la prescription et l'utilisation des AOD.

2.3.2. Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaire étaient :

- iatrogénie induite par les AOD : hémorragie, thrombose
- l'analyse du profil des patients admis pour complications en rapport avec les AOD
- la prise en charge générale des patients au sein du service d'urgence
- le suivi à 5 et à 30 jours des patients chez qui le motif d'admission était en rapport avec leur traitement anticoagulant

2.4. Définitions des évènements cliniques

2.4.1. Thrombose

2.4.1.1. Accident vasculaire cérébral

Le diagnostic d'AVC ou AIT était retenu suite aux données de l'examen neurologique et/ou scanner cérébral et/ou IRM cérébral.

a. AVC

L'AVC est défini par un déficit brutal d'origine neurologique sans autre cause qu'une cause vasculaire. Il se caractérise par la présence d'une anomalie à l'imagerie ou la persistance de signes neurologiques cliniques compatibles avec le diagnostic.

b. AIT

Il s'agit d'un épisode neurologique déficitaire survenant brutalement, causé par une ischémie transitoire, avec des symptômes d'une durée inférieure à 1h, sans signe d'infarctus cérébral aigu.

2.4.1.2. Syndrome coronarien aigu

La définition du syndrome coronarien aigu (SCA) inclut tous les sujets qui présentent un SCA ST+, SCA ST-, troponine + et troponine -. Toute élévation de la troponine Tc au-dessus de 0,03 ng/mL est considérée comme pathologique. Toute modification électrocardiographique sur plus de deux dérivations à type de sus ou sous-décalage du segment ST (2mm), l'apparition d'une onde Q, l'inversion de l'onde T, l'apparition d'un bloc de branche gauche sont considérées comme pathologiques.

2.4.1.3. Maladie thromboembolique veineuse

Le diagnostic de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire repose sur les données cliniques et d'imagerie. Le diagnostic de récurrence de thrombose veineuse repose sur la réalisation d'une imagerie en complément des données cliniques avec mise en évidence par rapport à l'examen initial d'une extension du processus thrombotique, d'une nouvelle localisation ou d'une majoration du diamètre du vaisseau lors de la compression par rapport à l'examen de référence. Le diagnostic de récurrence d'embolie pulmonaire repose sur la réalisation d'une imagerie avec mise en évidence d'une nouvelle localisation par rapport à l'examen initial.

2.4.1.4 Ischémie artérielle aiguë

Le diagnostic d'ischémie artérielle était confirmé après avis auprès d'un expert.

2.4.2. Hémorragie

Les complications hémorragiques étaient classées en fonction de leur circonstance (spontanée ou traumatique) et de leur type (grave et non grave) selon les critères HAS de 2008.

2.4.2.1. Hémorragie grave

Sont considérées comme hémorragie grave :

- hémorragie fatale
- 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
- hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique, telle que : intracrânienne, intraspinale, intraoculaire et rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, intra-articulaire, péricardique, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose, ou intramusculaire avec syndrome de compartiment
- hémorragie entraînant une chute de l'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL ou nécessitant la transfusion de 2 concentrés érythrocytaires ou plus.

2.4.2.2. Hémorragie non grave

Est considérée comme hémorragie non grave toute autre hémorragie qui ne présente pas de critère de gravité.

2.5. Sélection

Les patients ont été recrutés selon deux méthodes :

- recrutement direct au sein du service des urgences
- et recrutement par l'intermédiaire du laboratoire d'Hématologie/Hémostase qui possède une liste informatisée de l'ensemble des patients pour qui a été demandé un bilan d'hémostase sous AOD.

Les données ont été recueillies dans un questionnaire (**Annexe n°2**)

2.6. Les critères étudiés

2.6.1. Données générales

Les patients ont été identifiés par les 3 premières lettres de leur nom et prénom, leur date de naissance, leur sexe, leur date d'admission aux urgences et leur numéro dans l'étude. Les antécédents des patients n'ont volontairement pas été recueillis.

2.6.2. Motif de prescription des AOD

Le motif de prescription a été défini suivant les recommandations actuelles de pratique des AOD :

- prévention des évènements thromboemboliques veineux post chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche et de genou
- prévention de l'AVC et de l'embolie chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire
- traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire
- hors AMM

2.6.3. Type de prescription des AOD

Pour chaque AOD était précisée la posologie :

- Dabigatran (PRADAXA®) : 150 mg x 2/j, 110 mg x2/j, 100mg x 2/j, 75 mg x2/j
- Rivaroxaban (XARELTO®) : 20 mg/j, 15 mg/j, 15mg x2/j, 10 mg/j, 2,5mg/j
- Apixaban (ELIQUIS®) : 10 mg x2/j, 5mg x2/j, 2,5mg x2/j

La durée de traitement par AOD depuis leur instauration jusqu'à l'admission du patient aux urgences a été calculée (en mois).

2.6.4. Traitements à l'admission

L'ensemble des traitements du patient était relevé avec leurs posologies quotidiennes. Les médicaments inducteurs et inhibiteurs de la protéine P-gp et les inhibiteurs du cytochrome CYP3a4 ont été identifiés pour chaque patient.

2.6.5. Définition du motif d'admission

Il a été défini 2 motifs d'admission principaux dans le service des urgences :

- Admission en rapport avec les AOD : hémorragie ou thrombose
- Admission sans rapport avec les AOD : tous les autres motifs d'admission en dissociant les causes médicales et chirurgicales

2.6.6. Données biologiques

Les données biologiques suivantes étaient recueillies :

- hémostasie : **Temps de Prothrombine (TP), Temps de Céphaline Activé (TCA), International Rationalized Ratio (INR)**
- **dosage sérique des AOD** (si effectué)
- **dosages spécifiques** : Temps de Thrombine (TT) pour les patients sous dabigatran, et activité anti Xa spécifique pour les patients sous rivaroxaban ou apixaban
- **la fonction rénale** définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule de Cockcroft et Gault : était considéré comme insuffisance rénale sévère un DFG inférieur à 30 mL/min, insuffisance rénale modérée entre 30 et 50 mL/min et fonction rénale « normale » supérieure à 50 mL/min.

2.6.7. Prise en charge générale aux urgences

Les différentes modalités de prise en charge aux urgences ont été recueillies :

- l'arrêt des AOD avec relai ou non par un autre anticoagulant
- la poursuite des AOD
- la substitution des AOD initiaux par un autre

- la neutralisation par complexes prothrombiniques (CCP), complexes prothrombiniques activés (FEIBA), facteur VII recombinant (NovoSeven), plasma frais congelé (PFC), hémodialyse, ou charbon activé

2.6.8. Suivi

Le suivi des patients s'est fait sur une période de 5 jours puis un état des lieux a été réalisé à 30 jours, uniquement chez les patients dont l'admission aux urgences était en rapport avec l'anticoagulation (hémorragie/thrombose). Les données recueillies étaient les complications thrombotiques ou hémorragiques, les décès en rapport ou non avec l'anticoagulation et la durée d'hospitalisation.

Ces informations ont été obtenues par suivi des dossiers et par contact téléphonique avec les médecins traitants.

2.7. Analyse statistique

Les analyses ont reposées sur le calcul de sommes, de moyennes, de pourcentages et d'écart-types.

Le logiciel EXCEL commercialisé par la Société MICROSOFT a été utilisé pour l'analyse.

2.8. Ethique

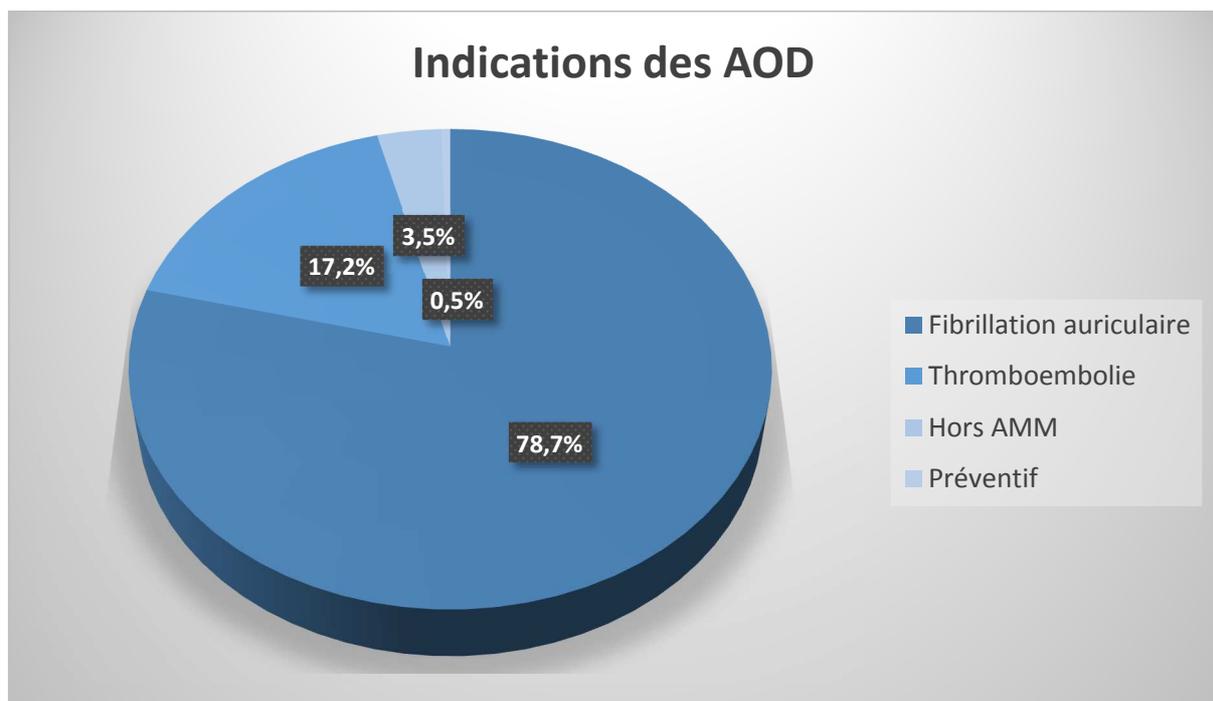
Cette étude a reçu l'accord du chef de service des urgences et du comité consultatif local d'Ethique.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques générales de la population (Tableau 5)

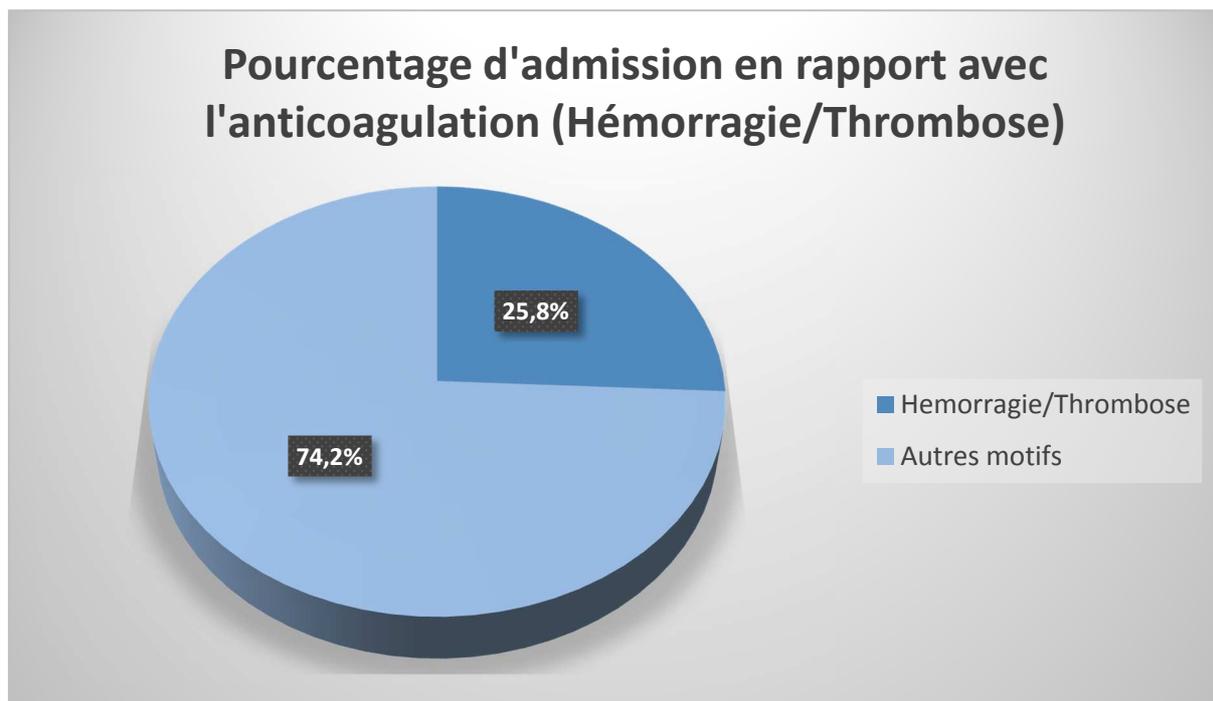
Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus dans l'étude. Soixante et un étaient traités par Dabigatran (30,8%), 136 par Rivaroxaban (68,6%) et 1 par Apixaban (0,5%). La moyenne d'âge de la population était de 74 ans avec une moyenne de 72,6 ans pour les hommes (*Ecart-type* = 13,63) et de 76,7 pour les femmes (*Ecart-type* = 12,42). Les hommes représentaient 62,1 % de la population et les femmes 37,9 %.

La principale indication du traitement par AOD était dans 78,7 % des cas la prévention de l'AVC et de l'embolie chez des patients atteints d'une fibrillation auriculaire ($n=156$). Il s'agissait d'un traitement curatif de la maladie thromboembolique pour 34 patients (17,2 % de la population). Sept patients avaient un traitement hors AMM (3,5%) et 1 patient était traité en prévention embolique post-opératoire d'une chirurgie orthopédique (0,5%).



La fonction rénale a été relevée chez 91,4 % des sujets : 85,9 % des patients avaient une clairance supérieure à 30 mL/min ; pour 5,5 % des patients, la clairance était inférieure à 30 mL/min.

Concernant les motifs d'admission au SAU (Service d'Accueil des Urgences), 51 patients (25,8 %) étaient admis pour un motif en rapport avec l'anticoagulation. Les hémorragies représentaient 18 % des admissions et les événements thrombotiques 7,8 %.



Les diagnostics initiaux étaient principalement d'ordre médical (86,3 % des cas). La raison d'admission relevait du domaine de la chirurgie dans 13,7 % des cas (n=27). Parmi ces patients, 9 ont bénéficié d'un geste chirurgical en urgence (< 6h après admission) et 6 un geste dans les 12 heures. Les 12 autres patients ont eu une prise en charge chirurgicale après 12h. Parmi les motifs d'une chirurgie en urgence on note principalement la chirurgie digestive (appendicite, péritonite, occlusion), des cas de neurochirurgie (hématome extradural) et d'urologie (pyélonéphrite obstructive). La traumatologie simple a été différée au lendemain.

Tous motifs d'admissions confondus, 49 % des patients ont été hospitalisés et 51 % sont sortis à domicile.

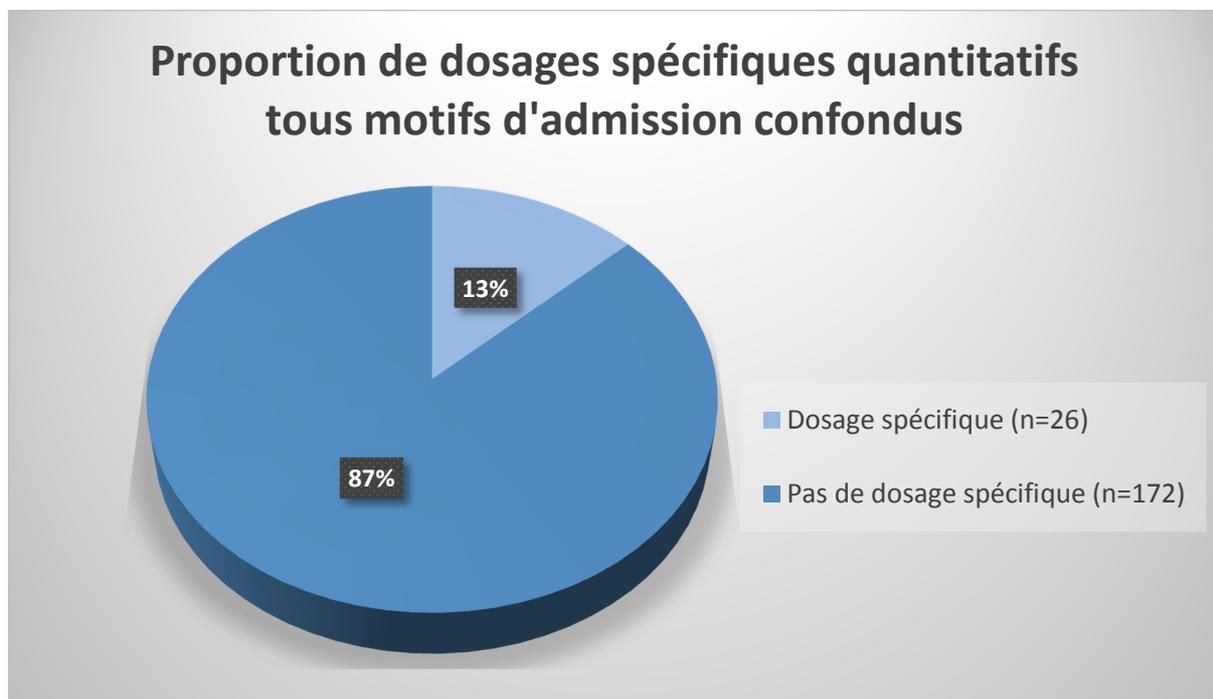
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Population totale
	61 (30,8%)	136 (68,7%)	1 (0,5%)	198 (100%)
Homme	38 (62,3%)	86 (63,2%)	0	123 (62,1%)
Femme	23 (37,3%)	50 (36,8%)	1	75 (37,9%)
Moyenne d'âge (ans)	79,31	71,98	81	74
INDICATION DU NACO				
Fibrillation auriculaire	59 (29,7%)	96 (48,5%)	1 (0,5%)	156 (78,7%)
Thromboembolie	0	34 (17,2%)	0	34 (17,2%)
Post-opératoire	0	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)
Hors AMM	2 (1%)	5 (2,5%)	0	7 (3,5%)
FONCTION RENALE				
< 30 mL/min	3	8	0	11 (5,5%)
> 30 mL/min	54	115	1	170 (85,9%)
Non mesurée	4	13	0	17 (8,6%)
MOTIF D'ADMISSION				
Hémorragie/Thrombose	10 (5,1%)	41 (20,7%)	0	51 (25,8%)
Autres motifs	51 (25,7%)	95 (48%)	1 (0,5%)	147 (74,2%)
DIAGNOSTIC				
Médical	59 (29,8%)	111 (56,1%)	1 (0,5%)	171 (86,4%)
Chirurgical	2 (1%)	25 (12,6%)	0	27 (13,6%)
DEVENIR POST SAU				
Hospitalisation	30 (15,2%)	67 (33,8%)	0	97 (49%)
Retour à domicile	31 (15,7%)	69 (34,8%)	1 (0,5%)	101 (51%)

Tableau 5 : Caractéristiques générales de la population

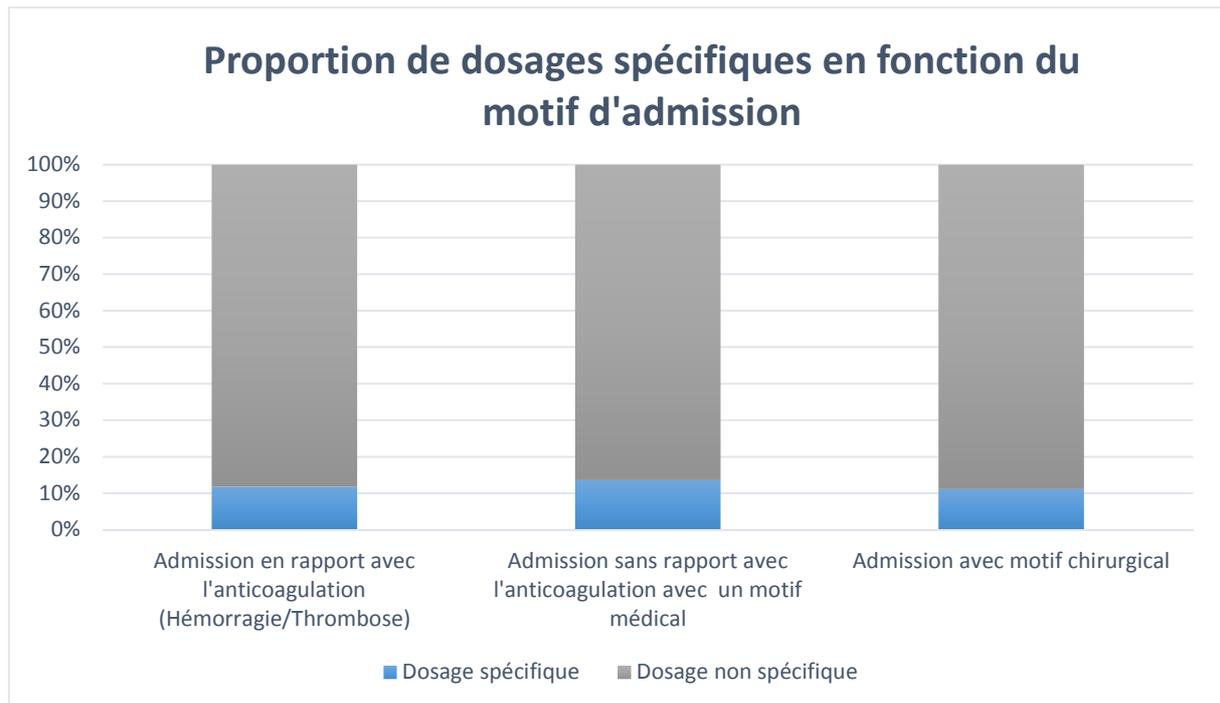
3.2. Bilan biologique et hémostasie (Tableau 6)

La fonction rénale a été évaluée chez 181 patients soit dans 91,4 % des cas.

Concernant l'évaluation du bilan d'hémostasie et de l'activité anticoagulante, 26 patients ont bénéficié d'un dosage quantitatif spécifique (*temps de thrombine pour le Dabigatran et activité anti Xa pour le Rivaroxaban et l'Apixaban*) soit 13 % de la population globale.



Parmi les 51 patients admis pour hémorragie/thrombose, 6 ont bénéficié d'un dosage spécifique soit 12 %. De manière parallèle, parmi les 147 patients admis pour un autre motif, 20 ont eu un dosage spécifique soit 13,6 %. Concernant les admissions aboutissant à une prise en charge chirurgicale (n=27), 3 patients ont eu un dosage spécifique.



Le bilan d'hémostase classique (TP, TCA, INR) a été demandé dans 88 % des cas (174 patients). Tous les résultats n'ont pas été rendus par le laboratoire : on compte 174 résultats de TCA, 157 TP et 57 INR.

Concernant le Dabigatran, la moyenne des TP était de 61,25 (15-97, ET = 19,9), celle du TCA est de 1,68 (1,1-3,75, ET = 0,56) et celle de l'INR de 1,61 (1,03-5,17, ET = 1,10).

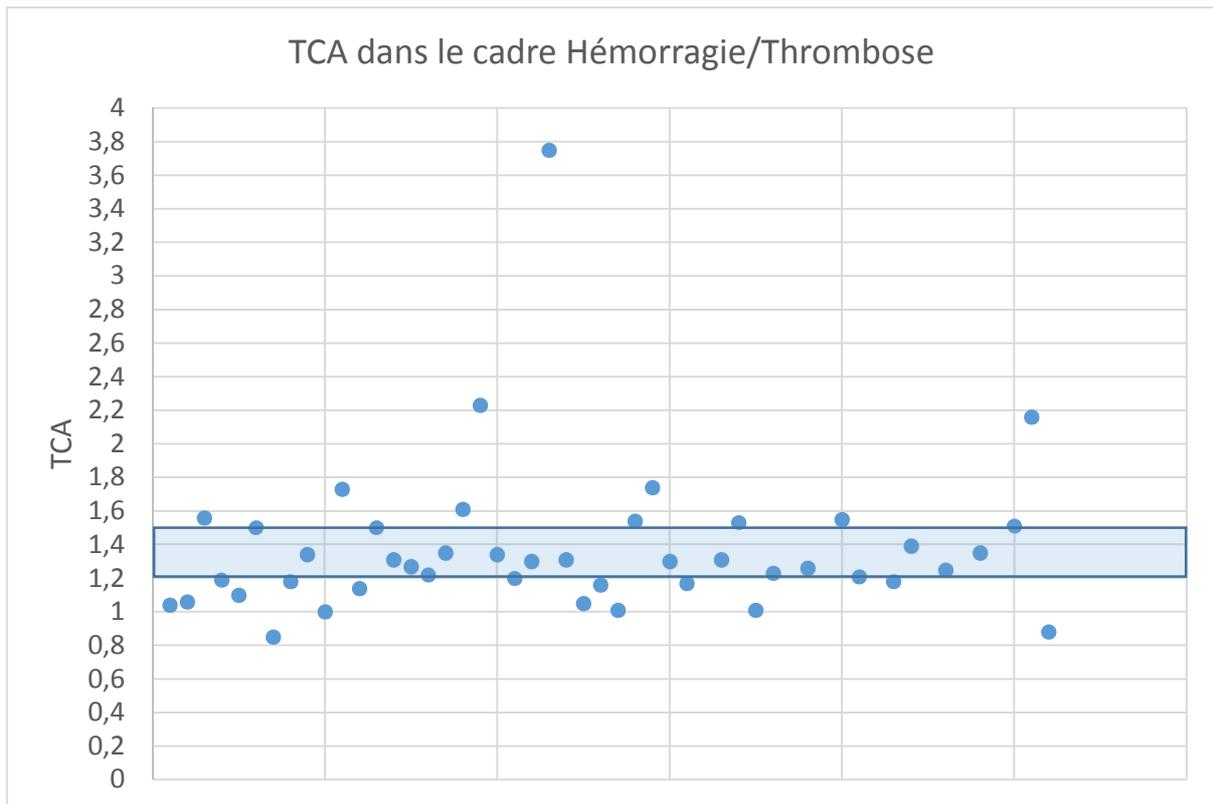
Pour le Rivaroxaban, la moyenne des TP était de 61,44 (16-121, ET = 24,8), celle du TCA est de 1,27 (0,8-3,75, ET = 0,33) et celle de l'INR de 1,35 (0,9-3,82, ET = 0,48).

		TP (%)	TCA (Rapport M/T)	INR	Dosage spécifique
DABIGATRAN	n= 61	61,25 (15-97) (ET =19,9)	1,68 (1,10-3,75) (ET = 0,56)	1,61 (1,03-5,17) (ET= 1,10)	21 (34,4%)
100 mg x 2 /j	n=2	73	1,28	1,21	
150 mg x 2 /j	n=8	65,71	1,73	1,09	
110 mg x 2 /j	n=47	61,69	1,6	1,27	
75 mg x 2 /j	n=2	34	2,81	1,58	
RIVAROXABAN	n=136	61,44 (16-121) (ET = 24,8)	1,27 (0,80-3,75) (ET = 0,33)	1,35 (0,90-3,82) (ET=0,48)	5 (3,6%)
20 mg /j	n=93	63,29	1,26	1,41	
15 mg /j	n=28	56,92	1,31	1,17	
15 mg x 2 /j	n=4	75,6	1,25	1,32	
10 mg /j	n=11	75,2	1,19	1,05	
APIXABAN	n=1	109	1,12	0,95	0
TOTAL	n=198	61,68 (15-121) (ET =23,01)	1,41 (0,80-3,75) (ET=0,46)	1,40 (0,90-5,17) (ET =0,66)	26 (13,1%)

Tableau 6 : Bilan biologique d'hémostase (moyenne et écart type)

Concernant les patients admis pour hémorragie/thrombose, 44 ont bénéficié d'un bilan d'hémostase (86,3 %).

Dans le cadre des complications hémorragiques, 12 patients ont présenté un TCA supérieur à 1,5 (33 %). Concernant les patients admis pour thrombose, 5 ont présenté un TCA inférieur à 1,2 (33 %). Parmi les patients présentant un AVC ischémique, 50 % avait un TCA inférieur à 1,2 et 1 patient un TCA supérieur à 1,5 ($TCA = 1,73$) (Figure 9). Hémorragies et thromboses confondues, 16 patients (31 %) avaient un TCA situé entre 1,2 et 1,5, et 69 % un TCA en dehors de la zone physiologique.



3.3. Suivi des recommandations de pratique (Tableau 7)

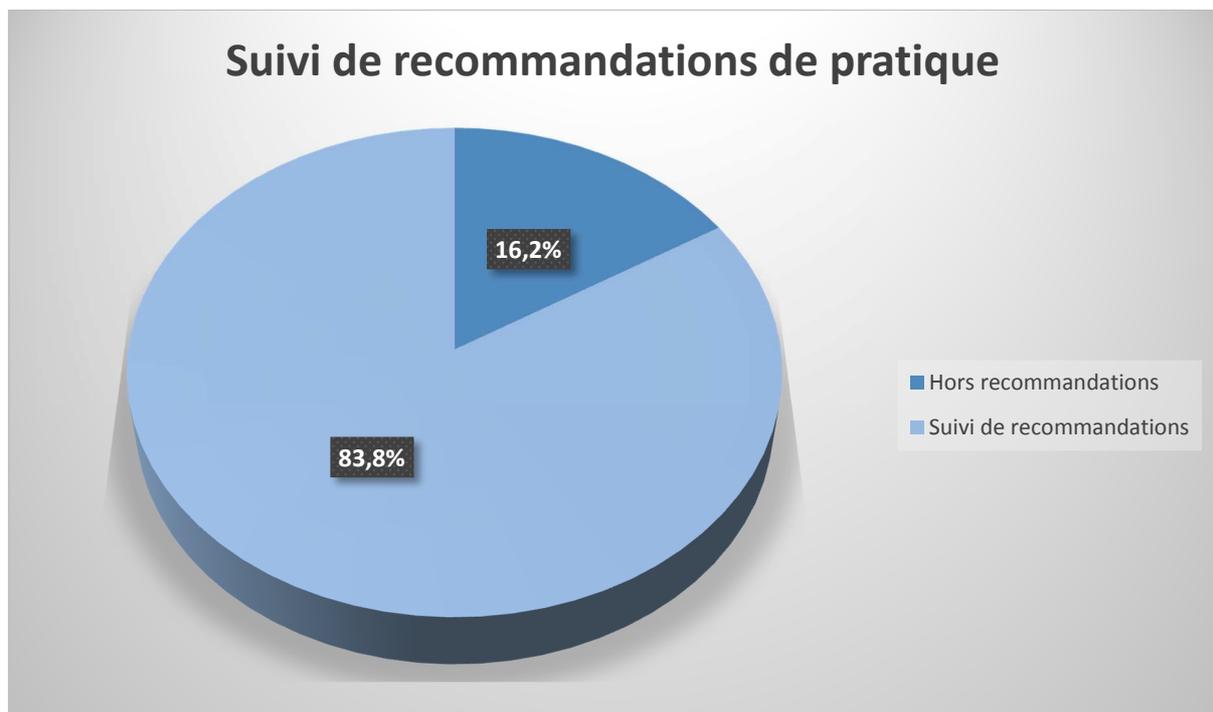
Cent cinquante-six patients étaient traités en prévention de l'AVC et de l'embolie pulmonaire dans un contexte de fibrillation auriculaire, 34 patients étaient traités pour une thromboembolie, 7 patients étaient « hors AMM » et un patient en prévention thromboembolique post-opératoire.

Parmi les patients sous Dabigatran (n=61), 47 avaient une posologie de 110 mg matin et soir, 8 avaient une posologie de 150 mg matin et soir et 4 une autre posologie (75 mg matin et soir dans le traitement de la FA, sans notion de maladie thromboembolique ni de chirurgie récente). Parmi les patients sous 150 mg matin et soir, aucun n'avait de co prescription de vérapamil, 1 malade présentait une insuffisance rénale modérée (30-50 mL/min) et 1 malade une insuffisance sévère, 2 avaient un âge supérieur à 80 ans et 1 présentait soit un médicament inducteur soit un médicament inhibiteur de la protéine P-gp (antiagrégant). Aucun patient sous Dabigatran n'était traité dans le cadre de la maladie thromboembolique, et 2 patients sont « hors-AMM » (FA valvulaire). Au total, toutes indications confondues, 11 patients sur 61 présentaient un traitement par Dabigatran en dehors du champ des recommandations soit 18%.

Concernant le traitement par Rixaroxaban (n=136), 96 sont traités dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, 34 pour une thromboembolie, 1 en prévention post-opératoire, et 5 « hors AMM » (en préventif dans l'AOMI ou en préventif post SCA seul). Parmi les 96 patients traités dans le cadre d'une FA, 64 avaient une posologie de 20 mg/j, 23 avaient une posologie de 15 mg/j et 10 une autre posologie (2,5 mg ou 10 mg par jour sans notion de chirurgie récente ou de contexte coronarien connu). Parmi les patients traités pour une thromboembolie, 3 avait une posologie de 15 mg matin et soir, 23 avaient une posologie de 20 mg/j, 4 avaient une posologie de 15 mg /j et 4 une autre posologie. 2 patients étaient traités à la dose de 20 mg alors qu'ils présentaient une insuffisance sévère. Toutes indications

confondues, 21 patients traités par Rivaroxaban étaient hors du champ des recommandations soit 15,4 %.

Concernant le traitement par Apixaban, un seul patient a été inclus pendant la période de l'étude, dans le cadre d'une fibrillation auriculaire à la dose de 5 mg par jour.



Au total, 32 patients sur 198 bénéficiaient d'un traitement par AOD en dehors du champ de recommandations de bonnes pratiques soit 16,2 %. La principale cause reposait sur une erreur de posologie, non adaptée à l'indication initiale et/ou à des situations à risque hémorragique. En effet, 25 patients (78 %) bénéficiaient d'une mauvaise adaptation posologique par rapport à leur âge, leur fonction rénale ou la co-prescription médicamenteuse d'inhibiteur/inducteur de la protéine P-gp. 22 % présentaient une mauvaise indication initiale, en effet les AOD ont été prescrits dans un contexte de valvulopathie, en monothérapie curative post syndrome coronarien aigu, ou dans un contexte de prévention primaire d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

	Fibrillation auriculaire (n=156)			Thrombo-embolie (n=34)				Prévention post-opératoire (n=1)	Hors AMM (n=7)
PRADAXA (n=61)	n=59			n=0				n=0	n=2
Posologie quotidienne (mg/j)	300	220	Autre						
Nombre	8	47	4						
ADAPTATION POSOLOGIQUE		*							
Co-prescription de Vérapamil	0								
Insu rénale modérée (30-50)	1								
Age > 80 ans	2								
Inhibiteur/ inducteur P-gp	1								
DFG < 30 ml/mn	1								
Total hors recommandation	5	0	4	0				0	2
XARELTO (n=136)	n=96			n=34				n=1	n=5
Posologie quotidienne (mg/j)	20	15	Autre	30	20	15	Autre		
Nombre	64	23	10	3	23	4	4		
ADAPTATION POSOLOGIQUE		*		*	*	*			
Insuffisance rénale sévère	2								
Total hors recommandation	2	0	10	0	0	0	4	0	5
ELIQUIS (n=1)	n=1			n=0				n=0	n=0

* : pas d'adaptation posologique

Tableau 7 : Suivi des recommandations de bonne pratique

3.4. Etude de la population admise pour hémorragie ou thrombose (Tableau 8)

Cinquante et un patients ont été admis au SAU en rapport avec l'anticoagulation, soit 25,8 % de la population.

Les accidents hémorragiques concernaient 36 patients. La moyenne d'âge était de 71 ans (30-95). 30 patients étaient traités par Rivaroxaban et 6 par Dabigatran. La moyenne de début de traitement remontait à 5,47 mois (1-21). On comptait 16 hémorragies graves soit 44,4 % et 20 non grave. 32 hémorragies étaient spontanées et 4 étaient traumatiques. L'origine du saignement se répartissait entre les hématuries macroscopiques (16%), les hémorragies digestives hautes et basses (25%), les accidents vasculaires hémorragiques et hématomes durs (25%), les épistaxis (22%). Nous avons relevé un cas d'hémopéricarde et un cas d'hémothorax, 2 cas de lésions cutanées type ulcère. Cinq patients ont bénéficié d'une neutralisation, 4 patients par Complexes Prothrombotiques (CCP) et 1 patient par Plasma Frais Congelé (PFC). Dix sept patients ont nécessité la réalisation d'un geste hémostatique pour stopper le saignement soit 47 % des cas. 24 patients ont été hospitalisés (66,6 %) avec une durée moyenne de séjour de 13,4 jours.

Quinze patients étaient admis pour thrombose. Quatre présentaient un traitement par Dabigatran et 11 par Rivaroxaban. La moyenne de début de traitement remontait à 6,12 mois (1-18). Le type de thrombose se répartissait entre la récurrence thromboembolique veineuse (20%), le syndrome coronarien aigu ST+ ou ST- (26%) et les accidents vasculaires ischémiques (53%). Onze malades ont été hospitalisés pour une durée moyenne de 14,1 jours (3-42).

Concernant le suivi des recommandations, 4 patients présentant une hémorragie étaient hors recommandations (11 %). La totalité des patients présentant une complication thrombotique était dans le champ des recommandations.

			HEMORRAGIE n=36		THROMBOSE n=15
NACO	Dabigatran	100 mgx2	0		0
		150 mgx2	1		0
		110 mgx2	5		4
		75 mgx2	0		0
	Rivaroxaban	20 mg	24		7
		15 mg	4		3
		15 mgx2	1		1
		10 mg	1		0
2,5 mg		0		0	
FONCTION RENALE	< 30 mL/min		3		0
	30-50 mL/min		8		2
	> 50 mL/min		23		12
	NC		2		1
DEBUT DU TRAITEMENT (mois)			5,47 (1-21)		6,12 (1-18)
TYPE D'HEMORRAGIE				TYPE DE THROMBOSE	
Grave			16		
non grave			20		
spontanée			32		
traumatique			4		
Origine	Urologie		6	MTEV	3
	Digestif		9	SCA	4
	Neurologique		9	AVC/AIT	8
	ORL		8	Ischémie	0
	Cardio-pneumo		2	Autre	0
	Autre		2		
ANTAGONI- SATION	PPSB		4		
	FEIBA		0		
	Novoseven		0		
	PFC		1		
	Dialyse		0		
	Charbon		0		
GESTE HEMOSTATIQUE			17		
Hospitalisation			24 (66,6%)		11 (73,3%)
Durée d'hospitalisation (moyenne)			13,4 j (1-60)		14,1 j (3-42)

Tableau 8 : Résultats concernant les complications hémorragiques et thrombotiques

Au final, parmi les patients admis pour hémorragies, on comptait 3 décès (8,3 %) dont un dans les 5 jours. Quatre ont présenté une récurrence hémorragique dans les 30 jours, 1 patient avec une thrombose, 3 perdus de vue. Parmi les patients admis pour thrombose, on note 1 décès en rapport avec l'anticoagulation, et 2 conversions hémorragiques dans les 5 jours. Deux patients ont été perdus de vue.

DEVENIR		HEMORRAGIE	THROMBOSE
J5	Décès en rapport avec l'AOD	1	1
	Décès sans rapport avec l'AOD	0	0
	Hémorragie	1	2
	Thrombose	0	0
	Pas de complication	32	11
	NC	2	1
J30	Décès en rapport avec l'AOD	2	0
	Décès sans rapport avec l'AOD	0	0
	Hémorragie	3	0
	Thrombose	1	0
	Pas de complication	26	12
	NC	1	1

Tableau 9 : Suivi des patients à J5 et J30

3.5. Prise en charge aux SAU (Tableau 10)

Cent soixante et onze patients ont été admis pour une cause médicale. Le traitement anticoagulant a été poursuivi dans 85,4 % des cas et arrêté dans 14,6 % des cas. Vingt-sept patients étaient admis pour cause chirurgicale, le traitement a été arrêté dans 2/3 des cas.

Concernant les patients admis pour hémorragies, l'anticoagulation a été stoppée dans 47,3 % des cas (87,5 % en cas d'hémorragies graves) et poursuivie chez 52,7 % des patients. Pour les malades admis pour thrombose, 53,3 % ont vu leur traitement poursuivi et 46,7 % arrêté et relayé ou non par un autre anticoagulant.

	DIAGNOSTIC		MOTIF D'ADMISSION				Total n=198	
	Med n=171	Chir n=27	Hémorragie n=36			Thrombose n=15		Autre motif n=147
			Grave	Non grave	Total			
			16 (44,5)	20 (55,5)				
Poursuite du traitement	146 (85,4)	9 (33,3)	2 (12,5)	17 (85)	19 (52,7)	8 (53,3)	128 (87,1)	155 (78,3)
Arrêt du traitement	25 (14,6)	18 (66,7)	14 (87,5)	3 (15)	17 (47,3)	7 (46,7)	19 (12,9)	43 (21,7)
Neutralisation	1 (0,5)	4 (14,8)	5 (31,2)	0	5 (13,8)	0	0	5 (2,5)
Substitution par un NACO	1 (0,5)	0	0	0	0	0	1	1 (0,5)
Hospitalisation	76 (44,4)	21 (77,7)	16 (100)	8 (40)	24 (66,6)	11 (73,3)	63 (42,8)	97 (49)

Tableau 10 : Prise en charge des patients au SAU

Au total, sur les 43 patients ayant bénéficié d'un arrêt du traitement aux urgences, 27 ont eu un relai par un autre anticoagulant au cours de l'hospitalisation et 16 sont ressortis à domicile sans anticoagulation (généralement sous antiagrégants plaquettaires).

3.6. Descriptif des patients ayant bénéficié d'une neutralisation (Tableau 11)

NACO	Nature de l'hémorragie	Type	Biologie avant neutralisé°	Biologie après neutralisé°	Geste hémodynamique	Décès	
Homme (64 ans)	Rivaroxaban 20	Hémothorax	PPSB	*	TP = 69%	OUI	NON
				TCA = 0,85	TCA = 0,79		
				DFG > 30 mL/min	DFG > 30 mL/min		
Femme (76 ans)	Rivaroxaban 20	AVC	PPSB	TP = 25%	TP = 59%	NON	NON
				TCA = 1,5	*		
				DFG > 30 mL/min	DFG > 30 mL/min		
Homme (67 ans)	Rivaroxaban 20	Hématome sous dural	PPSB	TP = 62%	TP = 97%	OUI	NON
				TCA = 1,34	*		
				DFG > 30 mL/min	DFG > 30 mL/min		
				*	anti Xa < 30 ng/mL		
Femme (75 ans)	Dabigatran 150	Hématurie	PPSB	TP = 17%	TP = 33%	OUI	NON
				TCA > 3,75	TCA > 3,75		
				DFG < 30 mL/min	DFG < 30 mL/min		
				TT > 120	TT > 120		
				Anti IIa > 500 ng/mL	Anti IIa > 500 ng/mL		
Homme (77 ans)	Rivaroxaban 20	AVC	PFC	*	TP = 71	NON	OUI
				*	DFG > 30 mL/min		

* données manquantes

Tableau 11 : Résultats cliniques et biologiques suite à la neutralisation

Cinq patients ont bénéficié d'une antagonisation, 4 étaient traités par Rivaroxaban 20 mg par jour et 1 patient par Dabigatran 150 mg matin et soir. Ils étaient tous traités dans le cadre d'une fibrillation auriculaire. La moyenne d'âge était de 71,8 ans. Il s'agissait de 3 hommes et de 2 femmes. Les 5 cas étaient des cas d'hémorragies graves. Trois patients ont nécessité la réalisation d'un geste hémostatique et/ou d'une intervention chirurgicale. Un patient est décédé dans les 5 jours. Le bilan biologique d'hémostase a été demandé avant antagonisation et 30 min après. Tous les patients neutralisés par PPSB ont reçu la dose de 25 U/kg. Le patient traité par Plasma Frais Congelé (PFC) a bénéficié de 2 supports transfusionnels. La fonction rénale était supérieure à 30 mL/min dans la majorité des cas, et inférieure à 30 mL/min dans 1 cas. Dans l'ensemble on retrouve une amélioration des valeurs biologiques sauf dans le cas de l'hématurie sous Dabigatran avec l'insuffisance rénale sévère. Cependant le bénéfice clinique n'est pas démontré car on note la nécessité d'une réalisation d'un geste hémostatique/chirurgie dans 3 cas sur 5, avec 1 décès au final.

4. DISCUSSION

Cette étude observationnelle descriptive visait à évaluer l'impact des anticoagulants oraux directs dans un service d'urgence. Les données ont été observées au sein du service des urgences du CHU de Limoges, sur une période de recrutement de 9 mois. Cette étude se devait surtout d'apporter une réponse à la question du suivi des recommandations de bonnes pratiques concernant la prescription d'AOD à la suite de l'extension des AMM et des mesures de surveillance par les autorités de santé. De plus, elle devait observer les motifs de recours à la médecine d'urgence et la gestion des patients à la phase aiguë.

Dans ce contexte les principaux résultats de cette étude de cohorte montrent que :

- 83,8 % des patients avaient une prescription d'AOD en accord avec les recommandations
- 25,8 % des patients ont été admis dans le SAU pour cause iatrogène (hémorragie/thrombose)
- 78,7 % des patients sont traités dans le cadre thrombolytique sur terrain de fibrillation atriale
- 13 % des patients ont bénéficié d'un dosage biologique spécifique

4.1. Analyse des données générales de la population

Cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus dans l'étude. On note un nombre d'inclusion mensuel croissant entre le mois d'août 2013 et le mois d'avril 2014. Au cours de la première moitié de la période d'inclusion, la moyenne de recrutement mensuel est de 20 patients alors qu'elle est de 24,1 au cours de la deuxième moitié. En France, l'utilisation des anticoagulants augmente au cours du temps, avec un nombre de patients traités en 2013 estimés à 3,12 millions contre 2,6 millions en 2011 [1]. Les anticoagulants oraux représentent 1,49 millions de prescriptions, répartis entre les AVK (75%) et les AOD (25%). Cette tendance est en train de progressivement s'équilibrer : en 2013, 48 % des patients débutant un

traitement anticoagulant oral se sont vus prescrire un traitement par AOD [28]. Cependant, on note un ralentissement global des prescriptions de juillet à novembre 2013 en rapport avec les actions de sensibilisation menées par l'ANSM et l'HAS [31].

Concernant la répartition, on remarque une utilisation plus forte du Rivaroxaban ce que confirment les données nationales (12,6 % pour le Xarelto® vs 9,1 % pour le Pradaxa®) [1], probablement en rapport avec une prescription plus simplifiée et des messages d'alerte ciblant principalement le Dabigatran.

La moyenne d'âge de la population est sensiblement identique à celle des grandes études. Cependant on note une population plus âgée dans le bras Dabigatran (79,31 ans vs 71,5 ans dans l'étude Re-Ly) [20] alors qu'elle est plus jeune dans le bras Rivaroxaban (71,98 vs 73 ans dans l'étude Rocket AF), qui s'explique par la présence de patients traités en curatif pour maladie thromboembolique, avec une moyenne d'âge plus jeune (66 ans vs 56 ans dans l'étude EINSTEIN-DVT) [24]. Actuellement en France, l'âge moyen d'utilisation des AOD est de 71,3 ans [1]. Notre population est plus âgée. Cela s'explique par notre exercice dans une des régions les plus âgées de France et d'Europe. Les hommes représentent la majorité de la population (62,3%), ce que rapportent également les études de référence [20] [21] [22].

Concernant l'indication initiale des AOD, la prévention des événements thromboemboliques (AVC et embolies systémiques) dans le contexte de fibrillation auriculaire est majoritaire. Cela s'explique par deux raisons : une prévalence annuelle plus élevée que la MTEV (750 000 vs 100 000) [32] et une AMM de tous les AOD dans le contexte de FA.

La prévalence de la FA augmente rapidement avec l'âge : survenant chez moins de 1 % des sujets de moins de 60 ans, elle concerne plus de 8 % de la population de plus de 80 ans [28] [33]. Le traitement anticoagulant est prescrit en fonction de l'évaluation du risque thromboembolique. Celui-ci repose sur le score CHA₂DS₂-Vasc (**Annexe n°3**), score issu des recommandations de l'ESC 2012 [33]. Le risque embolique annuel (AVC) devient significatif dès les scores 1-2. Le traitement curatif repose sur les anticoagulants oraux, qui est le traitement de référence dans la prévention des accidents thromboemboliques. Le choix de la molécule se fait en fonction de la balance thrombose/hémorragie du patient. AVK, Dabigatran, Rivaroxaban et Apixaban sont tous indiqués (Grade 1) [34].

Dans notre étude, il n'a pas été précisé la valeur du score CHA₂DS₂-Vasc car l'objectif n'était pas de faire une comparaison avec les antiagrégants plaquettaires ou de remettre en cause l'intérêt d'une anticoagulation chez ces patients. En d'autres termes il n'y avait pas d'intérêt dans cette étude de discuter de l'évaluation du risque embolique. De plus, la présence de patients traités dans le cadre de la MTEV aurait nécessité une analyse en sous-groupe ce qui est impossible compte tenu de l'hétérogénéité des populations.

La fonction rénale a été évaluée dans la majorité des cas, cependant on note une absence d'évaluation chez 3 patients admis pour hémorragie/thrombose. Actuellement l'évaluation de la fonction rénale annuelle fait partie des recommandations de bonnes pratiques [28], avec une surveillance rapprochée tous les 4 à 6 mois chez les patients de plus de 75 ans [1]. Dans notre population admise pour hémorragie/thrombose, on note un traitement débuté en moyenne depuis moins de douze mois, ce qui laisse supposer une fonction rénale similaire lors de l'initiation du traitement. Un DFG inférieur à 30 mL/min contre indique la prescription du Dabigatran alors que le Rivaroxaban et l'Apixaban peuvent être utilisés en cas d'altération majeure de la fonction rénale même s'ils restent non conseillés en cas de fonction rénale inférieure à 15 mL/min.

Dans les essais Re-Ly, Rocket-AF et Aristotle, indépendamment de la posologie attribuée et du type de traitement, il existe un nombre plus élevé de complications hémorragiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport à ceux ayant une fonction rénale préservée. Rappelons que contrairement aux AVK, les AOD sont tous éliminés dans des proportions différentes par voie rénale, exposant le patient à une accumulation de principe actif et donc d'hémorragie.

4.2. Intérêt de l'évaluation biologique de l'activité anticoagulante

Actuellement, l'utilisation du Dabigatran, du Rivaroxaban ou de l'Apixaban ne requiert pas de suivi d'activité anticoagulante de routine [1] [32]. Cependant, dans certaines situations

telles que les hémorragies, les surdosages et la chirurgie urgente, la mesure de l'activité hémostatique peut être utile [1]. Un patient admis dans un SAU est généralement confronté à ce genre de problématique et il est logique de demander le bilan biologique. Pourtant, il n'existe aucune donnée permettant d'établir un seuil de sécurité hémostatique, que ce soit sur le versant du sous-dosage ou au contraire du surdosage [15]. Le test d'hémostase qui permet d'apprécier au mieux l'activité du médicament est la mesure de sa concentration plasmatique.

Dans notre étude, ce dosage a été demandé dans 13,1 % des cas, de manière aléatoire, sans qu'il n'y ait de différence entre les motifs d'admission (12 % dans le groupe Hémorragie/Thrombose, 13,6 % pour les autres motifs). Ceci reflète donc une mauvaise pratique. En effet, il n'y a aucun intérêt à demander un dosage spécifique quantitatif pour des motifs d'admission autres que pour Hémorragie/Thrombose ou chirurgicaux, étant donné l'absence de modification posologique possible par la suite. Au contraire, en cas de complications liées aux AOD ou de geste chirurgical envisagé, tous les patients devraient bénéficier d'un dosage quantitatif afin de dépister les situations de surdosage ou de sous dosage expliquant ainsi l'hémorragie ou la thrombose, et de discuter éventuellement d'une neutralisation.

La mesure de la concentration plasmatique du médicament n'est pas possible à l'heure actuelle dans tous les centres hospitaliers mais elle est disponible au CHU de Limoges. D'une manière globale, les tests sont adaptés à la mesure des concentrations pour des valeurs entre 50 et 500 ng/mL [15], comprenant ainsi la concentration maximale moyenne et la concentration résiduelle moyenne. En reprenant les données de l'étude Re-Ly pour le Dabigatran, et de l'étude ROCKET-AF pour le Rivaroxaban, il semble que le dosage plasmatique du médicament à 30 ng/mL puisse être retenu comme compatible avec un geste chirurgical [35] [21]. Concernant les tests d'hémostase usuels (TP, TCA, INR), chaque AOD les modifie de façon diverse. Dans l'ensemble, ces tests sont peu sensibles à l'effet des AOD. Un TCA et un TP normaux indiquent que le médicament est présent à un taux résiduel faible, proche du seuil de sécurité hémostatique précédent [15]. Enfin il est important de rappeler que la mesure de l'INR n'a aucune place chez les patients traités par AOD : cette mesure n'est applicable qu'aux patients sous AVK.

Si l'on s'intéresse au bilan biologique dans le contexte Hémorragie/thrombose, toutes les situations sont rencontrées. En effet on note dans les deux cas des patients en situation de sous dosage, en zone thérapeutique et en situation de surdosage. Les données de l'étude Re-Ly confirment que le risque d'accident ischémique et le risque hémorragique sont corrélés de façon indépendante aux concentrations plasmatiques [5] et aux tests biologiques usuels.

Enfin il n'a pas été recueilli dans l'étude l'heure de dernière prise du médicament. De ce fait, l'interprétation du bilan d'hémostase est trop hétérogène pour en tirer des conclusions. En effet, la valeur biologique de l'activité anticoagulante dépend de la demi-vie du médicament et donc de l'heure de la dernière prise.

4.3. Suivi des recommandations de bonnes pratiques

Dans notre étude, les recommandations étaient respectées dans 83,8 % des cas.

Si l'on compare cela aux données de l'HAS, 5 à 10 % des prescriptions d'AOD correspondent à des indications non validées : insuffisance rénale et FA d'origine valvulaire [36]. C'est le cas également dans notre cohorte : la plupart des erreurs de prescription sont dues à la non adaptation posologique à la fonction rénale et/ou à une mauvaise indication initiale. Nous avons pu retrouver des prescriptions d'AOD dans la FA valvulaire, mais aussi en prévention primaire dans un contexte d'artériopathie des membres inférieurs ou en prévention secondaire post-SCA. De plus, l'adaptation posologique se fait sur l'âge et certaines recommandations conseillent d'utiliser ces molécules avec prudence en cas de co-prescription médicamenteuse (inducteurs ou inhibiteurs de la protéine P-gp) [1]. Ceci entraîne une majoration du risque hémorragique et nécessite une diminution de la posologie quotidienne : 15 % des patients suivent en parallèle un traitement antiagrégant plaquettaire et 21% un traitement anti-arythmique par amiodarone [36]. Dans ces situations critiques, on peut se poser la question de l'intérêt d'une prescription par AOD plutôt que par AVK.

Ces recommandations de pratiques concernant la prescription des AOD restent complexes étant donné la multiplicité des molécules, leurs indications, leurs posologies et

leurs précautions d'emploi. Sur l'année 2012, 10 % des patients débutant un traitement par AOD n'avaient pas eu de surveillance de leur fonction rénale [36]. La pratique quotidienne nécessite d'être vigilant, c'est pourquoi les autorités de santé mènent des campagnes de prévention et d'information. La plus importante date de juillet 2013.

4.4. Analyse des patients admis pour Hémorragie/Thrombose

L'objectif n'est pas de comparer les évènements indésirables entre les molécules mais de les confronter aux grandes études et tenter d'expliquer les résultats obtenus. Cependant les résultats des essais thérapeutiques reposent sur l'incidence des effets indésirables pendant la période de suivi, donc un modèle d'étude différent de la nôtre qui étudie, elle, les complications de manière ponctuelle. De plus, plusieurs limites ont été évoquées dans ces essais et notamment la question de la transposabilité des résultats à la « vie réelle ».

4.4.1 Hémorragies

Trente-six patients inclus dans l'étude ont été admis pour hémorragies majeures ou mineures soit 18 % des patients. 16,6 % étaient sous Dabigatran et 83,4 % sous Rivaroxaban. Parmi les 30 patients sous Rivaroxaban, 4 étaient traités de façon curative pour MTEV et 26 pour FA. Tous les patients traités par Dabigatran avaient comme indication initiale la thromboprophylaxie dans un contexte de FA.

Dans l'étude Re-Ly, les évènements hémorragiques (majeurs et mineurs) sont décrits chez 29,2 % des patients sous 110 mg de Dabigatran et chez 32,8% des patients sous 150 mg de Dabigatran sur une période de 2 ans, avec un nombre d'hémorragies majeures respectivement de 5,7 % et 6,6% [20]. On note des hémorragies intracrâniennes dans 0,4 % et 0,6 % des cas, et des hémorragies gastro-intestinales dans 9,9 % et 11,2 % des cas.

Dans l'étude Rocket-AF, les évènements hémorragiques sont décrits chez 20,74 % des sujets, avec 5,55 % d'hémorragies majeures [21]. Les hémorragies intracrâniennes concernent 0,77 % des cas.

Dans l'étude EINSTEIN-DVT, les hémorragies sont rapportées chez 8,1 % des patients.

La répartition des hémorragies dans les essais montre une prédominance des saignements gastro-digestifs par rapport aux saignements intracrâniens. Dans notre étude, nous rapportons un taux identique (25%). De plus il existe un taux important d'hématuries macroscopiques (16 %), taux qui est proche de celui rapporté dans l'étude Rocket-AF avec 10,14 % des saignements [21].

Les données de pharmacovigilance établies sur l'observation de 210 cas en France, rapportent les accidents hémorragiques comme principaux effets indésirables des AOD (24 % des cas). Parmi ces accidents hémorragiques, sont rapportés 28% d'hémorragies digestives, 12% d'hémorragies cérébrales et 10% d'hématuries macroscopiques. Dans 22% des cas, il existe une inefficacité du traitement entraînant son arrêt et son relai par un autre anticoagulant [37]. Les autres effets secondaires décrits sont l'atteinte hépatique, les troubles fonctionnels digestifs et les atteintes hématologiques.

Concernant le taux de décès en rapport avec une complication hémorragique (8,3 %), celui-ci est difficilement comparable et apporte peu d'éléments étant donné le nombre de facteurs intervenants dans notre étude et dans les essais cliniques (type d'hémorragie, posologie, neutralisation).

D'une manière générale, des scores de risques ont été élaborés afin d'évaluer le risque hémorragique lors de la prescription d'un anticoagulant dans la FA. L'ESC propose le score HAS-BLED (**Annexe n°4**). Un score > 3 indique un risque élevé de saignement et nécessite de prendre des précautions : adaptation posologique, réévaluation et prise en charge des facteurs de risques. Ce score n'a pas été évalué dans notre enquête.

Notre étude confirme la présence non négligeable d'évènements indésirables hémorragiques dus aux traitements anticoagulants, avec des chiffres difficilement comparables aux essais thérapeutiques. L'activité dans un service d'urgence entraîne

inévitablement une exposition aux accidents iatrogènes avec des taux de recensement plus élevés que dans les études cliniques.

4.4.2. Thromboses

Quinze patients (soit 7,8 %) ont été admis pour un évènement thrombotique, avec une prédominance pour les épisodes neurologiques (6 AVC et 2 AIT, avec 4 sous Dabigatran et 4 sous Rivaroxaban), suivis des SCA (1 cas de ST+ et 3 cas de ST- Tropo+, tous les patients étaient sous Rivaroxaban) puis des récives thromboemboliques. On ne note aucune autre forme d'ischémie, aucun cas d'ischémie artérielle n'a été décrit.

Dans l'étude Re-Ly, le pourcentage de patient ayant eu un AVC pendant la période de suivi est de 2,8 % (Dabigatran 110 mg x2 par jour) et de 2 % (Dabigatran 150mg x2 par jour), alors qu'il est de 3,1 % sous warfarine. Au final le nombre total d'AVC est réduit de 36 % par Dabigatran 300mg/j par rapport à la warfarine ($HR = 0,64$; $IC\ 95\%$ de 0,51 à 0,81 ; $p < 0,001$) [20]. De la même manière, dans l'étude Rocket-AF, le nombre d'AVC ischémique est de 2,11 % [21].

Concernant les SCA, il est décrit un taux supérieur chez les patients sous Dabigatran par rapport à la warfarine, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (p de non-infériorité = 0,09 et p de supériorité = 0,12) [20]. Le type de SCA n'est pas décrit : aucune différence n'est faite entre les ST+ et les ST- tropo +. Par contre, les évènements coronariens sont apparus chez des patients avec coronaropathie (antécédents de SCA, diabète, dyslipidémie) ce qui est également le cas dans notre étude (2 patients présentaient une coronaropathie connue et 2 patients étaient fumeurs, dyslipidémiques et 1 patient présentait un diabète de type 2). Les résultats des grandes études confirment l'efficacité de la warfarine dans la prévention du SCA. De même, le rivaroxaban aurait un effet cardio-protecteur [20] [21]. Cependant ces résultats ne sont pas confirmés dans notre enquête.

La survenue d'évènements ischémiques et notamment les AVC est le critère de jugement principal d'efficacité dans les essais thérapeutiques déjà détaillés : les AOD sont considérés comme équivalents aux AVK en termes de protection de ces évènements. Cependant, dans notre étude nous avons relevé un taux élevé d'accidents vasculaires

ischémiques même si la totalité des patients était traitée dans le respect des recommandations. On peut alors se poser la question de l'observance thérapeutique qui n'a pas été évaluée dans notre enquête.

4.4.3 Délai de survenue des évènements indésirables

On note que les patients étaient traités en moyenne depuis 5,47 mois dans le bras hémorragie et 6,12 mois dans le bras thrombose. Dans les essais thérapeutiques, il n'est pas précisé le délai moyen entre instauration du traitement et apparition des complications. Cependant dans le cadre des AVK, les complications ischémiques et hémorragiques sont 2 fois plus nombreuses dans les 6 premiers mois de traitement, période d'éducation et d'équilibration [38].

4.5. Analyse des patients ayant bénéficié d'une neutralisation

La totalité des patients neutralisés ont une hémorragie de type grave selon la définition de 2008 des accidents hémorragiques sous AVK [39].

On note une hémorragie traumatique (hémothorax) et 4 spontanées. Actuellement la prise en charge des saignements sous AOD ne fait l'objet d'aucune recommandation basée sur des niveaux d'évidence forts [40]. De plus il n'existe aucun antidote spécifique validé [15]. Cependant certains groupes d'experts et de sociétés savantes ont élaboré des propositions thérapeutiques en cas de complications hémorragiques servant de guide pratique (GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire, GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la thrombose).

Sont distinguées 2 types d'hémorragies : celles engageant le pronostic vital (intracérébrale ou organe critique) nécessitant une antagonisation, et les autres types dont l'antagonisation dépendra du bilan biologique et du délai avant d'obtenir un geste hémostatique [15]. D'une manière globale, les experts préconisent des mesures aspécifiques

favorisant l'hémostase (geste hémostatique) et réservent la neutralisation à des situations exceptionnelles. Cependant dans notre enquête on note que la prise en charge hémostatique locale a été effectuée dans 47 % des situations. L'administration d'antidote aspécifique (CCP non activés et activés, facteur VIIa recombinant) corrige partiellement l'allongement des tests de coagulation mais ne modifie pas le taux plasmatique du médicament [41]. De plus leur risque thrombotique chez les sujets exposés n'a pas été évalué.

Dans notre étude, on note que certains patients ayant été neutralisés ne présentaient pas de critère (hématurie macroscopique) et à l'inverse d'autres n'ont pas été antagonisés alors que cela s'avérait nécessaire (seulement 1/3 des saignements cérébraux). Cela témoigne de l'absence des connaissances dans la pratique courante et de prises de décisions aléatoires.

Concernant les molécules neutralisantes, à l'instar des AVK, il est proposé des facteurs procoagulants et en particulier des concentrés de complexes prothrombiniques non activés (CCP) et activés (FEIBA) et du facteur VII activé recombinant (NovoSeven) [41]. Pour rappel, les études expérimentales ont été réalisées sur l'animal et le volontaire sain, mais il n'existe actuellement aucune donnée sur des malades. Les résultats semblent montrer une efficacité partielle, mais celle-ci est dépendante de la molécule, du délai d'administration par rapport à la prise médicamenteuse et de la fonction rénale [41].

Il est important de noter que l'hémodialyse est éventuellement utilisable en cas de surdosage médicamenteux avec hémorragies graves, mais ce raisonnement est basé uniquement sur le rapport de *case-report* [42]. Nous remarquons également que la dialyse est mentionnée dans certains algorithmes proposés par les experts [15], notamment en situation pré-opératoire en cas de dosages sériques médicamenteux élevés. Cette technique n'est envisageable que pour le Dabigatran.

5. LIMITES

Notre étude présente plusieurs limites en rapport avec les caractéristiques et la réalisation de l'étude. Nous décrivons par la suite les principales difficultés rencontrées.

5.1. Limites de l'étude

Notre étude descriptive avait pour but de décrire l'état de santé d'une population, sans entraîner de modification dans la prise en charge des patients. Il s'agissait donc d'une enquête avec un faible niveau de preuve scientifique (Grade C) [43].

On retrouve dans notre enquête un biais de sélection par le caractère descriptif prospectif de l'étude. Toutefois, l'importance de notre échantillon (198 patients) et ses caractéristiques démographiques sont dans l'ensemble comparables aux populations des essais thérapeutiques (âge, sexe, comorbidités), ce qui laisse supposer une représentativité de notre échantillon par rapport à la population traitée. Néanmoins la faisabilité par rapport à la population source (service des urgences) rend le recrutement des patients difficiles d'autant plus qu'il a été décidé de constituer notre échantillon de manière exhaustive. Cela enlève donc la réalisation de groupe d'exposition, étant donné que tous les sujets sont exposés aux traitements par AOD. Cependant, l'interprétation des résultats et en particulier le motif d'admission (hémorragie/thrombose dans 25,8% des cas) s'explique de manière inévitable par l'exposition du service aux complications iatrogènes et entraîne une surestimation. Le reste des critères étudiés n'est pas influencé par le lieu de recrutement (indication de l'AOD, bilan biologique...)

Concernant le recueil de données, tous les sujets ont été évalués de manière identique par l'intermédiaire du questionnaire. Il est réalisé de manière simple par une cotation binaire pour tous les critères. Il est adapté à une description de population et reste complet. Cependant on aurait pu ajouter deux éléments : l'heure de la dernière prise de l'AOD par

rapport à l'admission et l'observance thérapeutique. En effet ces 2 critères ne sont pas évalués et pourraient sans doute expliquer certaines situations cliniques et biologiques. Rappelons que dans les essais thérapeutiques, la comparaison d'efficacité entre AOD et warfarine s'effectue sur la base d'un INR compris entre 2 et 3 (temps dans la zone thérapeutique estimé à 55 % dans Rocket-AF, 64 % dans Re-Ly et 62 % dans Aristotle) ; les études ne montrent pas de résultats spécifiques pour les patients difficiles à équilibrer. On peut donc transposer ce problème d'observance qui n'est pas forcément meilleure sous AOD que sous AVK.

Il n'existe pas de biais de classement étant donné que tous les sujets sont « malades » et « exposés ». De manière identique, il n'y a pas de biais de confusion de par l'absence de mesure d'association entre un facteur étudié et la maladie.

5.2. Difficultés rencontrées

La principale difficulté rencontrée pour la réalisation de l'enquête repose sur le recrutement des patients aux SAU de manière exhaustive. En effet, les contraintes de la pratique professionnelle rendent le côté scientifique universitaire difficile à mettre en œuvre au quotidien.

L'autre principale difficulté est basée sur l'absence d'étude épidémiologique de comparaison, avec généralement des schémas différents, rendant ainsi l'interprétation et la discussion des résultats délicates.

CONCLUSION

Depuis quelques années, de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) sont apparus sur le marché, ayant pour principaux avantages par rapport aux antagonistes de la vitamine K (AVK), un délai d'action rapide, des posologies fixes, l'absence d'interaction alimentaire et de suivi biologique.

Nous avons réalisé une enquête au sein du service des urgences (SAU) du CHU de Limoges afin d'évaluer la réalité de leur utilisation, les effets secondaires et les difficultés rencontrées dans la pratique quotidienne de la médecine d'urgence.

Selon les résultats de notre étude, et sans surprise, l'indication la plus représentée est la thrombophylaxie dans le cadre de la fibrillation auriculaire. La prescription des AOD suit les recommandations de bonnes pratiques dans la majorité des cas, cependant on note 16,2 % de patients pour qui l'AOD est prescrit hors-recommandations. Les principales erreurs reposent à la fois sur une mauvaise indication initiale et sur l'absence d'adaptation posologique par rapport au terrain.

Le risque hémorragique semble relativement élever avec ces nouvelles molécules, tout comme les AVK, mais l'absence d'antidote rend la prise en charge en urgence plus délicate. En effet, en plus d'une utilisation aléatoire, les résultats obtenus sur les patients antagonisés ne semblent pas apporter de bénéfices (clinique et biologique) par rapport aux autres patients. Nous avons également constaté des évènements thromboemboliques non négligeables et en particulier des accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

L'utilisation des AOD reste complexe, du fait de la multiplicité des molécules et des posologies. Les erreurs de prescription sont relativement courantes, et peuvent être à l'origine d'une majoration du risque et donc d'évènements indésirables graves. La survenue de ces complications entraîne un retentissement sur la pratique médicale courante et en particulier dans le champ de la médecine d'urgence, d'autant plus qu'il n'existe pas de neutralisation efficace ni de monitoring biologique. Des travaux visant à mettre au point des antidotes ainsi que des tests d'hémostase utilisables sont en cours, sous réserve de données de pharmacovigilance satisfaisantes.

Les AOD vont probablement occuper à terme une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique, avec des indications qui tendront probablement à s'élargir. Cependant, la principale difficulté repose sur l'éligibilité des patients afin que le service médical rendu tienne ses promesses et soit équivalent ou supérieur à celui des AVK.

Concernant l'avenir en médecine d'urgence, la réalisation d'études scientifiques comparatives ou relationnelles reste complexe. Cependant, à partir de l'automne 2014, le service des urgences du CHU de Limoges participera à un essai thérapeutique multicentrique évaluant l'efficacité d'un antidote du Dabigatran (Pradaxa®).

ANNEXES

Annexe n°1 : Indications et posologies des AOD

Indications et posologies (usuelles et adaptées aux situations à risque) des anticoagulants oraux directs

Indication Dosage	PRADAXA (dabigatran)		XARELTO (rivaroxaban)		ELIQUIS (apixaban)				
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise par jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé par jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois par jour	1 gélule 2 fois par jour	-	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour	1 comprimé par jour	Situation à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois par jour	1 comprimé 2 fois par jour
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé par jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athérotrombotiques chez des patients adultes suite à un SCF en association avec de l'IRAS seul ou avec de l'IRAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-	Situation à risque hémorragique 1 comprimé par jour au-delà de J22*	-	-	-

IRAC: Accident vasculaire cérébral; TVP: Thrombose veineuse profonde; SCF: syndrome coronaire aiguë; IRAS: acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention RVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire		Prévention RVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire		Prévention RVC et embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire	
	PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour		PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour		XARELTO 15 mg 1 comprimé par jour	
<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min) Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp) Âge ≥ 75 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Âge ≥ 80 ans Administration concomitante de vérapamil En fonction du risque de saignement et du risque de thrombose: Âge 75-79 ans Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-50 mL/min) Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien Autre patient présentant un risque augmenté de saignement 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (Clcr: 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (Clcr: 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (Clcr: 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (Clcr: 15-29 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale modérée (Clcr: 30-49 mL/min) Insuffisance rénale sévère (Clcr: 15-29 mL/min)
<ul style="list-style-type: none"> Doit être envisagé en cas d'insuffisance rénale modérée + vérapamil 						

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

Annexe n°2 : Questionnaire

IDENTIFICATION

NOM |_|_|_|_| (3 premières initiales du nom)
PRENOM |_|_|_| (2 premières initiales)
Sexe : 1 Masculin 2 Féminin
Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_| jj/mm/aaaa
Date d'admission : |_|_|_|_|_|_|_|_| jj/mm/aaaa

MOTIF DE PRESCRIPTION DU NACO

- **Traitement Curatif** 0 1
Début du traitement depuis |_|_|_|_|_|_|_|_| mm/aaaa
Fibrillation Atriale 0 1
Maladie Thrombo-embolique veineuse 0 1
Hors AMM 0 1
Si hors AMM motif en clair.....

- **Traitement préventif** 0 1
Début du traitement depuis |_|_|_|_|_|_|_|_| mm/aaaa
Maladie Thrombo-embolique veineuse orthopédique 0 1
Hors AMM 0 1
Si hors AMM Motif en clair.....

TYPE DE NACO

	NON	OUI
Pradaxa* (Dabigatran)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
100 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
150 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
110 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
75 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Xarelto* (Rivaroxaban)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
20 mg /j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
15 mg /j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
15 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
10 mg / j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2,5 mg / j	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Eliquis* (Apixaban)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
10 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
5 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
2,5 mg X 2	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

TRAITEMENTS A L'ADMISSION

Traitement non déterminé

NON OUI
0 1

N°	Nom commercial	Posologie (/ jour)	Observations
1			
2			
3			
4			
5			

MOTIF D'ADMISSION

Admission sans rapport avec les NACO

(sans hémorragie, sans thrombose en rapport avec l'indication initiale)

- PATHOLOGIE MEDICALE

Accident vasculaire cérébral
(non hémorragique) 0 1

Syndrôme Coronarien Aigü 0 1

MTEV 0 1

Autre 0 1

- PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Traumatique 0 1

Chirurgie urgente nécessaire * 0 1

(* chirurgie devant être réalisée lors des 24h)

préciser en clair le geste chirurgical envisagé.....

Admission en rapport avec les NACO

(Hémorragie ou thrombose en rapport avec l'indication initiale)

THROMBOSE

Accident vasculaire cérébral
(non hémorragique) 0 1

Syndrôme Coronarien Aigü 0 1

Ischémie artérielle aigüe autre 0 1

MTEV	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

HEMORRAGIE

1- CIRCONSTANCE

Traumatique	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Spontanée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

2- TYPE

• Hémorragie grave * 0 1

(*Critères HAS 2008)

→ présence d'au moins un des critères suivants :

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie
- nécessité de transfusion de culots globulaires
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - + hémorragie intracrânienne et intraspinale
 - + hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire
 - + hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
 - + hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
 - + hémorragie digestive aiguë
 - + hémarthrose

• Hémorragie non grave : aucun des critères précédents 0 1

Bilan biologique (à l'admission aux urgences, quelque soit le motif)

BILAN DE COAGULATION	NON	OUI	
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	
- TCA	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- INR	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- TP	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- dosage sérique NACO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

EVALUATION DE LA FONCTION RENALE A L'ADMISSION

	NON	OUI
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- clearance < 30 ml/mn	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

Prise en charge (quelque soit le motif d'hospitalisation)

1- AUX URGENCES

• NACO

	NON	OUI
- arrêt	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
→ si arrêt		
○ relais par héparine	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
HNF	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
HBPM ou fondaparinux	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- poursuite		
posologie inchangée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
posologie diminuée	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- substitution par un autre NACO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
nouvelle molécule		

• NEUTRALISATION

si oui

CCP	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Facteur VII	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Hémodialyse	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Charbon activé	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Autre (en clair).....	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

Bilan biologique de contrôle après neutralisation : TPTCAINRDFG.....

2- Pendant l'hospitalisation

- poursuite NACO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- arrêt du NACO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- reprise du NACO (si arrêt aux urgences)	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

Bilan biologique pendant l'hospitalisation : TPTCA.....INR.....

3- Sortie d'hospitalisation

- poursuite du NACO	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- relai par un autre anticoagulant :	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Héparine		
AVK		

Bilan biologique à la sortie d'hospitalisation : TPTCA.....INR.....DFG.....

DEVENIR DU SUJET A J5

	NON	OUI
- décédé	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
cause du décès :		
- complication hémorragique <i>(nouvel épisode si épisode initial)</i>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- complication thrombotique <i>(nouvel épisode si épisode initial) (Syndrome Coronarien Aigü, AVC, AIT, Ischémie de membre ou viscérale, TVP ou EP)</i>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- Pas d'information obtenue	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

DEVENIR DU SUJET A J 30

	NON	OUI
- décédé	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
cause du décès :		
- complication hémorragique <i>(nouvel épisode si épisode initial)</i>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- complication thrombotique <i>(nouvel épisode si épisode initial) (Syndrome Coronarien Aigü, AVC, AIT, Ischémie de membre ou viscérale, TVP ou EP)</i>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- Retour à domicile	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- Nouvelle hospitalisation	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
- Pas d'information obtenue	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>

Annexe n°3 : Score de CHA2DS2-Vasc (European Society of Cardiology)

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age \geq 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. female sex]	1
Maximum score	9

Annexe n°4 : Score de HAS-BLED (European Society of Cardiology)

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

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution annuelle des ventes des AOD et AVK en nombre de Dose Définie Journalière

Figure 2 : Evolution annuelle d'utilisation (%) des AOD et AVK

Figure 3 : Cascade enzymatique de la coagulation

Figure 4 : Action des anticoagulants

Figure 5 : Action de la protéine P-gp

Figure 6 : Corrélation du TQ et du TCA en fonction de la concentration plasmatique du dabigatran

Figure 7 : Corrélation du TT en fonction de la concentration plasmatique du dabigatran

Figure 8 : Corrélation du TT avec plasma dilué (Hemoclot) en fonction de la concentration plasmatique du dabigatran

Figure 9 : Résultats du TCA dans le contexte hémorragie/thrombose

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques des AOD

Tableau 2 : Propriétés pharmacodynamiques des AOD

Tableau 3 : Tests d'hémostase recommandés

Tableau 4 : Résumé synthétique des études (*versus* warfarine)

Tableau 5 : Caractéristiques générales de la population

Tableau 6 : Bilan biologique d'hémostase

Tableau 7 : Suivi des recommandations de pratiques

Tableau 8 : Résultats concernant les complications hémorragiques et thrombotiques

Tableau 9 : Suivi des patients à J5 et J30

Tableau 10 : Prise en charge des patients au SAU

Tableau 11 : Résultats clinique et biologique sui à la neutralisation

BIBLIOGRAPHIE

1. Anticoagulants en France en 2014, Rapport de l'ANSM avril 2014. Etats des lieux, synthèse et surveillance

2. Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L., Bleeding complications with warfarin use : a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Arch Intern Med, 2007; 167 (13) :1414-9

3. Mavrakanas T, Bounameaux H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. Pharmacol Ther 2011 ; 130(1) :46-58

4. Eikelboom JW, Weitz JI New anticoagulants Circulation. 2010;121:1523-32

5. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). J Am Coll Cardiol. 2014;63:321-8

6. Philippe de Moerloose. Service d'hémostase. Genève 2006.
http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/internet/pb2/hemostase_polycop.pdf

7. Université Pierre et Marie Curie. Génétique et coagulation.
http://www.edu.upmc.fr/sdv/masselot_05001/applications/indirecte.html

8. Le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux. Pr Ludovic Drouet. Hôpital Lariboisière. <http://cluster006.ovh.net/~epumontm/epu95-enseignement-post-universitaire-montmorency/assets/files/archives-cr-reunion-pdf/cr-cardiologie-01/cardio-nouveaux-anticoagulants-09-12.pdf>

9. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. J. M. Walenga, C. Adiguzel

10. Peggy Gandia-Mailly. Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique. Institut Fédératif de Biologie. Hôpital Purpan, Toulouse
11. Multidrug Resistance Protein (P-Glycoprotein; MDR1) Frances J. Sharom. Department of Molecular and Cellular Biology. University of Guelph
12. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Stangier, et al. Clin Pharmacokinet. 2008
13. Dabigatran etexilate et examen de biologie médicale. GEHT. Mars 2013. V. Siguret, Isabelle Guin-Thibault, Pierre Sié
14. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. Thromb Haemost. 2012;107:985-97.
15. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, Blais N, Fontana P, Cohen A, Llau JV, Rosencher N, Schved JF, de Maistre E, Samama MM, Mismetti P, Sié P. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - mars 2013. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013 Oct ; 32(10):691-700
16. Van Ryn et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010.
17. Rivaroxaban et examen biologique médical. GEHT. Octobre 2012
18. Samama et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2010
19. Bagli T. J thromb haemost, 2013. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants ; 11 (Suppl.1) :122-8
20. Connolly et ass. Dabigatran versus Warfarine in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM vol. 361, no.12, 17 septembre 2009

21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J., Singer DE, Hacke W. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 :882-91
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et coll; ARISTOTLE. Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17
24. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510
25. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl Med 2013;369:799-808
27. Mantha S. and Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost 2012;108:476-84.
28. HAS juillet 2013. Fibrillation auriculaire non valvulaire, quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K
29. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Biologie Medicale: nomenclature des actes. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
30. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Etude de l'Assurance Maladie sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. [Internet]. 2013. Disponible sur: www.ansm.fr
31. NACO, états des lieux et plans d'action pour renforcer leur bon usage. Dr David Paitraud. Novembre 2013.
32. AFSSAPS Avril 2012. Les nouveaux anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-Xarelto-Eliquis>

33. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation : An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. 2012 Oct ; 14(10) :1385-413

34. Amara W. FA : les nouveaux anticoagulants en première ligne dans les recommandations 2012. The hearth

35. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin I, Oldgren J, Yang S et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with xarfarin : results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (Re-Ly) randomized trial. Circulation 2012 ; 126 :343-8

36. HAS. Novembre 2013. Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux. Etude CNAM. Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation

37. HAS Santé. Commission de transparence Février 2012 ; Pradaxa. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf

38. The heart.org février 2014. Pr Jean Marc Davy CHU Montpellier. <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600307>

39. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Tremey B, Sié P, French National Authority for Health. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). Thromb Res 2010 ;126 :167-74

40. ASiegal DM, Crowther MA (2013) Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. Eur Heart J 34 :489b-98b

41. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 124 :1573-9

42. Warkentin T.E, Margetts P, Conolly S.J, Lamy A, Ricci C, Eikelboom J.W.Recombinant factor VIIa and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. Blood.2012 ; 119(9) :2172-4

43. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques. HAS Avril2013.www.has.sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201306/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

RESUME

Introduction : Les services d'urgences (SAU) sont de plus en plus confrontés à la gestion de patients sous nouveaux anticoagulants oraux (AOD), anti-IIa (Dabigatran, Pradaxa®) ou anti-Xa (Rivaroxaban, Xarelto® ; Apixaban, Eliquis®). L'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact et la gestion des AOD dans le service d'urgence du CHU de Limoges.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, prospective, sur sujets consécutifs, menée d'août 2013 à avril 2014. Tous les patients sous AOD admis au SAU pendant cette période ont été inclus. Le critère de jugement principal était le suivi ou non des recommandations de bonnes pratiques. D'autres critères ont été étudiés : l'indication des AOD, les complications hémorragiques et thrombotiques, la place du bilan biologique d'hémostase, la prise en charge au SAU et le suivi à 30 jours.

Résultats : 198 patients ont été inclus dans l'étude. 136 suivaient un traitement par Rivaroxaban, 61 par Dabigatran et 1 par Apixaban. 86,3% des patients sont admis pour causes médicales et 13,7% pour causes chirurgicales. 49% des patients ont été hospitalisés. Les indications initiales du traitement reposaient sur la prévention embolique des patients atteints d'une FA (78,7%), le traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (17,2%), 0,5% des patients étaient traités en préventif de la MTEV post opératoire et 3,5 % avaient une indication hors AMM. 83,8% des patients présentaient un traitement par AOD en accord avec les recommandations de bonnes pratiques. 78% des erreurs de prescription étaient dues à une mauvaise adaptation posologique liée au terrain (âge, fonction rénale, co-médication) et 22% étaient en rapport avec une mauvaise indication initiale. Le bilan biologique d'hémostase et la fonction rénale ont été évalués dans 91,4% des cas, et le dosage spécifique de l'activité anti-IIa et anti-Xa dans 13% des cas. Les accidents hémorragiques représentaient 18% des admissions. 11% de ces patients avaient un traitement hors recommandations, et 14% ont été neutralisés. Les hémorragies étaient réparties entre les hématuries macroscopiques (16%), les hémorragies digestives (25%), les accidents vasculaires et hématomes durs (25%), les épistaxis (22%) et d'autres causes (hémothorax, hémopéricarde, ulcère cutané). On note 8,3% de décès suite aux hémorragies et 11% de récurrence dans les 30 jours. Les accidents thrombotiques représentaient 7,5% des admissions, tous les patients respectaient le champ des recommandations. On note 1 décès dû à la thrombose et 2 conversions hémorragiques dans les 5 jours. D'une manière globale, le traitement anticoagulant a été poursuivi dans 78,3% des cas, et arrêté dans 21,7% (87,5% dans un contexte d'hémorragie grave).

Conclusion : Les AOD prennent une place de plus en plus importante dans la stratégie anticoagulante actuelle. La multiplicité des molécules, leurs indications, l'adaptation posologique et leurs précautions d'emploi rendent leur utilisation complexe. Malgré la vigilance des prescripteurs et les messages d'alerte de la part des autorités de santé, on note la persistance d'erreurs de prescription et la survenue d'effets secondaires hémorragiques et thrombotiques importants. Pourtant, actuellement, aucune recommandation de pratique basée sur l'évidence n'est proposée.

Mots-clés : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Urgences, Hémorragies, Thromboses, Recommandations, Complications

SUMMARY

Introduction: Emergency wards are increasingly faced with the management of patients on new direct oral anticoagulants (NOAC), anti-IIa (dabigatran, Pradaxa®) or anti-Xa (rivaroxaban, Xarelto®; Apixaban, Eliquis®). The objective of the study is to evaluate the impact and management of NOAC in the Emergency of Limoges hospital center.

Materials and methods : This is an observational study, descriptive, mono centric and prospective focused on consecutive subjects conducted from August 2013 to April 2014. All patients with the NOAC treatment are included. The primary outcome was whether the recommendations of good practices were followed. Other criteria that were part of study: indication of NOAC, hemorrhagic and thrombotic complications, hemostasis laboratory tests, management and monitoring to 30 days.

Results: 198 patients were included in the study. 136 were treated with rivaroxaban, 61 with dabigatran and 1 with Apixaban. 86.3% of the patients were admitted to medical causes and 13.7% to surgical causes. 49% of patients were hospitalized. The main indications for treatment were the embolic prevention in patients with atrial fibrillation (78.7%), curative treatment of venous thromboembolism (17.2%), 0.5% of patients were treated preventively post operative and 3.5% were off-label. 83.8% of patients treated with NOAC in agreement practice recommendations. 78% of prescribing errors were due to incorrect dosage adjustment related field (age, renal function, co-medication) and 22% were related to wrong initial indication. The hemostasis laboratory tests and renal function were assessed in 91.4% of the cases, and specific test for anti-Xa and anti-IIa in 13% of cases. Hemorrhagic stroke was accounted for 18% of admissions. Of these patients, 11% were not receiving treatment according the recommendations, and 14% were neutralized. Hemorrhages were divided between macroscopic haematuria (16%), gastrointestinal bleeding (25%), stroke and subdural hematomas (25%), epistaxis (22%) and other causes (hemothorax, hemopericardium, skin ulcer). There were 8.3% deaths from bleeding and 11% recurrence within 30 days. Thrombotic events accounted for 7.5% of admissions, all patients were followed with the recommendations. 1 death due to thrombosis and 2 conversions bleeding within 5 days. Summarized, anticoagulant therapy was continued in 78.3% of cases, and stopped in 21.7% (87.5% in a context of severe bleeding).

Conclusion: The NOAC are playing an increasing role in the current anticoagulant strategy. The multiplicity of molecules, their indications, dosage adjustment and precautions make their use complex. Despite the vigilance of prescribers and alarm from the authorities, we note the persistence of prescribing errors and occurrence of major bleeding and thrombotic side effects. However, currently, no practice recommendation based on BMP is available.

Keywords: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Emergency, hemorrhage, thrombosis, Recommendations, Complications