



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Anaïs CLÉMENÇOT**

le 15 septembre 2015

**Étude observationnelle et descriptive des complications  
hémorragiques sous anticoagulants oraux chez les patients  
atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire au SAU Bel Air du  
CHR Metz-Thionville entre septembre 2013 et septembre 2014**

Examineurs de la thèse :

Président du jury : **M. le Professeur BOLLAERT Pierre-Édouard**

Membres du jury : **M. le Professeur ALIOT Étienne**

**M. le Professeur WAHL Denis**

**M. le Professeur AUDIBERT Gérard**

**M. le Docteur SATTONNET Philippe (Directeur de thèse)**



**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens :** Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

## **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND  
Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE  
Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL  
Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY  
Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE  
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX  
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER  
Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER  
François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN  
Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN  
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN  
Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN  
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT  
Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT  
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET  
Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY  
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeure Michèle KESSLER  
Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD  
Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET  
Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)**

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Luc TAILLANDIER

Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Olivier KLEIN - Professeur Thierry CIVIT

Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

– Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophtalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

### **61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

### **64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

## PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)**

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALABERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)**

Docteure Laure JOLY

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMA-LANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE  
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER –  
Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive,  
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)  
Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

*Professeur James STEICHEN (1997)  
Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

## *À mon Maître et Président du jury*

**Monsieur le Professeur BOLLAERT Pierre-Édouard**

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de réanimation médicale polyvalente, hôpital central, CHU de Nancy

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

## ***À mon jury***

### **M. le Professeur ALIOT Étienne**

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service du département de cardiologie et maladies cardiovasculaires, hôpital Brabois, CHU de Nancy

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

### **M. le Professeur WAHL Denis**

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de l'unité de médecine vasculaire, hôpital Brabois, CHU de Nancy

Je vous remercie d'avoir bien voulu prendre le temps de juger ce travail  
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

### **M. le Professeur AUDIBERT Gérard**

Professeur des universités, praticien hospitalier, service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital central, CHU de Nancy

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon respect.

### **M. le Docteur SATTONNET Philippe**

Docteur en médecine, praticien hospitalier, chef de service des urgences de Bel Air, CHR Metz-Thionville

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse.  
Soyez certain de ma motivation à continuer à travailler au sein de votre service.  
Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

## ***À ma famille***

### **Mes parents,**

Merci de m'avoir permis de faire ces longues études. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous, votre aide, votre patience et votre Amour.  
Je ne vous remercierai jamais assez pour cela.

### **Mon frère Cyril,**

Merci pour ton soutien tout au long de ces années, ta précieuse aide et tes encouragements. Tu es une personne exceptionnelle quoi que tu puisses en penser.

### **L'Amour de ma vie Raphaël,**

Merci pour ta présence, ton soutien et surtout ta patience. Tu es ma plus belle rencontre. J'ai beaucoup de chance de t'avoir et j'ai hâte de pouvoir concrétiser tous nos beaux projets.

### **Mes grands-parents,**

Vous me manquez.

### **Mes nombreux oncles et tantes, ma marraine Nelly et mon parrain Manu,**

Merci pour votre soutien.

### **Mes cousins et cousines,**

Rémi, David, Jérémy, Éric, Michel, Carine et tous les autres, merci pour votre bonne humeur et votre présence. C'est toujours un grand plaisir de vous voir.

### **Ma famille du Portugal,**

Malgré la distance, vous restez près de mon Cœur, vous me manquez.

### **Ma belle-famille,**

Merci pour votre soutien et votre gentillesse.

## **À mes amis**

**Julie,**

Merci d'être toujours présente et disponible et cela depuis les années lycée.  
Malgré la distance, notre amitié reste solide.

**Mes sœurs Lasco : Laëtitia et Charline,**

Merci de votre soutien. Je n'oublierai jamais nos années passées ensemble au bord du bassin que ce soit aux entraînements la semaine, aux compêts' les WE ou encore en stage pendant les vacances, que de bons souvenirs.

**Élodie,**

Ma plus vieille amie, on ne se voit que très rarement mais nos souvenirs d'enfance restent gravés.

**Pierre, Julien, Thomas :** des amitiés nouées sur les bancs du lycée.

**Anahide,**

Ma 2<sup>ème</sup> D4 m'a permis de faire ta connaissance et j'en suis fière, tu es une personne extraordinaire, tu me manques.

**Marie,**

Tu es la plus belle amitié rencontrée pendant mon internat, ne change rien, tu es géniale.

**Ségo, Nono, Clarisse, Nath, Amy, Yifei** et tous ceux que j'ai oubliés !

**Tous les chefs qui ont marqué ma formation** par leur savoir, leur disponibilité et leur gentillesse : Pr BASSAND, Dr PAWLOWSKI-ANCEL, Dr DREYFUSS, Dr MARANGONI, Dr BILBAULT, Dr COSSON.

**Tous mes collègues du SAU de Thionville,**

Merci pour votre bienveillance et de me faire part de votre savoir.

Particulièrement à Denis qui m'a beaucoup appris, Serge, Anne, Sandra, François, Sébastien et aux jeunes assistants (Karine, Meryem, Coline, Romain, Lucas).

Vous êtes toujours présents en cas de besoin et je vous en remercie. On a des moments difficiles et des moments de fous rires, sans vous ce travail serait beaucoup moins agréable.

**Dr GOETZ,**

Merci de votre précieuse aide pour les statistiques.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | Page 23 |
|-----------------------------|---------|

|                   |         |
|-------------------|---------|
| INTRODUCTION..... | Page 25 |
|-------------------|---------|

|                                         |                |
|-----------------------------------------|----------------|
| <b>I. LES ANTICOAGULANTS ORAUX.....</b> | <b>Page 27</b> |
|-----------------------------------------|----------------|

|                                              |         |
|----------------------------------------------|---------|
| 1. <u>La cascade de la coagulation</u> ..... | Page 27 |
|----------------------------------------------|---------|

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| 2. <u>Les AVK</u> ..... | Page 27 |
|-------------------------|---------|

## 2.1 Généralités

## 2.2 Les molécules

## 2.3 La pharmacologie

## 2.4 Les indications

2.4.1 Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes

2.4.2 Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués

2.4.3 Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récives, en relais de l'héparine

## 2.5 Les interactions

2.5.1 Les interactions alimentaires

2.5.2 Les interactions médicamenteuses

## 2.6 La surveillance

## 2.7 Les antidotes

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| 3. <u>Les AOD</u> ..... | Page 34 |
|-------------------------|---------|

## 3.1 Généralités

## 3.2 Les molécules

## 3.3 La pharmacologie

## 3.4 Les indications

3.4.1 Dabigatran (PRADAXA®)

3.4.2 Rivaroxaban (XARELTO®)

3.4.3 Apixaban (ELIQUIS®)

## 3.5 La surveillance

- 3.6 Adaptation posologique
- 3.7 Les interactions
- 3.8 Les antidotes

## **II. LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS.....Page 41**

- 1. Qu'est-ce qu'une hémorragie grave ?.....Page 41
- 2. Les accidents hémorragiques sous AVK.....Page 41
  - 2.1 Les accidents hémorragiques non graves
  - 2.2 Les accidents hémorragiques graves
- 3. Les accidents hémorragiques sous AOD.....Page 44
  - 3.1 Dosage de l'AOD
  - 3.2 Recommandations actuelles
    - 3.2.1 Les outils à disposition
    - 3.2.2 Synthèse de la prise en charge d'une hémorragie associée aux anticoagulants oraux directs
    - 3.2.3 Proposition du GIHP
    - 3.2.4 Proposition de l'université du Minnesota
  - 3.3 Incidence des événements hémorragiques

## **III. LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....Page 50**

- 1. Définition.....Page 50
- 2. Epidémiologie.....Page 50
- 3. Physiopathologie.....Page 50
- 4. Classification.....Page 51
- 5. Complications.....Page 51
- 6. Prévention thromboembolique.....Page 52
  - 6.1 Stratification du risque embolique : le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

- 6.2 Evaluation du risque hémorragique : le score HAS-BLED
- 6.3 Avantages et limites des AVK
- 6.4 Evaluation et bon usage des AOD dans la FA non valvulaire (Evidence-Based Medicine)
  - 6.4.1 Dabigatran et étude RE-LY
  - 6.4.2 Rivaroxaban et étude ROCKET AF
  - 6.4.3 Apixaban et étude ARISTOTLE
- 6.5 Les recommandations des sociétés savantes sur le traitement anticoagulant dans la FA non valvulaire
  - 6.5.1 Recommandations de l'HAS
  - 6.5.2 Recommandations de l'ESC

#### **IV. LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....Page 63**

- 1. Objectif principal.....Page 63
- 2. Objectifs secondaires.....Page 63

#### **MATÉRIELS ET MÉTHODES.....Page 64**

- 1. Type d'étude.....Page 64
- 2. Population.....Page 64
  - 2.1 Critères d'inclusion
  - 2.2 Critères de non inclusion
- 3. Mode de recrutement.....Page 64
- 4. Recueil des données.....Page 65
- 5. Analyse des données.....Page 65

|                                                                                     |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| RÉSULTATS.....                                                                      | Page 66 |
| 1. <u>Sélection de la population d'analyse</u> .....                                | Page 66 |
| 2. <u>Caractéristiques des patients inclus</u> .....                                | Page 67 |
| 2.1 Caractéristiques cliniques                                                      |         |
| 2.2 Caractéristiques biologiques                                                    |         |
| 2.2.1 Tableau général des caractéristiques biologiques                              |         |
| 2.2.2 INR à l'admission des patients sous AVK                                       |         |
| 2.2.3 Dosage spécifiques des AOD                                                    |         |
| 2.3 Prescription adaptée des AOD                                                    |         |
| 3. <u>Analyse des évènements hémorragiques</u> .....                                | Page 70 |
| 3.1 Types de saignement                                                             |         |
| 3.2 Hémorragies graves                                                              |         |
| 3.2.1 Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec hémorragies graves     |         |
| 3.2.2 Type de saignement                                                            |         |
| 4. <u>Données relatives à la prise en charge des complications hémorragiques</u> .. | Page 75 |
| 4.1 Caractéristiques de la prise en charge au SAU                                   |         |
| 4.1.1 Population globale                                                            |         |
| 4.1.2 Sous-groupes hémorragies non graves versus hémorragies graves                 |         |
| 4.2 INR post réversion pour les patients sous AVK                                   |         |
| 5. <u>Pronostic, orientation et durée d'hospitalisation</u> .....                   | Page 77 |
| 5.1 Orientation à la sortie des urgences                                            |         |
| 5.1.1 Population globale                                                            |         |
| 5.1.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves                              |         |
| 5.2 Orientation à J7                                                                |         |
| 5.2.1 Population globale                                                            |         |
| 5.2.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves                              |         |
| 5.3 Durée d'hospitalisation                                                         |         |
| 5.3.1 Population globale                                                            |         |
| 5.3.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves                              |         |
| 5.4 Caractéristiques de la prise en charge au cours du séjour                       |         |
| 5.4.1 Population globale                                                            |         |
| 5.4.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves                              |         |

## 5.5 Taux de mortalité

## 5.6 Reprise du traitement anticoagulant après sortie de l'hôpital

### 5.6.1 Population globale

### 5.6.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

## DISCUSSION.....Page 82

### 1. Profil épidémiologique de la population à l'étude.....Page 82

### 2. Complications hémorragiques.....Page 84

### 3. Données relatives à la prise en charge.....Page 86

### 4. Pronostic et durée d'hospitalisation.....Page 87

### 5. Les hémorragies graves (objectif principal).....Page 88

### 6. Biais et limites de l'étude.....Page 89

#### 6.1 Les biais de l'étude

#### 6.2 Les limites de l'étude

### 7. Perspectives.....Page 90

## CONCLUSION.....Page 91

## BIBLIOGRAPHIE.....Page 92

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AAS** : acide acétylsalicylique

**AINS** : anti inflammatoires non stéroïdiens

**ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament

**AOD** : anticoagulants oraux directs

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**AVK** : anti vitamine K

**CCP** : concentré de complexe prothrombinique

**CP** : comprimé

**DCI** : dénomination commune internationale

**EHPAD** : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

**ENEIS** : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins

**EP** : embolie pulmonaire

**ES** : embolie systémique

**ESC** : european society of cardiology

**FA** : fibrillation auriculaire

**GIHP** : groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

**HAS** : haute autorité de santé

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HIC** : hémorragie intracrânienne

**HNF** : Héparine non fractionnée

**HTA** : hypertension artérielle

**INR** : international normalized ratio

**IRSNA** : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

**ISRS** : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**MG** : milligramme

**ML** : millilitre

**MMHG** : millimètre de mercure

**MTEV** : maladie thromboembolique veineuse

**NACO** : nouveaux anticoagulants oraux

**PAM** : pression artérielle moyenne

**PAS** : pression artérielle systolique

**PTG** : prothèse totale de genou

**PTH** : prothèse totale de hanche

**SAU** : service d'accueil des urgences

**SCA** : syndrome coronarien aigu

**SFC** : société française de cardiologie

**SMR** : service médical rendu

**TVP** : thrombose veineuse profonde

**UHCD** : unité d'hospitalisation de courte durée

# INTRODUCTION

L'anticoagulation orale, qui était représentée jusqu'à très récemment uniquement par les AVK, est une thérapeutique indispensable dans le traitement de certaines pathologies telles que la FA, la maladie thromboembolique veineuse et les prothèses valvulaires cardiaques afin de prévenir un accident thromboembolique.

Les AVK sont utilisés depuis plus de 60 ans et ont un rapport bénéfice/risque bien connu.

L'inconvénient principal de ce traitement est la nécessité d'un dosage sanguin répété afin de connaître le niveau d'anticoagulation et d'ajuster la posologie de l'AVK. Pour les patients, il s'agit du plus gros désagrément de ce traitement. Mais du point de vue du médecin, cela permet de connaître l'état de coagulation du malade et si besoin de pouvoir l'antagoniser.

D'après le dernier rapport de l'ANSM en 2014 [1], l'utilisation des anticoagulants n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années.

Au cours des années 2011 et 2012, les AOD ont obtenu l'indication dans la prévention d'accidents thromboemboliques, notamment aux accidents vasculaires cérébraux chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire.

On a vu qu'en 2013, les traitements anticoagulants oraux par AVK sont restés largement majoritaires (plus d'1 million de patients traités contre 265 000 pour les AOD), mais on a constaté un large recours à ces nouvelles molécules en initiation de traitement. Ainsi, près de la moitié des patients débutants un traitement anticoagulant oral s'étaient vu prescrire un traitement par AOD.

On a pu également remarquer qu'au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre 2013, les changements de traitements AVK vers AOD ont représenté près de 100 000 patients.

Selon les dernières données de ventes, 30% des anticoagulants utilisés en 2013 sont des AOD.

Les AOD sont devenus une alternative au traitement par AVK dans certaines indications. Ce sont soit des inhibiteurs de la thrombine, soit des inhibiteurs du facteur X activé. Le premier AOD commercialisé fut le dabigatran (Pradaxa ®) en 2009, seul représentant actuel de la famille des inhibiteurs de la thrombine.

Depuis leur arrivée sur le marché, des publications paraissent sur les AOD chaque mois, parfois pour les mettre en valeur mais également pour appuyer sur leurs faiblesses. Et la littérature sur ce sujet va encore s'enrichir dans les années à venir puisque de nouvelles molécules sont en cours d'étude.

Les hémorragies sous anticoagulants oraux et tout particulièrement sous AOD sont un sujet d'actualité.

Le risque hémorragique est lié au mode d'action pharmacologique des anticoagulants et se majore dans certaines situations comme le grand âge, la poly-pathologie, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, le faible poids corporel, les interactions médicamenteuses et les gestes à risque hémorragique. Par ailleurs dans certains cas d'administrations inappropriées ou d'erreurs médicamenteuses, l'exposition au risque hémorragique est majorée.

Comme tous médicaments, le patient nécessite une éducation à ce traitement et doit bien comprendre qu'il comporte des risques non négligeables en plus des bénéfices qu'il apporte.

La principale indication des AOD commune aux AVK est le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire. Cette pathologie est non rare, surtout chez les personnes de plus de

75-80 ans et selon une étude datant de 2001 [2], la fibrillation atriale tendrait à doubler d'ici 2050 et en l'absence de traitement, le taux de morbi-mortalité augmenterait de la même façon.

Avant de prescrire un traitement anticoagulant, il faut évaluer minutieusement la balance bénéfice-risque et ce n'est pas toujours simple. Pour cela, le médecin prescripteur, le plus souvent cardiologue mais également le médecin traitant, calcule des scores de risques emboliques et hémorragiques.

Comme jeune médecin urgentiste, je suis confrontée à ces complications hémorragiques sous anticoagulants et à la gestion de leur prise en charge.

Cette étude réalisée au sein du service dans lequel je travaille, me permet d'évaluer la conformité de leur prise en charge par rapport aux recommandations en vigueur.

Mon travail s'inscrit dans l'observation et l'analyse des pratiques en 2013-2014 dans la prise en charge des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux au sein d'une grosse structure d'urgences ne disposant pas encore de procédure ni de protocole validé en ce qui concerne les hémorragies sous AOD.

Après une rapide mise au point sur les différents traitements anticoagulants oraux actuellement disponibles, les complications hémorragiques avec leur prise en charge et la fibrillation auriculaire, nous aborderons notre étude à travers la structure des urgences de Thionville.

# I. LES ANTICOAGULANTS ORAUX

## 1. La cascade de la coagulation

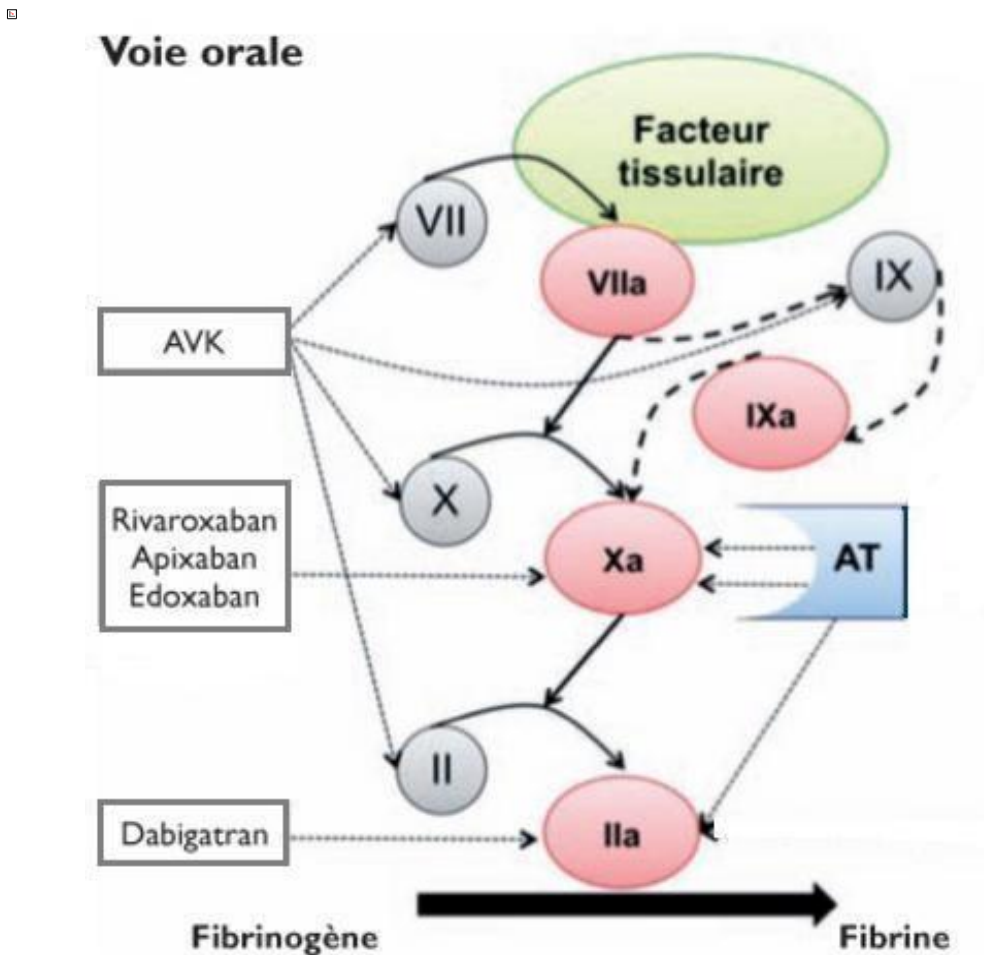


**Figure 1 : cascade de la coagulation**

## 2. Les AVK

### 2.1 Généralités

Depuis sa mise en place sur le marché, il y a plus de 40 ans, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence en ce qui concerne des pathologies relativement fréquentes telles que la FA, les valvulopathies et les thromboses veineuses. Actuellement, on estime que plus de 1 % de la population française suit un traitement par AVK [3]. Ce dernier ayant un risque iatrogénique non négligeable, son utilisation fait l'objet de recommandations des groupes experts de l'ANSM.

D'après une enquête réalisée par l'ENEIS [4], les AVK arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves rapportés liés au médicament). Ce sont les sujets âgés de 65 ans et plus qui sont les plus concernés.

## 2.2 Les molécules

En France, les AVK sont représentés par les coumariniques et les dérivés de l'indanedione.

|                              | DCI           | Nom commercial                        |
|------------------------------|---------------|---------------------------------------|
| Les coumariniques            | Acénocoumarol | Sintrom® 4mg<br>(cp quadrisécable)    |
|                              |               | Minisintrom® 1mg<br>(cp sécable)      |
|                              | Warfarine     | Coumadine® 2mg<br>(cp sécable)        |
|                              |               | Coumadine® 5mg<br>(cp sécable)        |
| Les dérivés de l'indanedione | Fluindione    | Préviscan® 20mg<br>(cp quadrisécable) |

**Tableau 1 : les AVK commercialisés en France**

## 2.3 La pharmacologie [1]

Comme leur nom l'indique, les AVK vont interférer dans le cycle de la vitamine K. Ils interviennent au niveau hépatique en empêchant la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation que sont les facteurs II, VII, IX et X ainsi que de deux inhibiteurs physiologiques (Protéines C et S). Ils entraînent ainsi la réduction de l'activité coagulante de ces deux derniers.

L'absorption des AVK se réalisent au niveau digestif avec une forte liaison à l'albumine (90 à 99%) dans le plasma. La portion active est uniquement la forme libre qui présente un métabolisme essentiellement hépatique et une élimination rénale sous forme de métabolites inactifs.

Les AVK ont deux grandes principales caractéristiques pharmacologiques.

Ils ont d'une part, une durée d'action longue et d'autre part, une variabilité individuelle importante. Ils nécessitent donc une adaptation de la posologie de manière individuelle qui se base sur les résultats de l'INR.

| PHARMACODYNAMIE                                    |                                                                                                                         |                                           |                                                       |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Molécules                                          | Fluindione                                                                                                              | Warfarine                                 | Acénocoumarol                                         |
| <b>Absorption</b> Biodisponibilité                 | Rapide                                                                                                                  | Rapide                                    | Rapide Importante (60%)                               |
| <b>Variabilité</b> inter-intra individuelle        | Importante                                                                                                              | Importante                                | Importante                                            |
| <b>Distribution</b>                                | Forte (97%)                                                                                                             | Forte (97%)                               | Forte (98,7%)                                         |
| Liaison protéines plasmatiques                     | Formes liées inactives                                                                                                  | Formes liées inactives                    |                                                       |
| Passage placenta – lait maternel                   | Oui                                                                                                                     | Oui                                       | Oui                                                   |
| <b>Métabolisme</b>                                 | Forme libre uniquement                                                                                                  | Forme libre uniquement                    |                                                       |
| Principales voies                                  | Induction enzymatique                                                                                                   | Induction enzymatique                     | CYP450 2C9<br>CYPIA2<br>CYP2C19                       |
| Métabolites                                        | Inactifs                                                                                                                | Inactifs                                  | Inactifs                                              |
| Interactions médicamenteuses d'origine métabolique | Nombreuses                                                                                                              | Nombreuses                                | Nombreuses                                            |
| <b>Élimination</b>                                 | Rénale<br>Directe ou après métabolisation                                                                               | Rénale<br>Directe ou après métabolisation | Rénale 60% Fécale 29%<br>Surtout après métabolisation |
| <b>Demi-vie</b>                                    | 31h                                                                                                                     | 35 à 45h                                  | 8 à 11h                                               |
| PHARMACODYNAMIE                                    |                                                                                                                         |                                           |                                                       |
| <b>Activité anticoagulante</b>                     | Indirecte : Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S) |                                           |                                                       |
| Délai d'action                                     | 36 à 72h                                                                                                                |                                           |                                                       |
| Durée d'action                                     | 3 à 4 jours                                                                                                             | 4 jours                                   | 2 à 4 jours                                           |

**Tableau 2 : Profil pharmacologique des AVK**

## 2.4 Les indications [5]

2.4.1 Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes

➤ Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes :

- Patient ayant moins 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète).

En l'absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.

- Patient ayant plus de 75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque.

Le traitement sera mise en place à long terme.

➤ Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral)

Si le patient présente des facteurs favorisants tel que FA ou flutter, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.

Le traitement sera prescrit à long terme.

➤ Prothèses valvulaires

- Prothèses mécaniques : traitement à long terme.
- Prothèses biologiques : traitement pendant 3 mois.

#### 2.4.2 Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués

On retrouve entre autre comme complications : le thrombus mural, la dysfonction ventriculaire gauche sévère, la dyskinésie emboligène...

Le traitement sera alors d'au moins 3 mois (la poursuite du traitement est discutée au cas par cas).

#### 2.4.3 Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récives, en relais de l'héparine

➤ Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie, immobilisation prolongée de 3 jours ou plus, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois).

La durée du traitement sera alors de 3 mois.

➤ MTEV avec facteur de risque persistant majeur (cancer en cours de traitement, syndrome des anti-phospholipides).

Le traitement sera instauré pour une durée  $\geq 6$  mois.

➤ MTEV idiopathique.

Le traitement sera prescrit pour une durée  $\geq 6$  mois.

## 2.5 Les interactions

### 2.5.1 Les interactions alimentaires

Certains aliments sont riches en vitamine K et peuvent ainsi entraîner une diminution de l'INR. Les principaux sont :

#### ➤ Légumes et salades

On retrouve la vitamine K en grande quantité dans les feuilles des légumes verts tels que les brocolis, le chou, les choux de Bruxelles, le cresson, les épinards, la laitue, le pissenlit.

#### ➤ Huiles végétales

Les huiles végétales comme l'huile de colza et l'huile de soja ainsi que certaines margarines contiennent de la vitamine K en grande quantité.

#### ➤ Herbes et épices

Les herbes et les épices contenant de grandes quantités de vitamine K sont le basilic, la ciboulette, le clou de girofle, la coriandre, le persil, le thym, l'estragon.

### 2.5.2 Les interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses... et par différents biais, certains médicaments interfèrent avec le métabolisme des AVK soit en potentialisant (inhibiteurs enzymatiques) leurs effets, soit en les diminuant (inducteurs enzymatiques). Il y a d'autres mécanismes entrant en jeu dans ces interactions, on citera l'effet propre du médicament agissant lui-même sur la coagulation ou encore, la concurrence dans la liaison avec l'albumine.

La prise de certains de ces médicaments peut déstabiliser l'INR dans des proportions plus ou moins importantes. Cela nécessite une surveillance rapprochée du suivi INR. Il est indispensable d'avoir une bonne connaissance du profil des interactions notamment chez les patients polymédiqués qui sont les plus exposés au surdosage.

#### ➤ Les contre-indications

- Acide acétylsalicylique (contre-indication formelle si la posologie est  $\geq 500$  mg par prise ou  $\geq 3$  g par jour)
- Phénylbutazone (seul AINS formellement contre indiqué)
- Miconazole
- Millepertuis

➤ Les associations déconseillées

- AINS
- Sulfaméthoxazole
- Fluorouracile
- Noscapine (antitussif morphinique)

➤ Les utilisations avec précaution d'emploi

- Glucocorticoïdes (excepté l'hydrocortisone en traitement substitutif)
- HBPM et apparentés (doses curatives et/ou chez le sujet âgé)
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- Certains antifongiques (itraconazole, fluconazole, voriconazole, éconazole)
- Certains antibiotiques (certaines céphalosporines, cyclines, fluoroquinolones, macrolides sauf spiramycine, sulfafurazol, sulfaméthizol)
- Proguanil
- Certains anti-arythmiques (amiodarone, dronédarone, propafénone)
- Certains hypolipémiants (fibrates, inhibiteurs de l'HMGCoA-réductase)
- Cytotoxiques
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone)
- Certains anti-infectieux (rifampicine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine, inhibiteurs de protéases du VIH boostés par ritonavir)
- Immunodépresseurs (mercaptopurine, azathioprine)
- Autres : colchicine, danazol, hormones thyroïdiennes, paracétamol à 4g par jour, tamoxiphène, tramadol...

## 2.6 La surveillance

Avant de parler de la surveillance en elle-même, il faut bien comprendre qu'un patient sous AVK doit être un patient bien informé des bénéfices et des risques de ce traitement afin d'en tirer la meilleure compliance. Cela passera évidemment par le carnet d'auto-surveillance permettant d'impliquer le patient dans son suivi.

La surveillance du traitement par AVK est clinico-biologique :

- D'une part clinique par la recherche d'éventuels signes de saignement extériorisés ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé (asthénie, dyspnée, polypnée, pâleur, hypotension, tachycardie...).
- D'autre part biologique par le dosage de l'INR

Hormis certaines situations spécifiques comme les valvulopathies et prothèses de valves cardiaque mécaniques, l'INR doit être compris entre 2 et 3 avec comme valeur cible 2.5.

Ainsi :

- INR idéal : tend vers 2.5
- INR < 2 : anticoagulation insuffisante
- INR > 3 : excès d'anticoagulation

Dans tous les cas, un INR > 5 est associé à une augmentation significative du risque hémorragique.

Lors de l'instauration du traitement, l'INR est contrôlé régulièrement (1 à 2 fois par semaine) jusqu'à sa stabilisation puis de manière plus espacée jusqu'à un intervalle maximale d'1 mois. Il doit être rapporté dans un carnet de suivi AVK.

On retrouve plusieurs facteurs perturbant l'équilibre de l'INR :

- sujet âgé
- poids < 50kg
- hypoprotidémie
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- Evènement pathologique intercurrent
- Polypathologie
- Alimentation riche en vitamine K
- Médicaments ou plantes agissant sur le métabolisme hépatique

L'AFSSAPS a mené plusieurs enquêtes entre 2000 et 2003 dont voici les conclusions [6] :

- plus de la moitié des patients ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage et ne savent pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée
- le pourcentage de temps passé avec une valeur de l'INR en dehors de la zone thérapeutique est d'environ 40 %
- le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration est de 5 à 6 jours alors que le délai recommandé est de 2 à 4 jours
- un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficie pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois
- les informations transmises par les médecins ne sont pas toujours comprises par les patients.

## **2.7 Les antidotes [7]**

Un traitement par Vitamine K1 est administré en cas de surdosage ou d'intoxication au traitement par AVK. La vitamine K se trouve sous forme d'ampoule d' 1 ml (10 mg/ml) et peut être administrée par voie orale ou injectable.

Son coût est faible : la boîte de 3 ampoules de 1 ml est au prix de 3.35 € (remboursable à 65% par la sécurité sociale)

## **3. Les AOD**

### **3.1 Généralités [8]**

Les AOD sont commercialisés en France depuis fin 2008 et à l'époque leur seule indication était la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients qui bénéficiaient d'une intervention chirurgicale pour pose de PTH ou PTG.

La première molécule sur le marché a été le Dabigatran en décembre 2008, rapidement suivie du Rivaroxaban en mai 2009 puis de l'Apixaban en juillet 2012.

Ces nouveaux anticoagulants sont différents de par leur nature (Dabigatran est un inhibiteur de la thrombine alors que le Rivaroxaban et l'Apixaban sont tous deux des anti-Xa) et de par leur mécanisme d'action mais présentent des caractéristiques communes.

En 2013, ces molécules ont l'AMM en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> intention dans la prévention du risque thromboembolique chez les patients atteints de FA non valvulaire. Les données de ventes retrouvent que 30% des anticoagulants utilisés sont des AOD.

Récemment (courant janvier 2015), après réévaluation de ces trois AOD, l'HAS a repositionné ces médicaments en 2<sup>ème</sup> intention après les AVK et cela pour 2 raisons principales, à savoir :

- l'absence d'antidote actuellement disponible
- l'absence de possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation

### **3.2 Les molécules**

Actuellement en France, seuls trois AOD ont l'AMM :

- Le dabigatran commercialisé depuis fin 2008
- Le rivaroxaban commercialisé depuis 2009
- L'apixaban commercialisé depuis 2012

|                                                    | DCI         | Nom commercial                     |
|----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| Les inhibiteurs directs du facteur Xa (Anti-Xa)    | Rivaroxaban | Xarelto® 10mg<br>(cp non sécable)  |
|                                                    |             | Xarelto® 15mg<br>(cp non sécable)  |
|                                                    |             | Xarelto® 20mg<br>(cp non sécable)  |
|                                                    | Apixaban    | Eliquis® 2,5mg<br>(cp non sécable) |
|                                                    |             | Eliquis® 5mg<br>(cp non sécable)   |
| Les inhibiteurs directs de la thrombine (Anti-IIa) | Dabigatran  | Pradaxa® 75mg<br>(cp non sécable)  |
|                                                    |             | Pradaxa® 110mg<br>(cp non sécable) |
|                                                    |             | Pradaxa® 150mg<br>(cp non sécable) |

**Tableau 3 : les AOD commercialisés en France**

D'autres molécules sont dans les starting blocks comme l'edoxaban (LIXIANA®, anti Xa) qui devrait bientôt faire son apparition sur les ordonnances des patients étant donné que la commission Européenne l'a récemment autorisé dans deux indications (Prévention des AVC dans la FA non valvulaire et traitement et prévention des TVP et EP). [9]

### 3.3 La pharmacologie [1]

| PHARMACOCINETIQUE                                    |                                                                                                              |                                                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Molécules                                            | Dabigatran                                                                                                   | Rivaroxaban                                                                                                                     | Apixaban                                                                              |
| Prodrogue                                            | oui<br>(Dabigatran etexilate)                                                                                | non                                                                                                                             | non                                                                                   |
| Absorption                                           | Faible                                                                                                       | Importante (alimentation - dose dépendante)                                                                                     | Modérée                                                                               |
| Biodisponibilité                                     | 6,50%                                                                                                        | < 15mg : 80 - 100%<br>≥ 15mg : 66% à jeûn<br>100% avec nourriture                                                               | 50%                                                                                   |
| Influence de la nourriture                           | Pas d'effet sur la biodisponibilité<br>Tmax retardé de 2h<br>Prise possible au cours ou en dehors d'un repas | < 15mg : prise possible au cours ou en dehors des repas<br>≥ 15mg : biodisponibilité + 39%, prise au cours des repas uniquement | Pas d'effet sur la biodisponibilité<br>Prise possible au cours ou en dehors des repas |
| Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé | Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75%<br>Ne pas ouvrir ou croquer la gélule                     | Pas d'influence<br>Peut être écrasé ou mélangé à un repas liquide (compote, eau) et administré par SNG                          |                                                                                       |
| Variabilité Interindividuelle                        |                                                                                                              | 30 à 40%<br>70% après une prise post-opératoire                                                                                 | 30%                                                                                   |
| Intraindividuelle                                    |                                                                                                              |                                                                                                                                 | 20%                                                                                   |
| Distribution Volume de distribution                  | 60 à 70 litres                                                                                               | 50 litres                                                                                                                       | 21 litres                                                                             |
| Liaison protéines plasmatiques                       | 34 à 35%                                                                                                     | 92 à 95%                                                                                                                        | 87%                                                                                   |
| Passage placenta – lait maternel                     | La sécurité et l'efficacité des AOD n'ont pas été établies chez les femmes enceintes ou allaitantes          |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Métabolisme                                          | Très faible                                                                                                  | Important                                                                                                                       | Important (voies multiples)                                                           |
| Principales voies                                    | Conjugaison<br>Substrat de la P-gp                                                                           | CYP3A4<br>Substrat de la P-gp                                                                                                   | CYP3A4/5<br>Substrat de la P-gp                                                       |
| Métabolites                                          | Actifs                                                                                                       | Inactifs                                                                                                                        | Inactifs                                                                              |
| Interactions médicamenteuses d'origine métabolique   | Inhibiteurs / Inducteurs / substrats P-gp                                                                    | Inhibiteurs / Inducteurs / CY3PA4 et P-gp                                                                                       | Inhibiteurs / Inducteurs / CYP3A4 et P-gp                                             |
| Élimination                                          | 85% rénale directe (sous forme inchangée)                                                                    | 2/3 après métabolisation<br>1/3 rénale directe                                                                                  | Surtout fécale<br>Après métabolisation                                                |
| Demi-vie                                             | 12-14h<br>Prolongée si insuffisance rénale                                                                   | 5-9h chez sujets jeunes<br>11-13h si sujets âgés                                                                                | 12h                                                                                   |
| PHARMACODYNAMIE                                      |                                                                                                              |                                                                                                                                 |                                                                                       |
| Activité anticoagulante                              | Inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa)                                                            | Inhibiteurs directs du facteur Xa                                                                                               | Inhibiteurs directs du facteur Xa                                                     |
| Délai d'action                                       | 0,5 - 2h                                                                                                     | 2 - 4h                                                                                                                          | 3 à 4h                                                                                |
| Durée d'action                                       | 12 - 24h                                                                                                     | 16 - 24h                                                                                                                        | 12 - 24h                                                                              |

**Tableau 4 : Profil pharmacologique des AOD**

### 3.4 Les indications

#### 3.4.1 Dabigatran (PRADAXA®)

| Indication                                                                                                                                                          | PRADAXA 75 mg                                                            | PRADAXA 110 mg                                                      | PRADAXA 150 mg           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou                                          | <i>Situations à risque hémorragique</i><br>2 gélules en 1 prise par jour | 2 gélules en 1 prise 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 | –                                                                        | <i>Situations à risque hémorragique</i><br>1 gélule 2 fois par jour | 1 gélule 2 fois par jour |

**Tableau 5 : Indications du Dabigatran**

#### 3.4.2 Rivaroxaban (XARELTO®)

| Indication                                                                                                                                                                          | XARELTO 2,5 mg    | XARELTO 10 mg                  | XARELTO 15 mg                                                             | XARELTO 20 mg                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou                                                          | –                 | 1 comprimé en 1 prise 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                 | –                 | –                              | <i>Situations à risque hémorragique</i><br>1 comprimé en 1 prise par jour | 1 comprimé en 1 prise par jour             |
| Traitement de la thrombose veineuse profonde et prévention des récides sous formes de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë                                             | –                 | –                              | 1 comprimé 2 fois par jour pendant 21 jours (puis 20 mg par jour)         | 1 comprimé par jour à partir du 22ème jour |
| Prévention des évènements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA en association avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine | 2 prises par jour | –                              | –                                                                         | –                                          |

**Tableau 6 : Indications du Rivaroxaban**

### 3.4.3 Apixaban (ELIQUIS®)

| Indication                                                                                                                                                          | ELIQUIS 2,5 mg                                                        | ELIQUIS 5 mg               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Prévention des évènements thromboemboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou                                          | 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 | <i>Situations à risque hémorragique</i><br>1 comprimé 2 fois par jour | 1 comprimé 2 fois par jour |

**Tableau 7 : Indications de l'Apixaban**

### 3.5 La surveillance [1]

Comme pour tout traitement anticoagulant, la surveillance est avant tout clinique avec la recherche d'un saignement extériorisé ou non.

Au niveau biologique, il n'y a pas de surveillance de l'activité anticoagulante à réaliser en routine mais plusieurs choses sont à surveiller :

➤ La fonction rénale :

Elle doit être systématiquement évaluée par le calcul de la clairance de la créatinine avant d'instaurer le traitement.

Le Dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 mL/min)

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont à éviter en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de créatinine < 15 mL/min)

Il faudra bien sûr réévaluer la fonction rénale au moins une fois par an voir jusqu'à trois fois par an chez le sujet âgé de plus de 75 ans ou si nombreuses comorbidités associées.

➤ La fonction hépatique :

Avant l'initiation du traitement, il faudra évaluer la fonction hépatique puis la réévaluer régulièrement. Son évaluation passe par le calcul du score de Child-Pugh.

Le Dabigatran est contre-indiqué en cas de stade C du score de Child-Pugh et non recommandé en cas de stade A ou B.

Le Rivaroxaban et l'Apixaban sont eux aussi contre-indiqués en cas de stade C du Child-Pugh notamment lorsqu'une coagulopathie y est associée.

### 3.6 Adaptation posologique

Certaines situations à risque hémorragique nécessitent une posologie adaptée.

| Indication           | Prévention TEV post-chirurgie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FA                                                          |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Posologie            | <b>PRADAXA 75 mg</b><br>2 gélules en 1 prise par jour                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>PRADAXA 110 mg</b><br>1 gélule 2 fois par jour                                                                    | <b>XARELTO 15 mg</b><br>1 comprimé en 1 prise par jour                                               | <b>ELIQUIS 2,5 mg</b><br>1 comprimé 2 fois par jour                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Situations à risques | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>· Administration concomitante de Vérapamil, amiodarone ou quinidine</li> <li>· Age 75 -79 ans</li> <li>· Gastrite, oesophagite ou reflux gastro-oesophagien</li> <li>· Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Age ≥ 80 ans</li> <li>· Administration concomitante de vérapamil</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> <li>- Insuffisance rénale sévère (Clcr 15-29 mL/min)</li> </ul> </li> </ul> |

**Tableau 8 : Adaptation posologique des AOD dans les situations à risque hémorragique**

### 3.7 Les interactions [1]

Les interactions médicamenteuses liées aux AOD sont spécifiques à chaque molécule du fait de leur propre profil pharmacologique mais on peut simplifier en disant qu'il y a un risque de saignements avec les inhibiteurs de la P-glycoprotéine ou à l'inverse un risque de perte d'efficacité avec les inducteurs de la P-glycoprotéine.

|                                                       | <b>Dabigatran</b>                                                                                                     | <b>Rivaroxaban</b>                                                                                                 | <b>Apixaban</b>                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Contre-indications</b>                             | Dronédarone<br>Itrakonazole - Kétoconazole<br>HBPM - HNF<br>Ciclosporine - Tacrolimus                                 | HBPM - HNF                                                                                                         | HBPM - HNF                                                                                                              |
| <b>Associations non recommandées ou déconseillées</b> | Carbamazépine - Phénytoïne<br>Inhibiteurs de la protéase<br>Posaconazole<br>Rifampicine<br>Millepertuis               | Dronédarone<br>Prasugrel - Ticagrelor<br>Inhibiteurs de la protéase<br>Itraconazole - Kétoconazole<br>Posaconazole | Clopidogrel<br>Inhibiteurs de la protéase<br>Itraconazole - Kétoconazole<br>Posaconazole<br>Rifampicine<br>Millepertuis |
| <b>Utilisations avec précaution d'emploi</b>          | Amiodarone - Quinidine<br>Vérapamil<br>AINS - Aspirine<br>Clopidogrel - Ticagrelor<br>Clarithromycine<br>IRSNA - ISRS | AINS - Aspirine<br>Clopidogrel<br>Carbamazépine - Phénytoïne<br>Rifampicine<br>Millepertuis                        | AINS - Aspirine<br>Carbamazépine - Phénytoïne<br>Rifampicine<br>Millepertuis                                            |

**Tableau 9 : les interactions des AOD**

Concernant les interactions des AOD, l'étude de Badal [10] et al montre que d'un point de vue pharmacocinétique elles sont significativement plus faibles par rapport aux AVK (194(25.4%) vs 0(0%),  $p < 0.001$ ) et d'un point de vue pharmacodynamique, les taux d'interactions sont similaires dans les deux groupes (505(66.1%) vs 39(68.4%)  $p = 0.70$ ). 7 patients des 57 sous AOD soit 12.3% ont présenté une interaction avec la fonction rénale sur une insuffisance rénale aiguë.

Il y a également des auteurs comme Stöller et Finsterer [11] qui sont plutôt réservés par rapport aux AOD pour les raisons suivantes (entre autre) :

- Les AOD sont soit des substrats de la p-glycoprotéine (P-gp), soit métabolisés par le cytochrome P450 (CYP système), ou soit les deux. Les interactions médicamenteuses entre AOD et les médicaments affectant le P-gp ou le CYP sont largement inconnus
- Les effets à long terme de l'inhibition de la thrombine sur la survenue d'infections, les tumeurs malignes, la démence et d'autres maladies sont inconnus.

Des études sont nécessaires afin d'approfondir ce problème et ce manque de données concernant les interactions.

### 3.8 Les antidotes

A ce jour, il n'y a pas d'antidote spécifique pour les AOD sur le marché pharmaceutique.

Des travaux sont en cours et deux types d'antidotes sont actuellement en phase de développement : une protéine recombinante similaire au facteur Xa sous le nom d'andexanet alpha ou de PRT 4445 pour les AOD anti-Xa et pour le dabigatran, une fraction Fab d'un anticorps monoclonal spécifique et hautement sélectif (l'idarucizumab).

D'après une analyse intermédiaire de l'étude de phase III REVERSE-AD [12], l'idarucizumab permettrait d'annuler très rapidement l'effet du dabigatran chez 100% des patients admis aux urgences pour hémorragie grave ou devant subir une intervention chirurgicale en urgence. Il faudra encore attendre avril 2017, date de la fin de cette étude, avant de pouvoir en avoir les résultats définitifs.

Des études sont également prometteuses et en cours concernant les antidotes des AOD anti-Xa [13] :

- Pour l'apixaban, l'étude ANNEXA-A a montré chez des volontaires sains la capacité de l'andexanet alpha à inverser l'effet anticoagulant de l'apixaban.
- Pour le rivaroxaban, l'étude ANNEXA-R valide l'efficacité de l'andexanet alpha, en montrant son efficacité et sa très grande rapidité d'effet.

Par ailleurs, dans l'étude de Crowther et Crowther [13], ils abordent le sujet de l'aripazine ou PER977, petite molécule synthétique et soluble dans l'eau qui se lie à l'agent et l'inactive. Elle a initialement été développée comme agent de réversion pour l'héparine et le fondaparinux mais elle semble avoir une activité contre les AOD. Des études sont également en cours pour approfondir l'effet de cette molécule.

## II. LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS ANTICOAGULANTS

### 1. Qu'est-ce qu'une hémorragie grave ?

D'après l'HAS [14], une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

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

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

### 2. Les accidents hémorragiques sous AVK

Les dernières recommandations professionnelles de l'HAS en ce qui concerne la prise en charge des surdosages, des situations à risques et des complications hémorragiques ont été publiées en 2008 [14].

#### 2.1 Les accidents hémorragiques non graves

Les surdosages constituent une situation fréquente. Dans 15 à 30 % des cas, ils sont asymptomatiques.

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- l'environnement médico-social du patient le permet ;
- le type d'hémorragie le permet (ex. épistaxis rapidement contrôlable, etc.).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, les mesures suivantes sont recommandées :

|                                               | <b>INR cible 2,5 (fenêtre 2 -3)</b>                                                                                                                  | <b>INR cible <math>\geq 3</math> (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 - 4,5)</b>                                                              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INR &lt; 4</b>                             | - Pas de saut de prise<br>- Pas d'apport de vitamine K                                                                                               | —                                                                                                                                |
| <b><math>4 \leq \text{INR} &lt; 6</math></b>  | - Saut d'une prise<br>- Pas d'apport de vitamine K                                                                                                   | - Pas de saut de prise<br>- Pas d'apport de vitamine K                                                                           |
| <b><math>6 \leq \text{INR} &lt; 10</math></b> | - Arrêt du traitement par AVK<br>- 1 à 2 mg de vitamine K per os (GRADE A)                                                                           | - Saut d'une prise<br>- Un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os |
| <b>INR <math>\geq 10</math></b>               | - Arrêt du traitement par AVK<br>- 5 mg de vitamine K per os<br>- Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage (GRADE A) | - Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée, notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires     |

**Tableau 10 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.**

Il faut bien sûr rechercher la cause du surdosage et/ou du saignement et réaliser une adaptation éventuelle de la posologie de l'AVK.

Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

## **2.2 Les accidents hémorragiques graves**

Des recommandations claires et connues de tous médecins sont passées dans les mœurs émanant de l'HAS [14] :

Il est bien sûr évident qu'une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. En effet le recours à un geste chirurgical ou radio interventionnel peut être nécessaire et il faudra au plus vite en discuter et prendre la décision d'un geste chirurgical, endoscopique ou endovasculaire.

Dès l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence.

Il faut débiter le traitement sans attendre le résultat de l'INR s'il ne peut pas être obtenu rapidement.

Certains hôpitaux sont dotés de la réalisation de l'INR par microméthode au lit du patient, ce qui permet un résultat très rapidement.

Si le patient présente une hémorragie grave, l'objectif principal est de restaurer au plus vite une hémostase normale avec un INR au moins inférieur à 1.5.

Il est donc recommandé :

- d'arrêter l'AVK
- d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K (grade C)
- d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

### **Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :**

#### ➤ administration de CCP :

La dose administrée dépend de l'INR et du poids du patient :

- *1<sup>er</sup> cas de figure* : INR non disponible en urgence

Il faut alors administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 UI/ml de facteur (grade C).

- *2<sup>ème</sup> cas de figure* : INR disponible en urgence

La dose sera calculée en fonction des recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.

La vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes (niveau de preuve 4).

#### ➤ administration de vitamine K :

10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ doivent être administrés sans attendre (grade C).

#### ➤ contrôles biologiques :

La réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée.

Si l'INR reste supérieur à 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée.

La réalisation d'une mesure de l'INR à 6 - 8 heures est également recommandée.

### 3. Les accidents hémorragiques sous AOD

Les AOD font l'objet d'une surveillance très étroite tant au niveau national qu'au niveau européen, notamment en ce qui concerne le risque hémorragique.

#### 3.1 Dosage de l'AOD

Les AOD modifient les tests de l'hémostase de façon diverse.

Les tests classiques (TP-TCA) peuvent permettre pour certains AOD de donner une appréciation qualitative d'une éventuelle imprégnation mais pourraient être mis totalement à défaut pour l'apixaban.

Des dosages spécifiques ont ainsi été développés correspondant pour le dabigatran, à un temps de thrombine et pour les anti-Xa à une mesure de l'activité anti-Xa utilisant une calibration spécifique avec la molécule à doser.

|             | TQ  | TCA | TT   | Tests spécifiques<br>(quantitatifs)          |
|-------------|-----|-----|------|----------------------------------------------|
| Dabigatran  | ++  | +++ | ++++ | Temps de thrombine diluée<br>Temps d'écarine |
| Rivaroxaban | +++ | +   | -    | Activité anti-Xa calibrée                    |
| Apixaban    | ±   | ±   | -    | Activité anti-Xa calibrée                    |

TQ : temps de quick, TCA : temps de céphaline activée, TT : temps de thrombine

**Tableau 11 : Influence sur les tests de coagulation des différents anticoagulants oraux**

Des études sont en cours pour essayer de mettre au point un test biologique spécifique aux AOD et permettant de refléter leurs taux.

Dans une étude argentine menée par Altman et Gonzalez [15], ces derniers ont étudié une valeur nommée R-C (ratio reflétant un niveau de plasma basé sur l'activité anticoagulante du rivaroxaban et exprimé en tant que rapport : patient/normal) qui pourrait permettre d'estimer le taux de rivaroxaban et éventuellement des autres anti-Xa. Ils proposent une valeur de R-C à 4.52 +/- 0.33 comme valeur de sécurité mais des études cliniques restent nécessaires afin d'établir si cette valeur est utile pour identifier les patients à risque accru d'hémorragie ou présentant un faible effet anticoagulant.

#### 3.2 Recommandations actuelles

Il n'existe pas à ce jour de recommandations nationales ou internationales ayant un niveau de preuve suffisant. Cependant, des groupes d'experts et des sociétés savantes [16] ont élaboré des propositions thérapeutiques permettant d'avoir une conduite à tenir en pratique. En cas d'hémorragie menaçant le pronostic vital, le GIHP propose une stratégie de prise en charge pratique. Ces propositions doivent encore évoluer afin d'élaborer de futures recommandations de prise en charge de ces accidents.

### 3.2.1 Les outils à disposition [16]

#### ➤ Dialyse

Seul le dabigatran peut être dialysé car sa liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (35%). Selon une étude menée par l'équipe de Khadzhynov [17] réalisée sur des patients dialysés de façon chronique, il a été démontré qu'après 4 heures d'hémodialyse, la concentration de dabigatran diminuait de 49 à 59 % selon le débit sanguin. Il faut préciser que la fin de la dialyse était marquée par une redistribution du dabigatran mais jugée comme peu importante (16%).

#### ➤ Charbon actif

L'utilisation de charbon actif permet de limiter l'absorption des AOD et semble avoir un effet prolongé. En effet, une étude américaine [18] réalisée parmi des volontaires sains montre que l'administration de charbon actif jusqu'à six heures après la prise orale d'apixaban permet encore de réduire les concentrations plasmatiques.

D'après la récente étude de Crowther et Crowther [13], le charbon actif réduit l'absorption du dabigatran s'il est administré dans les 2-3h après la prise, son action sur le rivaroxaban ne sera pas efficace sauf s'il est administré immédiatement après l'ingestion de l'anti-Xa, en effet, le rivaroxaban a une absorption gastrique rapide. Et pour ce qui est de l'apixaban, le charbon actif reste une option en cas d'ingestion bien qu'il soit difficile de savoir si le charbon activé lie l'apixaban.

#### ➤ Agents hémostatiques

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD :

- Les concentrés de complexe prothrombinique non activé (CCP, correspondant aux anciens PPSB)
- Les concentrés de complexe activé (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity FEIBA®)
- Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa).

Les CCP et le rFVIIa ont été les premiers à être suggérés. D'autres existent et séduisent par leur l'association de facteurs de coagulation sous forme active et non active.

Actuellement les concentrés activés font de plus en plus partie des recommandations internationales, et de nombreuses publications [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26] sur la prise en charge non spécifique du surdosage en AOD sont disponibles et plus ou moins semblables. On retrouve notamment Siegal à plusieurs reprises qui semble s'intéresser à ce problème de près et a déjà beaucoup publié sur le sujet [19, 21, 22, 27].

Néanmoins, l'efficacité de ces agents n'est pas formellement établie et tant qu'une étude sur des patients en contexte de surdosage ne sera pas réalisée, il paraît difficile de publier une recommandation. En effet actuellement les seules études réalisées à ce sujet ont été faites chez l'animal, le volontaire sain ou dans des études in vitro.

De plus, ces agents hémostatiques sont coûteux et exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. Le rFVIIa en particulier est associé à

des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés. Pour ces raisons, en cas de tentative d'antagonisation, le choix se porte aujourd'hui plutôt vers les CCP activés ou non.

### 3.2.2 Synthèse de la prise en charge d'une hémorragie associée aux anticoagulants oraux directs

En pratique, devant un accident hémorragique associé aux AOD, il faut en premier lieu distinguer une hémorragie grave, qui nécessite une prise en charge urgente et spécifique, d'une hémorragie non grave, qui sera d'abord prise en charge de façon purement symptomatique.

#### 1° *Dosage spécifique de l'AOD*

S'il est disponible, le dosage de l'AOD est réalisé avec recueil précis de l'heure de la dernière prise, la dose, le nombre de prises par jour et la fonction rénale du patient, évaluée par la formule de Cockcroft and Gault.

#### 2° *Mesures conventionnelles non spécifiques*

Compression mécanique, intervention chirurgicale ou endoscopique, embolisation, transfusion (et interruption du traitement).

#### 3° *Antagonisation du traitement par CCP ou FEIBA®*

En cas d'hémorragie dans un organe critique, ou en cas de concentration d'AOD élevée dans les autres types d'hémorragies graves, si le traitement conventionnel ne suffit pas, il faudra très rapidement avoir recours aux agents hémostatiques.

### 3.2.3 Proposition du GIHP

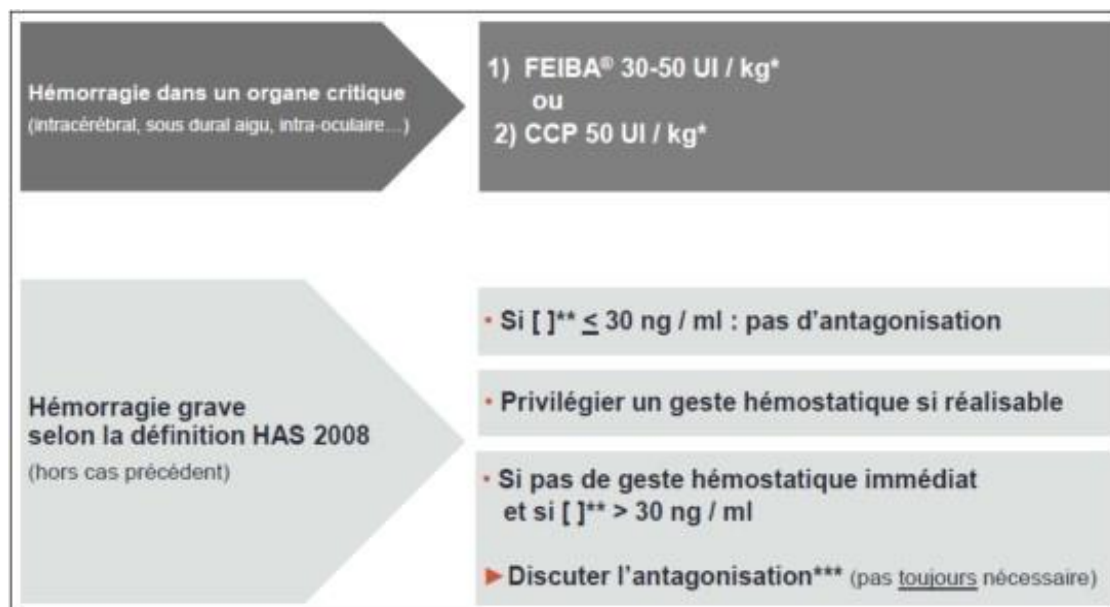


**Figure 2 : Hémorragie grave et AOD (dans le cas d'un établissement disposant d'un dosage spécifique de l'AOD concerné)**

\*Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients.

\*\* [ ] signifie concentration.

\*\*\*CCP=25–50UI/kg ou FEIBA=30–50UI/kg.

Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention.

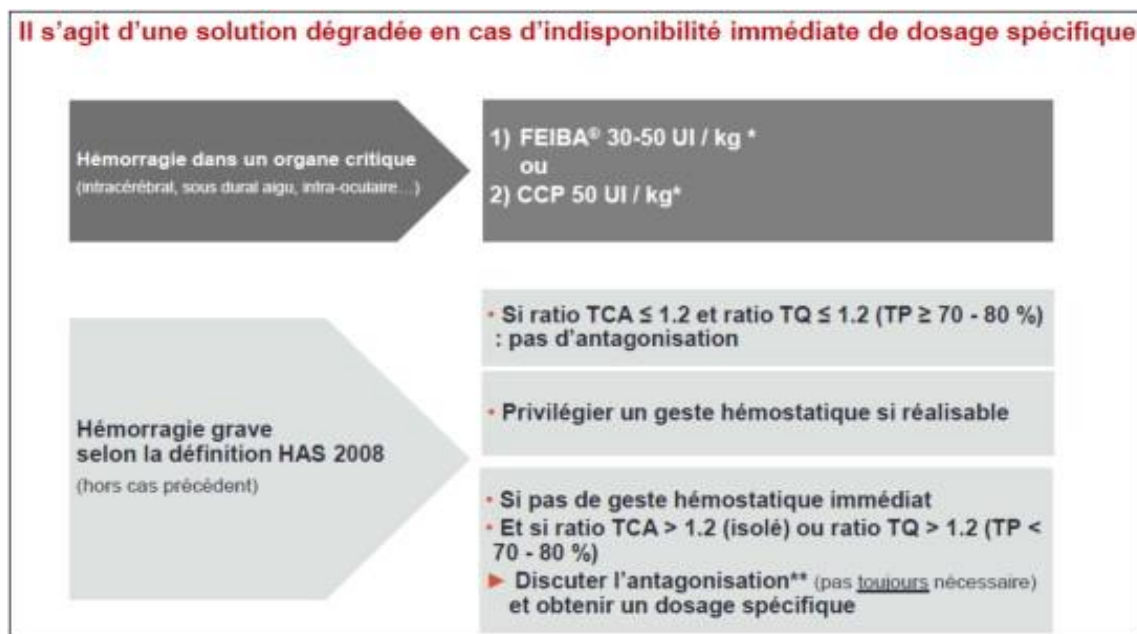


**Figure 3 : Hémorragie grave et AOD (dans le cas d'un établissement ne disposant pas d'un dosage spécifique de l'AOD concerné)**

\*Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients.

\*\*CCP=25–50UI/kg ou FEIBA=30–50UI/kg.

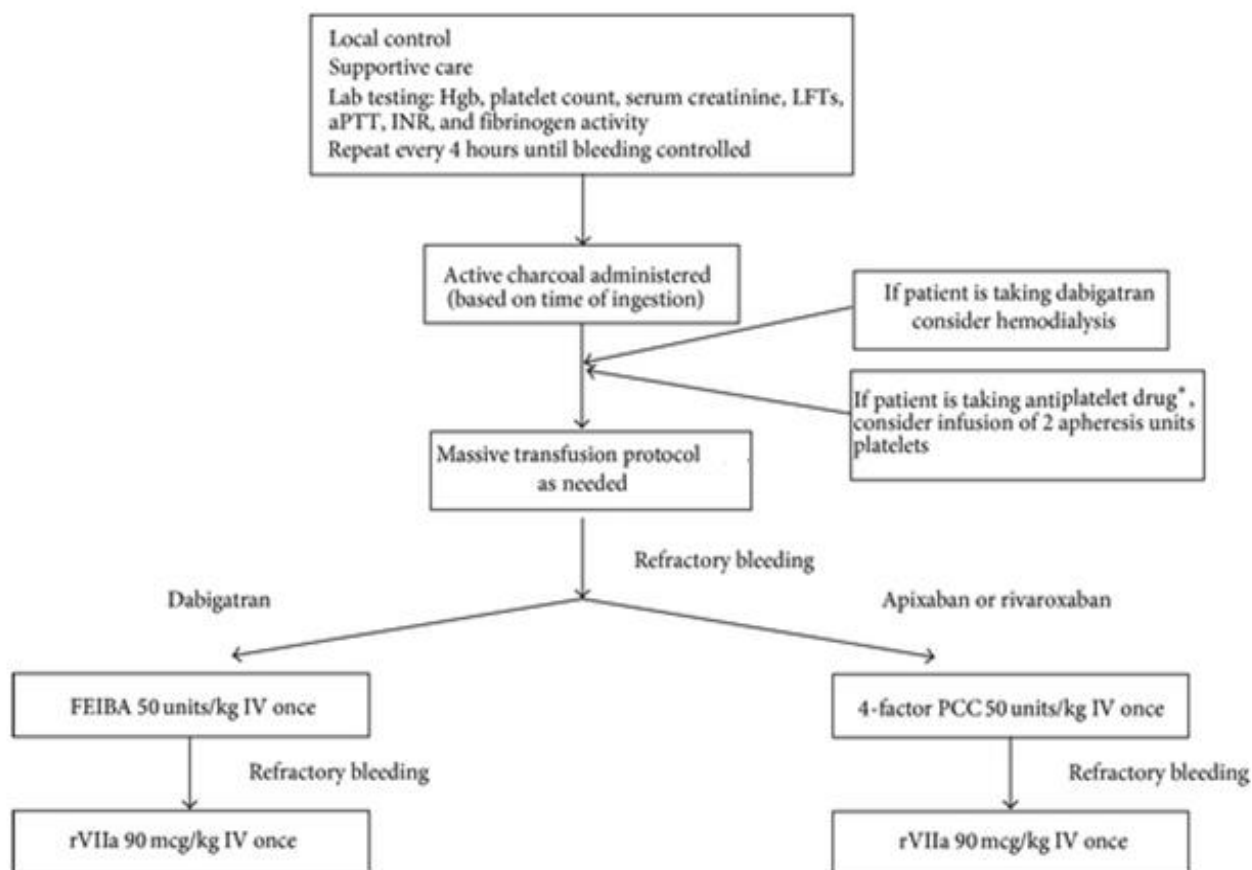
Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention.

En ce qui concerne les hémorragies non graves sous AOD, il n'y a pas de propositions thérapeutiques spécifiques. Un traitement symptomatique avec mesures hémostatiques usuelles (hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine) est préconisé [1, 16].

### 3.2.4 Proposition de l'université du Minnesota

D'après une étude américaine publiée en 2014 [28], le protocole de réversion des AOD est différent de celui proposé par le GIHP avec notamment l'accent mis sur le fait que sous dabigatran, la prise en charge est différente par rapport aux anti-Xa.

Cette différence de prise en charge entre l'anti-IIa et les anti-Xa avait déjà été mise en évidence dans une étude menée par l'équipe de Eerenberg [29] sur des volontaires sains et démontrant que le CCP à la dose de 50 UI/kg réverse immédiatement et complètement l'effet anticoagulant du rivaroxaban mais n'a aucune influence sur l'action anticoagulante du dabigatran.



\* Aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, and aspirin-dipyridamole

**Figure 4 : Protocole de la gestion des hémorragies chez les patients traités par dabigatran, rivaroxaban ou apixaban**

#### 4. Incidence des événements hémorragiques [1]

| Prévention des AVC et ES chez les patients atteints de FA non valvulaire (AOD vs Warfarine) |                                                                |                                                                    |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Molécule                                                                                    | PRADAXA                                                        | XARELTO                                                            | ELIQUIS                           |
| Dose recommandée                                                                            | 150 mg/12h                                                     | 20 mg/24h                                                          | 5 mg/12h                          |
| Dose réduite                                                                                | 110 mg/12h                                                     | 15 mg/24h                                                          | 2,5 mg/12h                        |
| Tous évènements hémorragiques confondus                                                     | RE-LY<br>110 mg : 14,7% vs 18,24%<br>150 mg : 16,53% vs 18,24% | ROCKET AF<br>35,5% vs 33,8%                                        | ARISTOTLE<br>25,2% vs 32,7%       |
| Hémorragies majeures                                                                        | RE-LY<br>110 mg : 2,87% vs 3,57%<br>150 mg : 3,32% vs 3,57%    | ROCKET AF<br>5,43% vs 5,36%                                        | ARISTOTLE<br>3,60% vs 5,10%       |
| Hémorragies fatales                                                                         | RE-LY<br>110 mg : 6,1% vs 8,3%<br>150 mg : 5,9% vs 8,3%        | ROCKET AF<br>0,36% vs 0,75%                                        | ARISTOTLE<br>0,11% vs 0,41%       |
| Mortalité toutes causes                                                                     | RE-LY<br>110 mg : 3,75% vs 4,13%<br>150 mg : 3,64% vs 4,13%    | ROCKET AF<br>1,87/100 patients-année vs<br>2,21/100 patients-année | ARISTOTLE<br>3,52%/an vs 3,94%/an |
| TTR* médian                                                                                 | 67%                                                            | 58%                                                                | 66%                               |
| CHADS2 moyen                                                                                | 2,1                                                            | 3,47                                                               | 2,1                               |
| Traitement des TVP/EP et la prévention de leur récidence (AOD vs Enoxaparine/Warfarine)     |                                                                |                                                                    |                                   |
| Dose recommandée                                                                            | —                                                              | 15 mg/12h puis 20 mg/24h                                           | —                                 |
| Tous évènements hémorragiques confondus                                                     |                                                                | Incidences poolées<br>EINSTEIN DVT et PE<br>28,3% vs 28,0%         |                                   |
| Hémorragies majeures                                                                        |                                                                | EINSTEIN DVT<br>0,8% vs 1,2%                                       |                                   |
|                                                                                             |                                                                | EINSTEIN PE<br>1,1% vs 2,2%                                        |                                   |
|                                                                                             |                                                                | EINSTEIN extension<br>0,7% vs 0                                    |                                   |
| Mortalité toutes causes                                                                     |                                                                | EINSTEIN DVT<br>2,4% vs 3,0%                                       |                                   |
|                                                                                             |                                                                | EINSTEIN PE<br>2,6% vs 2,1%                                        |                                   |

\*TTR (Time in therapeutic Range) : temps passé dans la fenêtre cible de l'INR

**Tableau 12 : Incidence des événements hémorragiques**

Pour résumer, les incidences des événements hémorragiques rapportés au cours des essais cliniques sont comparables entre les AOD et les warfarine. Il faut malgré tout préciser 2 informations importantes qui ressortent de ces études :

- Les AOD sont associés à des taux d'hémorragies intracrâniennes plus faibles que la warfarine. Ce résultat est retrouvé dans la méta-analyse de Caldeira [30] où le risque d'hémorragie intracrânienne est diminué de moitié avec les AOD en comparaison aux AVK.
- Les AOD ont un taux d'hémorragies gastro-intestinales plus élevé que la warfarine. Cette remarque est vraie et statistiquement significative pour dabigatran et rivaroxaban mais en ce qui concerne l'apixaban le taux de saignement digestif est plus faible mais non significatif par rapport à la warfarine.

### III. LA FIBRILLATION AURICULAIRE

#### 1. Définition

Une fibrillation auriculaire est un trouble du rythme supra ventriculaire défini comme la contraction anarchique des oreillettes caractérisée par une activité électrique irrégulière et rapide. Elle entraîne ainsi une contraction rapide et irrégulière des ventricules situés juste en dessous.

C'est l'électrocardiogramme qui permet d'affirmer le diagnostic. Le tracé se caractérise par :

- Absence d'onde P avec trémulation polymorphe de la ligne isoélectrique (ou oscillations rapides appelées également ondes F d'une fréquence de 400 à 600 par minute)
- Un intervalle RR irrégulier et parfois rapide

#### 2. Epidémiologie

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent.

Sa prévalence en France, de l'ordre de 1 % dans la population générale (soit environ 750 000 personnes), augmente rapidement avec l'âge. Près de 70 % des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes de plus de 80 ans (17 % au-delà de 85 ans) [31].

La prévalence de la FA est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

En cas de cardiopathie associée, notamment dans l'insuffisance cardiaque, la FA est beaucoup plus fréquente [32]

La FA est associée à une morbi-mortalité accrue et l'on retient parmi les principales complications : le risque élevé de décompensation cardiaque (la FA ampute le débit cardiaque de près de 30%) et surtout celui d'accidents artériels thromboemboliques notamment cérébro-vasculaires autrement dit d'AVC [2, 33, 34, 35]

On estime que la FA est responsable de 15 à 20% du nombre total des AVC, et de près de 30% des AVC chez les plus de 80 ans [36]

#### 3. Physiopathologie [37]

La physiopathologie de la FA est complexe.

Elle semble être due à la coexistence de 2 facteurs :

- Des foyers ectopiques rapides (au niveau des veines pulmonaires)
- Un tissu atrial anormal capable de maintenir l'arythmie

On peut aussi rajouter à cela, le remodelage atrial, les variations du système nerveux autonome et l'inflammation qui semblent également contribuer à l'initiation et au maintien de l'arythmie.

Par ailleurs, l'hypertrophie des fibres auriculaires avec une micro-fibrose a été décrite comme la principale anomalie histologique.

Du point de vue hémodynamique, on constate une réduction du débit cardiaque et une augmentation de la pression capillaire pulmonaire, toutes les deux dues à la perte de la contraction auriculaire et à une fréquence ventriculaire mal contrôlée, ce qui peut provoquer ou faire décompenser une insuffisance cardiaque.

La FA rapide chronique peut aussi entraîner une dysfonction ventriculaire gauche, réalisant un tableau d'insuffisance cardiaque généralement réversible après le contrôle de la fréquence ventriculaire.

La perte de la contractilité auriculaire s'associe à la formation de thrombus intra auriculaire qui peut induire une embolisation systémique.

#### 4. Classification

D'après la nouvelle classification proposée lors du congrès 2010 de la société Européenne de cardiologie [37], on peut classer la fibrillation atriale en 5 grandes classes :

- FA nouvellement diagnostiquée : sans tenir compte de la durée ou de la sévérité des symptômes liés à l'arythmie.
- FA paroxystique : se terminant spontanément dans les 7 jours, le plus souvent dans les 48h.
- FA persistante : qui dure plus de 7 jours ou qui doit être corrigée par cardioversion pharmacologique ou électrique.
- FA persistante prolongée : qui dure depuis plus d'un an et pour laquelle une stratégie du contrôle du rythme doit être envisagée.
- FA permanente : acceptée par le patient et le médecin, les stratégies de contrôle du rythme sont suspendues.

#### 5. Complications

L'ACFA et le flutter sont à haut risque thrombotique.

Le risque thrombotique est le même, quel que soit le type d'ACFA. La majorité des complications font suite à des accidents thrombotiques.

L'ACFA est responsable d'une morbi-mortalité importante [38] :

- Décès : taux de mortalité doublé, indépendamment des autres facteurs de risque de mortalité [39, 40, 41]
- AVC (AVC ischémiques mais également hémorragiques et saignements intracérébraux). Ils sont souvent plus sévères avec une mortalité multipliée par 2 (par rapport aux AVC non secondaires à une ACFA) et des séquelles plus importantes. Par ailleurs, le coût des soins est multiplié par 1,58.
- Fort taux d'hospitalisations : environ un tiers des hospitalisations pour arythmie cardiaque sont liées à la FA. On estime qu'au cours des 20 dernières années, les hospitalisations liées à la FA ont augmenté d'environ 66% (que ce soit pour un AVC, un déséquilibre ou une décompensation cardiaque majoritairement).
- Déclin cognitif (la FA peut être responsable de démences vasculaires avec notamment des embolies asymptomatiques qui contribueraient au déclin cognitif)
- Diminution de la qualité de vie
- Dysfonction ventriculaire gauche

## 6. Prévention thromboembolique

La prise en charge de la FA passe par la restauration et le maintien d'un rythme sinusal, le contrôle de la réponse ventriculaire et la prévention des accidents thromboemboliques. Seul ce dernier permet de réduire la surmortalité [41]

### 6.1 Stratification du risque embolique : le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

D'après les recommandations européennes de cardiologie, en accord avec celles de la société américaine de cardiologie le choix entre un traitement par anticoagulant oral ou par antiagrégant plaquettaire dépend principalement du risque d'AVC qui varie considérablement en fonction de l'âge et des comorbidités, ainsi la mise au point d'une stratification de ce risque est pertinente.

Différentes études ont évalué les facteurs de risque thromboembolique afin de prédire ce risque et d'évaluer la balance bénéfice-risque d'un traitement par AVK ou par aspirine chez les patients avec FA non valvulaire. Des modèles multivariés de risque ont été proposés[42].

La combinaison des schémas utilisés par l'équipe du Atrial Fibrillation Investigators et Stroke Prevention in Atrial Fibrillation a permis de proposer une classification sous l'acronyme CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc qui retient les facteurs de risque d'AVC indiqués dans le tableau ci-dessous, le score est obtenu en additionnant les points attribués. C'est actuellement le score qui est le plus adopté et qui est très simple à utiliser en clinique.

Le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ne s'applique pas aux patients ayant une cardiopathie valvulaire (rétrécissement et régurgitation mitrale, prothèses valvulaires mécanique ou bioprothèse), ces patients ont un risque embolique important et doivent tous recevoir une anticoagulation orale.

|           | Signification                                                                    | Points |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>C</b>  | (Congestive heart failure) Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection diminué | 1      |
| <b>H</b>  | HTA                                                                              | 1      |
| <b>A2</b> | Age > 75 ans                                                                     | 2      |
| <b>D</b>  | Diabète                                                                          | 1      |
| <b>S2</b> | (Stroke) Antécédent d'AVC                                                        | 2      |
| <b>V</b>  | Antécédent de maladie vasculaire (AOMI, SCA...)                                  | 1      |
| <b>A2</b> | Age compris entre 65 et 74 ans                                                   | 1      |
| <b>Sc</b> | (Sex category) Femme                                                             | 1      |

**Tableau 13 : Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**

En calculant ce score, on peut estimer le risque d'AVC :

| Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc | Risque d'AVC par an |
|----------------------------------------------|---------------------|
| 0                                            | 0%                  |
| 1                                            | 1,30%               |
| 2                                            | 2,20%               |
| 3                                            | 3,20%               |
| 4                                            | 4%                  |
| 5                                            | 6,70%               |
| 6                                            | 9,80%               |
| 7                                            | 9,60%               |
| 8                                            | 6,70%               |
| 9                                            | 15,20%              |

**Tableau 14 : Risque d'AVC en fonction du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [43]**

Recommandations d'anticoagulation [37] :

- Score  $\geq 2$  : anticoagulation orale.
- Score = 1 : anticoagulation orale ou aspirine avec une préférence pour les anticoagulants oraux.
- Aucun facteur de risque : pas de traitement antithrombotique ou aspirine avec une préférence pour l'absence de traitement antithrombotique.

## **6.2 Evaluation du risque hémorragique : le score HAS-BLED**

Le risque de saignement doit également être évalué et faire partie de toute stratégie thérapeutique dans la FA.

L'évaluation du risque hémorragique se fait à l'aide du score HAS-BLED.

Ce score a par ailleurs également fait ses preuves dans l'identification des patients à risque élevé de saignements majeurs sous AVK lors de la MTEV aiguë [44].

|          | Clinical characteristic                   | Score  |
|----------|-------------------------------------------|--------|
| <b>H</b> | Hypertension                              | 1      |
| <b>A</b> | Abnormal renal or liver function (1 each) | 1 or 2 |
| <b>S</b> | Stroke                                    | 1      |
| <b>B</b> | Bleeding                                  | 1      |
| <b>L</b> | Labile INR                                | 1      |
| <b>E</b> | Elderly age (> 65 years)                  | 1      |
| <b>D</b> | Drugs or alcohol (1 each)                 | 1 or 2 |

**Tableau 15 : Score HAS-BLED**

- L'HTA est définie pour une pression systolique > 160 mmHg
- La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique  $\geq$  à 200  $\mu\text{mol/L}$
- La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique avec cirrhose ou biologique

Le risque hémorragique est calculé de la façon suivante [45] :

- Score 0 : risque hémorragique à 1.9
- Score 1 : risque hémorragique à 2.5
- Score 2 : risque hémorragique à 5.3
- Score 3 : risque hémorragique à 8.4
- Score 4 : risque hémorragique à 10.4
- Score  $\geq$  5 : risque hémorragique à 12.3

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                              | Niveau | Grade |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| L'évaluation du risque de saignement est recommandée lors de la prescription d'un traitement AT (AVK, NAC, aspirine ou clopidogrel).                                                                                                                         | I      | A     |
| Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score > 3 indique un «haut risque» nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement AT (AC oral ou aspirine). (niveau A). | IIa    | A     |
| Les facteurs de risque de saignement corrigibles [hypertension artérielle non contrôlée, INR labile pour les AVK, médication concomitante (aspirine, AINS...), prise d'alcool, ....] doivent être pris en charge (niveau B).                                 |        | B     |
| Le score HAS-BLED doit être utilisé pour identifier les facteurs modifiables du risque hémorragique, mais ne doit pas être utilisé seul pour exclure les patients d'un traitement AC oral (niveau B).                                                        |        |       |
| Le risque d'hémorragie majeure du traitement antiplaquettaire (bithérapie aspirine + clopidogrel, en particulier chez les personnes âgées, ou en monothérapie avec l'aspirine) doit être considéré comme similaire à celui du traitement AC oral.            | IIa    | B     |

**Figure 5 : le risque hémorragique (ESC 2012)**

D'autres scores existent, notamment le score HEMOR<sub>2</sub>RHAGES (maladie rénale ou hépatique, alcoolisme, cancer, âge > 75 ans, thrombopénie, risque de récurrence de saignement, hypertension non contrôlée, anémie, facteur génétique, risque de chute ou de démence, accident vasculaire cérébral) [46].

En 2011, un nouveau score est créé, attribuant plus d'importance à l'âge avancé. Il s'agit du score ATRIA (Anémie, insuffisance rénale sévère, âge > 75 ans, antécédent hémorragique, hypertension artérielle). [47]

Il apparaît dans le travail d'Apostolakis de 2012 [48] évaluant les performances des trois scores de prédiction du risque hémorragique à savoir HAS-BLED, HEMOR<sub>2</sub>RHAGES et ATRIA, que leurs valeurs prédictives en termes de risque hémorragique demeurent assez modestes, et que seul le score HAS-BLED a montré une valeur prédictive du risque d'hémorragie intracérébrale.

### 6.3 Avantages et limites des AVK

La Coumadine® demeure le seul AVK validé dans les études internationales dans la FA. En France, depuis des années, c'est le Préviscan® qui est la molécule la plus prescrite.

Cela fait plusieurs décennies que l'on prescrit des AVK pour dans la FA et le rapport bénéfice risque est clairement établi.

Les AVK versus placebo entraînent une diminution du risque relatif d'AVC de l'ordre de 65 % (59 % en prévention primaire et 68 % en prévention secondaire) avec une diminution de la mortalité totale de l'ordre de 25 % [49].

Singer et son équipe [50] parlent de bénéfice « net » significatif des AVK dans la FA chez les personnes âgées : en effet, dans l'étude ATRIA qui comptabilise les AVC ischémiques évités et les hémorragies cérébrales induites sous AVK, le bénéfice « net » significatif n'a été observé que chez les patients de plus de 75 ans. Ceci s'explique par l'existence d'une augmentation du risque emboligène de la FA avec l'avancée en âge.

A titre comparatif, l'aspirine montre une diminution du risque d'AVC d'environ 20% par rapport au placebo mais ne diminue pas de manière significative la mortalité [51].

Le risque d'hémorragie intra et extra crânienne sous aspirine versus AVK est divisée par deux en terme de valeur relative mais pour un risque absolu qui demeure faible (0.1% /an versus 0.2% /an sous AVK). D'après ces constatations, on peut dire que l'aspirine est assez peu attractive.

La difficulté en ce qui concerne les AVK est son maniement qui reste difficile devant une marge thérapeutique étroite et une importante variabilité intra et interindividuelle. Cela impose donc un contrôle de l'INR de manière régulière afin que ce dernier soit situé entre 2 et 3. Hélas en pratique cet objectif est difficile à atteindre comme l'a montré un travail au pôle de gériatrie du CHRU de Strasbourg réalisé sur plus de 1000 INR dosés, où seuls environ 31% étaient en zone cible [52].

D'après l'ANSM [1], les AVK sont en France, la 1<sup>ère</sup> classe pharmacologique des médicaments responsable d'hospitalisations pour des événements iatrogènes (12.3%). Cela représente environ 17 000 séjours hospitaliers par an et entre 5000 et 6000 accidents hémorragiques mortels par an en France.

## **6.4 Evaluation et bon usage des AOD dans la FA non valvulaire (Evidence-Based Medicine) [53, 54, 55]**

Les AOD actuellement sur le marché ont tous été évalués dans des essais de non-infériorité c'est-à-dire qu'ils permettent de montrer que leur efficacité n'est pas trop inférieure à celle du traitement comparateur (ici les AVK). Ils ne permettent pas de conclure à la stricte équivalence d'efficacité. Un des prérequis de ces essais, est d'accepter une perte d'efficacité, dans une certaine limite, pour d'autres avantages. Cette perte d'efficacité consentie se matérialise dans la détermination du seuil de non infériorité.

Je ne parlerai pas ici de l'étude ENGAGE AF-TIMI qui étudie l'Edoxaban (Inhibiteur du facteur Xa) récemment évalué mais non encore commercialisé.

### **6.4.1 Dabigatran et étude RE-LY [56]**

Le dabigatran a obtenu l'AMM en 2011 dans l'indication « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteur de risque » suite à l'essai RE-LY (randomisée, ouvert) incluant 18113 patients (moyenne d'âge 71 ans) et ayant comparé dabigatran versus warfarine.

Les principaux résultats de cette étude montrent :

- une réduction de l'incidence de survenue à 2 ans d'un AVC ou d'une ES ayant été observée par ailleurs dans le groupe dabigatran 2 x 150 mg/j par rapport à ce qui est observé dans le groupe warfarine dans l'analyse en intention de traiter : 3.0 % avec dabigatran 2 x 110 mg mg/j, 2.2 % avec dabigatran 2 x 150 mg/j, 3.3 % avec warfarine (p significatif)
- le dabigatran 220 mg/j et 300 mg/j a diminué le risque hémorragique respectivement de 22% et 9% par rapport à la warfarine (excepté pour les hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes avec dabigatran 300 mg/j).
- le dabigatran à la posologie de 2 x 110 mg/j a une efficacité non inférieure à la warfarine avec moins d'événements hémorragiques majeurs.
- le dabigatran à la posologie de 2 x 110 mg est associé à une diminution du risque d'hémorragie majeure comparativement à la warfarine (5.7% pour dabigatran 220 mg/j vs 7% pour warfarine). Le taux d'hémorragie majeure est similaire dans le groupe dabigatran 2 x 150 mg et le groupe warfarine (6.6% pour dabigatran 300 mg/j vs 7% pour warfarine).
- le dabigatran aux posologies de 2 x 110 mg/j et de 2 x 150 mg/j est associé à une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne, comparativement à la warfarine. L'incidence est de 0.4, 0.6 et 1.5% respectivement pour dabigatran 220 mg, 300 mg et warfarine.
- le dabigatran aux posologies de 2 x 110 mg/j et de 2 x 150 mg/j ne diminue pas la mortalité comparativement à la warfarine.
- le dabigatran à la posologie de 2 x 150 mg/j est associé à une augmentation significative du risque d'hémorragie digestive comparativement à la warfarine notamment chez les plus de 75 ans (1.85% vs 1.36%/an ; p=0.002, RR 1.79 [12.21-1.84]). [57]. A la posologie de 2 x 110 mg/j, il ne s'agit que d'une augmentation du risque d'hémorragie digestive qui n'est pas statistiquement significative.
- le dabigatran à la posologie de 2 x 150 mg/j est associé à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde comparativement à la warfarine, il s'agit de 0.81% pour dabigatran 300 mg et 0.64% pour la warfarine). A la posologie de 2 x 110 mg/j, il ne s'agit uniquement d'une augmentation qui n'est pas statistiquement significative. Cette augmentation du risque d'événements coronariens aigus sous dabigatran est confirmée par une méta-analyse [58].

La méthode de l'étude RE-LY et la présentation de ses résultats par leurs auteurs ont fait l'objet d'un certain nombre de remarques :

- RE-LY est un essai ouvert donc avec des résultats potentiellement biaisés.
- le nombre d'arrêts prématurés de traitement a été important et plus marqué dans le groupe dabigatran comparativement au groupe warfarine.
- Parmi les 18113 patients inclus dans l'essai, seulement 117 sont français (soit moins de 1% des inclus), ce qui est peu représentatif. De plus cela pourrait poser problème pour extrapoler ces résultats aux patients français chez qui le principal AVK utilisé est la fluindione et non pas la warfarine.
- Les patients âgés de plus de 80 ans n'ont représenté que 16 % de l'effectif des inclus. Or, l'augmentation de l'âge est un risque d'AVC dans la FA non valvulaire d'où l'importance d'étudier ces anticoagulants dans une population de sujets plus âgés.

Suite à ces raisons mais également à l'absence de possibilité de contrôle biologique du degré d'anticoagulation des patients sous dabigatran et de l'absence d'antidote, la commission de la transparence de la HAS [59] a reconnu à dabigatran un SMR important à égal de celui des autres anticoagulants et lui a accordé un ASMR V considérant ainsi que le dabigatran n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport aux AVK disponibles.

Après son AMM et sa commercialisation sur le plan international, le risque hémorragique du dabigatran observé en vie réelle a fait débat. Ce fut le cas au Japon [1] (81 saignements sévères ont été enregistrés chez 64 000 personnes), en Australie [1] et en Nouvelle Zélande [1]. Une réévaluation européenne du dabigatran a eu lieu en 2011 puis 2012 et des actions d'informations des prescripteurs en France par l'ANSM puis l'HAS en 2013 insistant sur le fait qu'un âge supérieur à 75 ans, un poids inférieur à 60 kg et une insuffisance rénale augmentent le risque de saignement [60, 61].

#### 6.4.2 Rivaroxaban et étude ROCKET AF [62]

Le rivaroxaban a obtenu l'AMM en 2011 dans l'indication « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteur de risque » suite à l'essai ROCKET-AF (randomisée, en double aveugle) incluant 14264 patients (moyenne d'âge 73 ans) et ayant comparé rivaroxaban versus warfarine.

Les résultats de cette étude ont montré :

- une réduction de l'incidence de survenue à 18 mois d'un AVC ou d'une ES ayant été observée dans le groupe rivaroxaban avec un pourcentage d'évènements de 1.71/100 patients/années par rapport à ce qui est observé dans le groupe warfarine où le pourcentage d'évènements se situe à 2.16/100 patients/années
- le rivaroxaban 20 mg/j est non inférieur à la warfarine en prévention des AVC chez les patients en FA.
- l'incidence des hémorragies a été similaire entre les deux groupes de traitement : rivaroxaban (32,32%) et warfarine (31,66%)
- le rivaroxaban 20 mg/j est associé à moins d'hémorragies fatales (taux d'hémorragies fatales sous rivaroxaban à 0.38% et à 0.77% sous warfarine)
- le rivaroxaban 20 mg/j est associé à moins d'hémorragies intracérébrales (taux d'hémorragies intracrâniennes sous rivaroxaban à 0.77% et à 1.18% sous warfarine)
- le rivaroxaban est associé à une augmentation des transfusions sanguines, comparativement à la warfarine (parmi les patients de l'étude : 2.57% ont été transfusés pour rivaroxaban versus 2.09% pour warfarine).
- le rivaroxaban 20 mg/j n'est pas associé à une diminution significative de la mortalité comparativement à la warfarine : rivaroxaban (2.95%) et warfarine (3.53%)
- le rivaroxaban entraînait plus de saignements digestifs que la warfarine (2% vs 1.24%/an ; HR 1.61 [IC 1.30-1.99] [58].

La commission de la transparence de la HAS [63] a reconnu à rivaroxaban un SMR important dans cette indication mais en l'absence de démonstration formelle de supériorité pour le critère principal de jugement, elle lui a donc accordé un ASMR V considérant ainsi que le rivaroxaban n'apporte pas de progrès thérapeutique par rapport aux AVK disponibles.

#### 6.4.3 Apixaban et étude ARISTOTLE [64]

L'apixaban a obtenu l'AMM en 2012 dans l'indication « prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs facteur de risque » suite à l'essai ARISTOTLE (randomisé, en double aveugle) incluant 18201 patients (moyenne d'âge 70 ans) et ayant comparé apixaban versus warfarine.

Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- l'apixaban à la posologie de 2 × 5 mg/j est non seulement non inférieur mais supérieur à la warfarine avec une réduction significative de 21 % d'AVC ou d'événement embolique systémique
- l'apixaban 10 mg/j est associé une diminution du risque d'hémorragies intracrâniennes comparativement à la warfarine
- l'apixaban a montré un taux d'hémorragies gastro-intestinales plus faible mais non significatif à celui constaté avec la warfarine (0.76% vs 0.86% /an ; HR 0.89 [CI 0.70-1.15] [58].
- l'apixaban 10 mg/j montré une réduction significative de 31 % des événements hémorragiques majeurs
- l'apixaban 10 mg/j est associé à une diminution de 11 % de la mortalité totale comparativement à la warfarine
- l'analyse en sous-groupes (patients de moins 75 ans versus patients de plus de 75 ans) a rapporté des résultats similaires à l'analyse globale sur les critères d'efficacité et de tolérance.

La commission de la transparence [65] considère que l'apixaban apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la prévention de l'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.

### **6.5 Les recommandations des sociétés savantes sur le traitement anticoagulant dans la fibrillation auriculaire**

#### 6.5.1 Recommandations de l'HAS

Le 26 janvier 2015 a eu lieu une réévaluation des AOD réalisée par l'HAS.

Il en a conclu que le service médical rendu par les AOD diffère d'une molécule à l'autre :

- Il reste important pour Apixaban et Rivaroxaban
- Il est modéré pour Dabigatran
- L'amélioration du service médical rendu d'Apixaban est mineure par rapport aux AVK, mais il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK pour Dabigatran et Rivaroxaban.

La commission de la transparence considère donc que les AOD doivent, dans l'état actuel des connaissances, être prescrits en 2<sup>ème</sup> intention, et ce pour 2 principales raisons :

- L'absence d'antidote
- L'absence de possibilité de mesurer en pratique courante le niveau d'anticoagulation.

Ainsi les AOD sont réservés à 2 principaux cas de figure [66] :

- Les patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR désiré dans la zone cible n'est pas assuré malgré une observance correcte
- Les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR

| Traitement pharmacologiques                                                                                                                                                                       | Situations particulières                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prévention des accidents thromboemboliques</b>                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Anticoagulant oral : <b>AVK</b>                                                                                                                                                                   | <p>◇ FA quel que soit son type (paroxystique récidivante, persistante récurrente ou permanente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toujours si FA valvulaire</li> </ul> <p>INR : zone thérapeutique 3 à 4,5 si rétrécissement mitral, prothèse mécanique mitrale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• score CHA2DS2-VASc = 1 si indiqué</li> <li>• score CHA2DS2-VASc ≥ 2</li> </ul> <p>INR : zone thérapeutique 2 à 3</p> <p>◇ Informer le patient sur les risques d'arrêt du traitement anticoagulant même en cas de retour en rythme sinusal</p> <p><b>Adaptation individuelle à chaque patient</b></p> <p>◇ Cardioversion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FA depuis plus de 48h ou de durée inconnue : 3 semaines avant la cardioversion et 4 semaines minimum après, en cas de cardioversion différée (objectif thérapeutique : INR = 2 à 3)</li> <li>• FA apparue depuis moins de 48 h : héparine avant et AVK durant 4 semaines au minimum après cardioversion (sauf chez les patients sans facteur de risque)</li> </ul> |
| <p>Anticoagulant oral : <b>AOD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteur de la thrombine : Dabigatran</li> <li>• Inhibiteurs du facteur Xa : Apixaban et Rivaroxaban</li> </ul> | <p>◇ FA quel que soit son type (paroxystique récidivante, persistante récurrente ou permanente):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• score CHA2DS2-VASc = 1 si indiqué</li> <li>• score CHA2DS2-VASc ≥ 2</li> </ul> <p>◇ Les AOD justifient les mêmes précautions d'emploi et contre-indications que les AVK. Le risque de saignement existe comme pour tout traitement anticoagulant.</p> <p>◇ Les contre-indications spécifiques aux AOD sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FA valvulaire</li> <li>• insuffisance rénale sévère : DFG &lt; 30mL/min pour dabigatran et DFG &lt; 15 mL/min pour apixaban et rivaroxaban</li> <li>• atteinte hépatique sévère</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Tableau 16 : Recommandations HAS dans la FA [67]**

### 6.5.2 Recommandations de l'ESC [68]

Pour l'ESC, dès que le score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est  $\geq$  à 1, il y a indication d'une anticoagulation efficace en privilégiant les AOD sur les AVK « dans la majorité des situations ».

L'ESC rappelle cependant :

- l'indication des AOD dans la FA non valvulaire, exclusivement
- l'absence d'antidotes pour les AOD à ce jour
- l'absence de données chez les sujets très âgés polypathologiques, polymédiqués et présentant potentiellement des problèmes d'observance thérapeutique. Il s'agit très souvent des patients hospitalisés en Gériatrie aiguë, en service de Soins de suite et de Réadaptation gériatrique ou de résidents en EHPAD...
- la prudence en cas de dégradation de la fonction rénale surtout chez les sujets prenant du dabigatran en raison de son élimination urinaire préférentielle (estimation du DFG par la formule de Cockcroft).
- Les indications d'anticoagulation de l'ESC en fonction du score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

Récemment, en 2013, l'European Heart Rhythm Association (EHRA) a publié un guide pratique pour aider les médecins dans l'utilisation des AOD chez les patients atteints de FA. On peut y trouver des réponses à quinze situations cliniques qui peuvent poser problème comme par exemple le switch entre anticoagulants, la gestion des complications hémorragiques ou encore la cardioversion chez un patient sous AOD [23]

| Recommandations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Niveau | Grade |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Le traitement antithrombotique est recommandé pour tous les patients en FA, à l'exception de ceux (hommes et femmes) qui sont à faible risque (âge <65 ans et FA isolée), ou avec des contre-indications.                                                                                                                                                   | I      | A     |
| Le choix du traitement anti thrombotique doit être basé sur les risques absolus d'AVC / complications thromboemboliques et saignements ainsi que sur le bénéfice clinique net pour un patient donné.                                                                                                                                                        | I      | A     |
| Le score CHA2DS2-VASC est recommandé comme un moyen d'évaluer le risque d'AVC chez les patients en FA non valvulaire.                                                                                                                                                                                                                                       | I      | A     |
| Chez les patients ayant un score CHA2DS2-VASC de 0 (c.à.d, âge <65 ans avec FA isolée) sans aucun facteur de risque, aucun traitement AT n'est recommandé.                                                                                                                                                                                                  | I      | B     |
| Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC $\geq 2$ , un traitement AC oral par :<br>- un AVK (INR 2-3) ; ou<br>- un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou<br>- un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban)<br>... est recommandé, sauf si contre-indications.                                                         | I      | A     |
| Chez les patients ayant un score de CHA2DS2-VASC = 1, un traitement AC oral par :<br>- un AVK (INR 2-3) ; ou<br>- un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) ; ou<br>- un inhibiteur du Facteur Xa oral (ex. rivaroxaban, apixaban)<br>... doit être envisagé, en se basant sur une évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient. | IIa    | A     |
| Chez les femmes âgées de <65 ans ayant une FA isolée (mais qui ont toujours un score CHA2DS2-VASC de 1 en raison de leur sexe) aucun traitement anti thrombotique ne doit être envisagé.                                                                                                                                                                    | IIa    | B     |
| Lorsque les patients refusent tout AC oral, un traitement associant l'aspirine 75-100 mg et clopidogrel 75 mg par jour est à envisager (quand le risque de saignement est faible) ou, moins efficacement, l'aspirine à 75-325 mg par jour.                                                                                                                  | IIa    | B     |

**Figure 6 : Recommandations générales (ESC 2012) [68]**

### **III. LES OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

#### **1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la gravité des accidents hémorragiques dans le groupe AOD comparativement au groupe AVK.

Le critère de jugement principal est la survenue d'une hémorragie grave.

La gravité d'une hémorragie est définie à partir des critères retenus par la HAS.

#### **2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Caractéristiques des hémorragies graves
- Modalités de contrôle du saignement
- Mortalité hospitalière
- Coût transfusionnel

# PATIENTS ET MÉTHODES

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle et descriptive, menée au sein du service des urgences de Bel Air du CHR Metz-Thionville du 1er septembre 2013 au 31 Août 2014.

## 2. Population

### 2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Sujet adulte de plus de 18 ans
- Sujet atteint de FA non valvulaire
- Traitement anticoagulant oral (AOD ou AVK)
- Evènement hémorragique en cours

### 2.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont définis par :

- Anémie sans hémorragie
- Hémorragie en dehors de tout contexte de prise d'anticoagulant oral
- Thrombopénie < 50 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>
- Sortie contre-avis médical
- Patient décédé avant l'arrivée aux urgences
- Patient sous AVK ou AOD pour une autre indication que la FA non valvulaire

## 3. Mode de recrutement

Le mode de recrutement des patients est réalisé de manière rétrospective via le logiciel résurgences en utilisant le mode de recherche par requête durant la période de l'étude :

Pour chaque AOD :

- Antécédents -> traitements habituels -> ordonnance -> Détails -> prescription contient XARELTO ou ELIQUIS ou PRADAXA
- Anamnèse -> texte contient XARELTO ou ELIQUIS ou PRADAXA

Pour les AVK :

- Traitement -> Traitement du service -> prescription contient vitamine K
- Examens complémentaires -> Biologie -> examen = INR

Cela permet d'avoir accès à tous les patients s'étant présentés au SAU sous anticoagulants oraux au cours de la période d'étude. Il a fallu ensuite étudier dossier par dossier afin de connaître le motif de consultation aux urgences, l'indication du traitement anticoagulant et en fonction inclure ou non les patients.

#### 4. Recueil des données

Le recueil est réalisé à l'aide de plusieurs logiciels :

- Résurgences avec l'accès au dossier informatisé de chaque patient en ce qui concerne leur passage aux urgences et à l'UHCD
- DxCare permettant l'accès aux courriers d'hospitalisation des patients lorsqu'ils sont hospitalisés au sein du CHR Metz Thionville

En ce qui concerne les informations des patients transférés hors du CHR, j'ai pu soit récupérer les courriers d'hospitalisation soit avoir accès à leur dossier papier sur demande.

Les données recueillies sont :

- Age, sexe, poids, ATCD de démence
- Molécule anticoagulante et indication
- Spécifique aux AOD : posologie, prescription adaptée ou non
- Risque embolique : score CHA2DS2-VASc
- Risque hémorragique : ATCD hémorragiques, score HAS-BLED, co-prescriptions
- Paramètres biologiques à l'arrivée du patient
- Caractéristiques de l'incident hémorragique actuel : type de saignement, gravité de l'hémorragie selon la définition de l'HAS
- Traitement entrepris : médical, interventionnel
- Indication de réversion spécifique selon l'HAS pour les AVK et le GIHP pour les AOD
- Orientation : à la sortie des urgences, à J7, durée du séjour hospitalier
- Décès au cours du séjour

#### 5. Analyse des données

Les tests utilisés pour les analyses sont : test exact de Fisher pour les comparaisons de pourcentages, tests de student pour les comparaisons de moyennes.

Pour les comparaisons, on utilise p avec un seuil à 0,0014 (correction de Bonferroni).

Dans cette étude, il n'est pas pertinent de faire une analyse multivariée vu la multiplicité des critères étudiés et le caractère exploratoire de l'objectif de l'analyse.

# RÉSULTATS

## 1. Sélection de la population d'analyse

Du 1er septembre 2013 au 31 août 2014, 39934 patients de plus de 18 ans ont été admis au sein du service d'accueil des urgences adultes de Bel Air à Thionville.

173 patients sur 39934 patients ont présenté un accident hémorragique sous traitement anticoagulant oral toutes indications confondues, soit environ 0.43 %.

Parmi ces 173 patients, 126 étaient sous AVK.

Afin de pouvoir rendre les groupes comparables, nous avons gardé uniquement les patients sous AVK et AOD pour FA non valvulaire ou flutter.

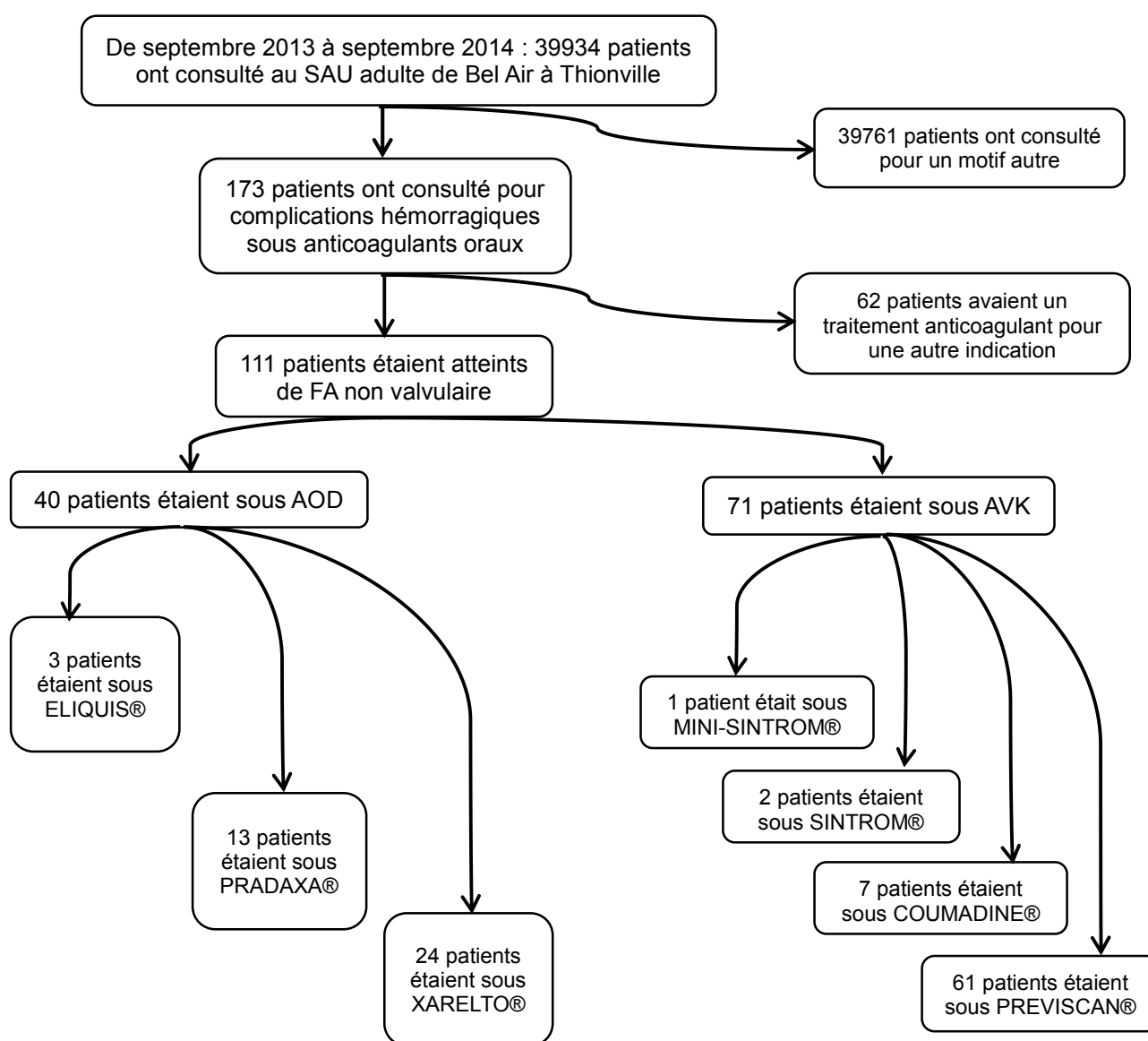


**Figure 7 : Flow Chart : répartition de la population**

## 2. Caractéristiques des patients inclus

### 2.1 Caractéristiques cliniques

| Caractéristiques                             | AOD (N=40)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | AVK (N=71)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | Comparaison<br>p |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
| Age (ans)                                    |                                                |                                                |                  |
| Moyen                                        | 78 ± 10                                        | 81 ± 7                                         | 0,05             |
| ≤ 60                                         | 2 (5)                                          | 0 (0)                                          |                  |
| [60-70[                                      | 6 (15)                                         | 5 (7)                                          | 0,13             |
| [70-80[                                      | 11 (27,5)                                      | 21 (30)                                        |                  |
| ≥ 80                                         | 21 (52,5)                                      | 45 (63)                                        |                  |
| Sexe (F)                                     | 16 (40)                                        | 25 (35)                                        | 0,62             |
| ATCD hémorragique (oui)                      | 6 (15)                                         | 8 (11)                                         | 0,57             |
| Démence (oui)                                | 4 (10)                                         | 11 (15)                                        | 0,42             |
| Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc |                                                |                                                |                  |
| Moyen                                        | 3,6 ± 1,6                                      | 4,1 ± 1,3                                      | 0,09             |
| [0-1]                                        | 4 (10)                                         | 1 (1,4)                                        |                  |
| ≥ 2                                          | 36 (90)                                        | 70 (98,6)                                      | 0,03             |
| HAS BLEED (≥ 3)                              | 2 (5) (3 NR)                                   | 10 (14)                                        | 0,17             |
| Ttt potentialisateur (oui)                   | 6 (15)                                         | 13 (18)                                        | 0,66             |
| Type de traitement potentialisateur          |                                                |                                                | 0,38             |
| AINS                                         | 1 (2,5)                                        | 0 (0)                                          |                  |
| Anti-agrégant plaquettaire                   | 5 (12,5)                                       | 11 (15)                                        |                  |
| HBPM                                         | 0 (0)                                          | 2 (3)                                          |                  |

NR : non réalisable

**Tableau 17 : Caractéristiques cliniques des patients inclus**

Les patients de plus de 75 ans représentent 72.5 et 84.5% respectivement dans les groupes AOD et AVK.

Plus de 90% des patients de notre étude ont un score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 (90% dans le groupe AOD et 98.5% dans le groupe AVK).

Le traitement potentialisateur le plus fréquent est l'anti-agrégant plaquettaire 12.5% dans le groupe AOD et 15% dans le groupe AVK).

## 2.2 Caractéristiques biologiques

### 2.2.1 Tableau général des caractéristiques biologiques

| Caractéristiques                                                                    | AOD (N=40)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | AVK (N=71)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | Comparaison<br>p |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
| Hb à l'arrivée (g/dL)                                                               | 12,5 ± 2,6 (6 NR)                              | 12,0 ± 2,6                                     | 0,87             |
| Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )                                                      | 219 470 ± 76 755                               | 241 352 ± 130 096                              | 0,28             |
| TP (%)                                                                              | 58 ± 16 (8 NR)                                 | 31 ± 17                                        | >0,0001*         |
| rTCA                                                                                | 1,4 ± 0,8 (8 NR)                               | 2,0 ± 1,6 (4 NR)                               | 0,03             |
| Créatinine (μmol/L)                                                                 | 100 ± 29 (8 NR)                                | 134 ± 64 (17 NR)                               | 0,001*           |
| Clairance de la créatinine (mL/min)<br>Selon Cockcroft pour AOD<br>et MDRD pour AVK | 58 ± 19 (8 NR)                                 | 52 ± 23 (17 NR)                                | 0,21             |

\* Significatif après correction de Bonferroni

NR : non réalisé

**Tableau 18 : Caractéristiques biologiques des patients inclus**

### 2.2.2 INR à l'admission des patients sous AVK

La moyenne des INR est calculée à 3,3.

Les extrémités vont de 1.08 à >15 et la médiane est calculée à 2,6.

Les INR en zone thérapeutique ou inférieurs à cette zone représentent 62% de l'effectif.

Les INR supérieurs ou égaux à 3 représentent 38% des cas (n=27).

Les INR à plus de 6 sont au nombre de 11 dont 5 supérieurs à 10 soit respectivement 15% et 7% de l'effectif total.

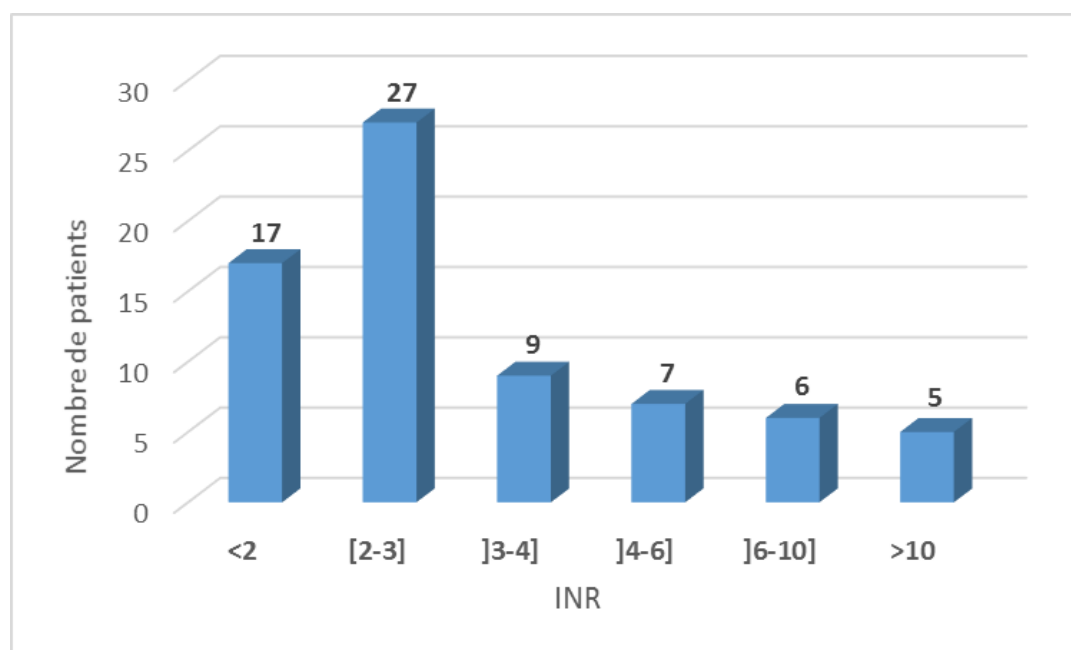


**Figure 8 : Répartition des INR à l'admission**

### 2.2.3 Dosage spécifique des AOD

Très peu de dosages spécifiques sont dosés au cours de l'étude, on retrouve :

- Un dosage pour le PRADAXA® à 37 ng/mL
- Quatre dosages pour le XARELTO® à 167, 69, <25 et 66 ng/mL

## 2.3 Prescription adaptée des AOD

Parmi les 40 patients sous AOD :

- 3 (7.5%) étaient sous ELIQUIS® dont 1 avec une prescription inadaptée :
  - 1 patient avec une posologie de 5 mg x2/j pour un âge > 80 ans
- 13 (32.5%) étaient sous PRADAXA® dont 3 avec une prescription inadaptée :
  - 1 patient avec une posologie à 150 mg x2/j pour un âge > 80 ans
  - 1 patient avec une posologie à 110 mg x2/j pour un âge < 80 ans
  - 1 patient avec une insuffisance rénale sévère (clairance de Cockcroft à 28 ml/min)
- 24 (60%) étaient sous XARELTO® dont 7 avec une prescription inadaptée :
  - 5 patients avec une posologie à 15 mg /j et clairance de Cockcroft > 49 ml/min
  - 1 patient avec une posologie à 10 mg /j sans insuffisance rénale
  - 1 patient avec une posologie à 20 mg /j avec insuffisance rénale modérée (clairance de Cockcroft à 44 ml/min)
- 10 (25%) patients étaient non évaluables par soit l'absence d'évaluation de fonction rénale soit l'absence de posologie exacte de l'AOD

### 3. Analyse des événements hémorragiques

#### 3.1 Types de saignement

Trois localisations de saignement recouvrent plus de 2/3 des cas, il s'agit de l'épistaxis, de l'hémorragie intracrânienne et du saignement digestif.

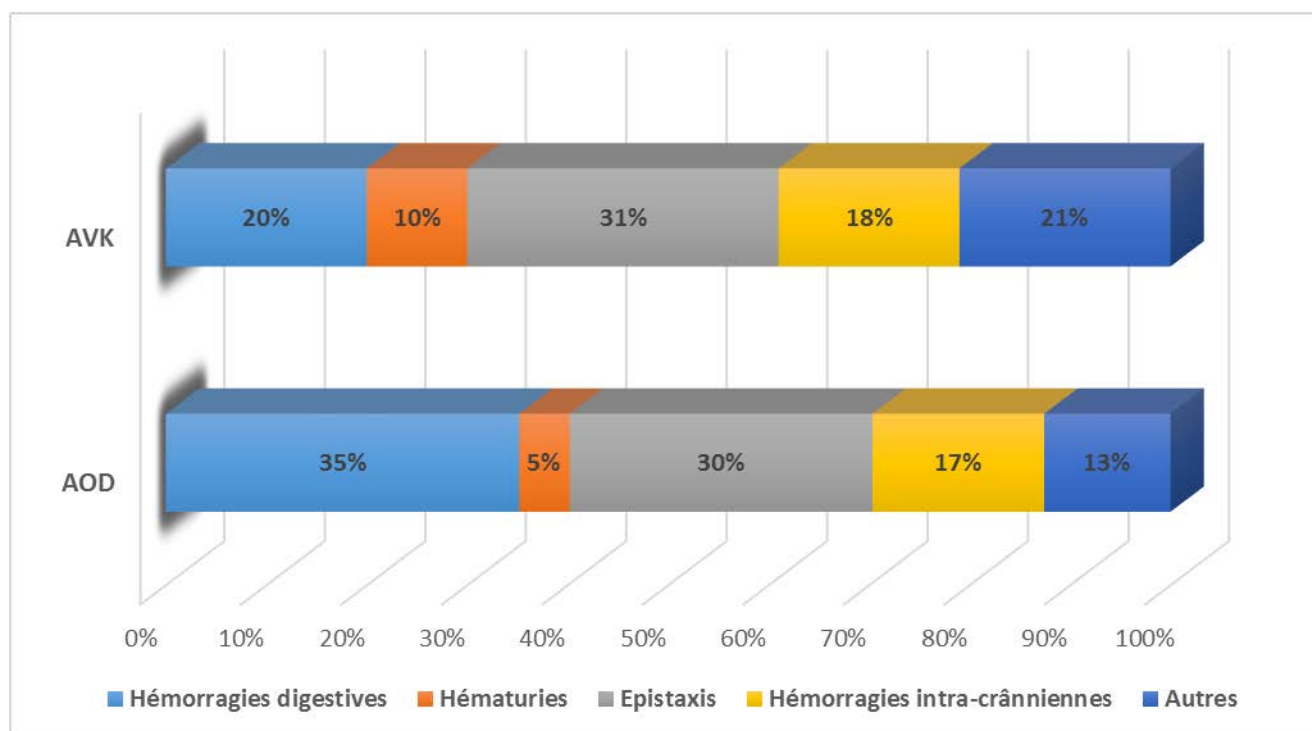


**Figure 9 : Répartition des localisations de saignement**

Les hémorragies digestives sont plus fréquentes dans le groupe AOD mais la différence observée n'est pas significative ( $p=0.08$ ).

Le taux d'hémorragie intracrânienne est similaire dans les 2 groupes.

Parmi le type de saignement « autres », on trouve pour le groupe AOD :

- 2 gingivorragies (5%)
- 1 hématome rétro péritonéal (2.5%)
- 1 hémoptysie (2.5%)
- 1 hémothorax (2.5%)

En ce qui concerne le type de saignement « autres » pour les AVK, on observe :

- 3 gingivorragies (4%)
- 1 hémorragie conjonctivale (1.5%)
- 1 hématome intra abdominal (1.5%)
- 4 hématomes musculaires (6%)
- 3 hématomes cutanés multiples (4%)
- 1 céphalhématome (1.5%)
- 1 otorragie (1.5%)
- 1 plaie variqueuse (1%)

Dans le groupe des hémorragies intracrâniennes, on a :

- 7 (10%) hématomes sous duraux pour les AVK vs 3 (7%) pour les AOD
- 1 (1%) hémorragie sous-arachnoïdienne pour les AVK vs 0 (0%) pour les AOD
- 2 (3%) hématomes intracérébral pour les AVK vs 4 (10%) pour les AOD
- 3 (4%) HIC « autres » pour les AVK vs 0 (0%) pour les AOD

Dans le groupe des hémorragies digestives, on retrouve :

- 7 (10%) rectorragies pour les AVK vs 10 (25%) pour les AOD
- 4 (6%) melæna pour les AVK vs 2 (5%) pour les AOD
- 3 (4%) « autres » pour les AVK vs 2 (5%) pour les AOD

### 3.2 Hémorragies graves

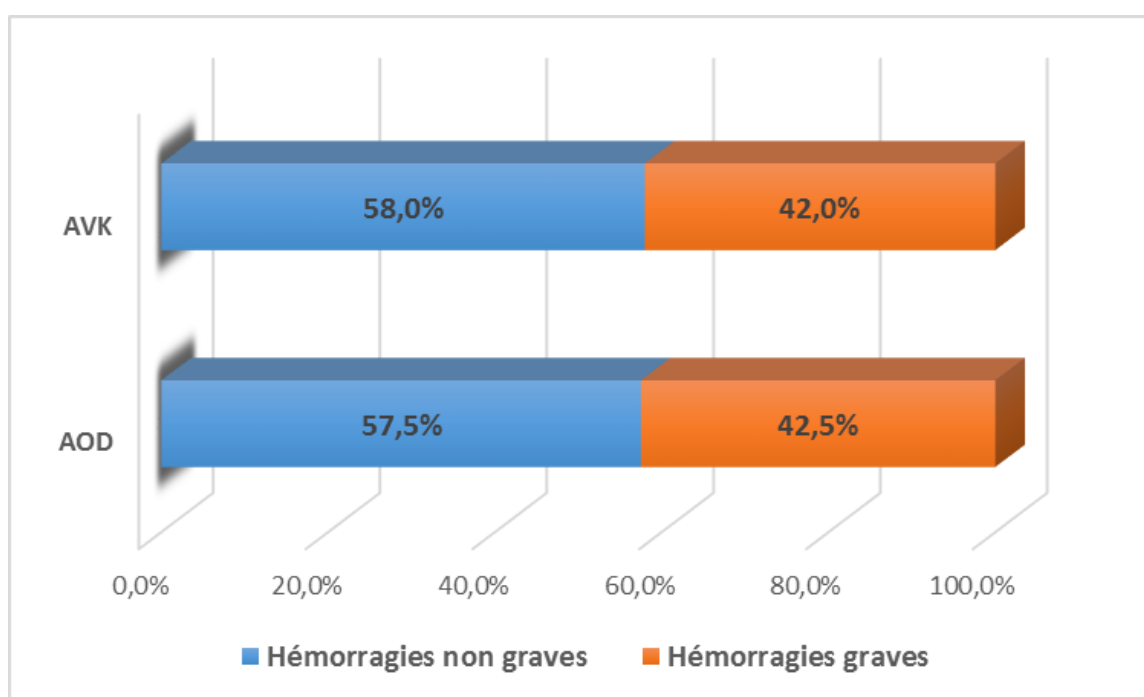


**Figure 10 : Répartition des hémorragies graves et minimes**

On retrouve dans la catégorie des hémorragies graves : 17 patients dans le groupe AOD et 30 dans le groupe AVK.

### 3.2.1 Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec hémorragies graves

| Caractéristiques                                                                    | AOD (N=17)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | AVK (N=30)<br>moyenne ± écart type<br>ou N (%) | Comparaison<br>p |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|
| Sexe masculin                                                                       | 10 (59)                                        | 22 (73)                                        | 0,34             |
| AGE                                                                                 |                                                |                                                |                  |
| Moyen                                                                               | 80,1 ± 7,4                                     | 81,3 ± 6,7                                     | 0,58             |
| ≤ 60                                                                                | 0 (0)                                          | 0 (0)                                          | 0,49             |
| [60-70[                                                                             | 3 (18)                                         | 2 (7)                                          |                  |
| [70-80[                                                                             | 4 (23)                                         | 10 (33)                                        |                  |
| ≥ 80                                                                                | 10 (59)                                        | 18 (60)                                        |                  |
| Antécédent de démence                                                               | 2 (12)                                         | 6 (20)                                         | 0,69             |
| Antécédent hémorragique                                                             | 2 (12)                                         | 1 (3)                                          | 0,54             |
| TRAITEMENT POTENTIALISATEUR                                                         |                                                |                                                |                  |
| Anti agrégant plaquettaire                                                          | 3 (18)                                         | 5 (17)                                         | 1                |
| AINS                                                                                | 1 (6)                                          | 0 (0)                                          | 0,36             |
| Anticoagulant                                                                       | 0 (0)                                          | 1 (3)                                          | 1                |
| SCORE DE CHA2DS2-VASc                                                               |                                                |                                                |                  |
| Moyen                                                                               | 3,8 ± 1,9                                      | 4,1 ± 1,2                                      | 0,64             |
| [0-1]                                                                               | 1 (6)                                          | 0 (0)                                          | 0,04             |
| ≥ 2                                                                                 | 16 (94)                                        | 30 (100)                                       |                  |
| Score HAS BLED ≥ 3                                                                  | 1 (6)                                          | 9 (30)                                         | 0,07             |
| BIOLOGIE A L'ARRIVEE                                                                |                                                |                                                |                  |
| Hb (g/dL)                                                                           | 11,7 ± 3                                       | 11,2 ± 3                                       | 0,55             |
| Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )                                                      | 236 118 ± 74 276                               | 258 600 ± 189 433                              | 0,57             |
| TP (%)                                                                              | 56 ± 17                                        | 30 ± 20                                        | >0,0001*         |
| rTCA                                                                                | 1,5 ± 1,1                                      | 2,1 ± 1,4 (3NR)                                | 0,03             |
| INR                                                                                 |                                                | 4,5 ± 3,9                                      |                  |
| Créatinine (μmol/L)                                                                 | 92 ± 20                                        | 140 ± 79                                       | 0,04             |
| Clairance de la créatinine (mL/min)<br>Selon Cockcroft pour AOD<br>et MDRD pour AVK | 60 ± 20                                        | 56 ± 28                                        | 0,62             |

\* Significatif après correction de Bonferroni

**Tableau 19 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec hémorragies graves**

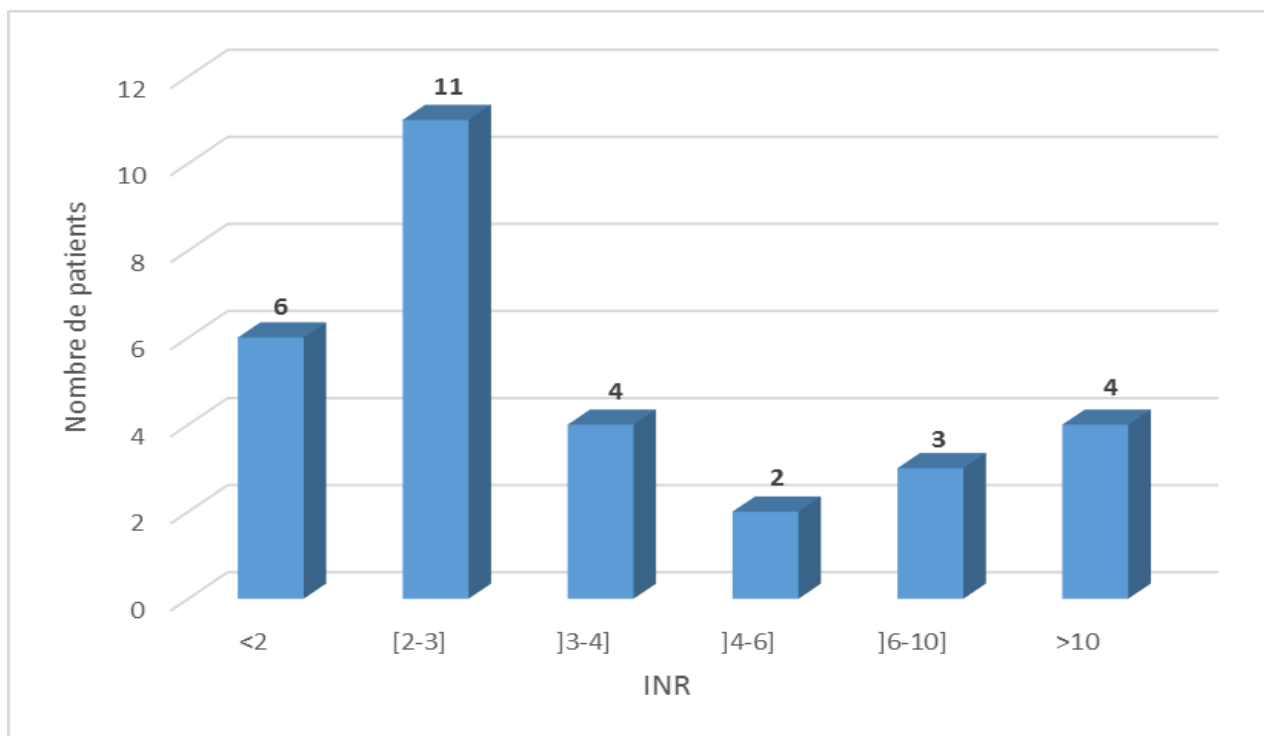


**Figure 11 : Répartition des INR à l'admission chez les patients sous AVK avec hémorragies graves**

Les extrémités vont de 1.08 à >15 et la médiane est calculée à 2,65.

Les INR en zone thérapeutique ou inférieurs à cette zone représentent 57% de l'effectif (n=17).

Les INR supérieurs ou égaux à 3 représentent 43% des cas (n=13).

Les INR à plus de 6 sont au nombre de 7 dont 4 supérieurs à 10, soit respectivement 23% et 13% de l'effectif total.

### 3.2.2 Types de saignement dans le groupe des hémorragies graves

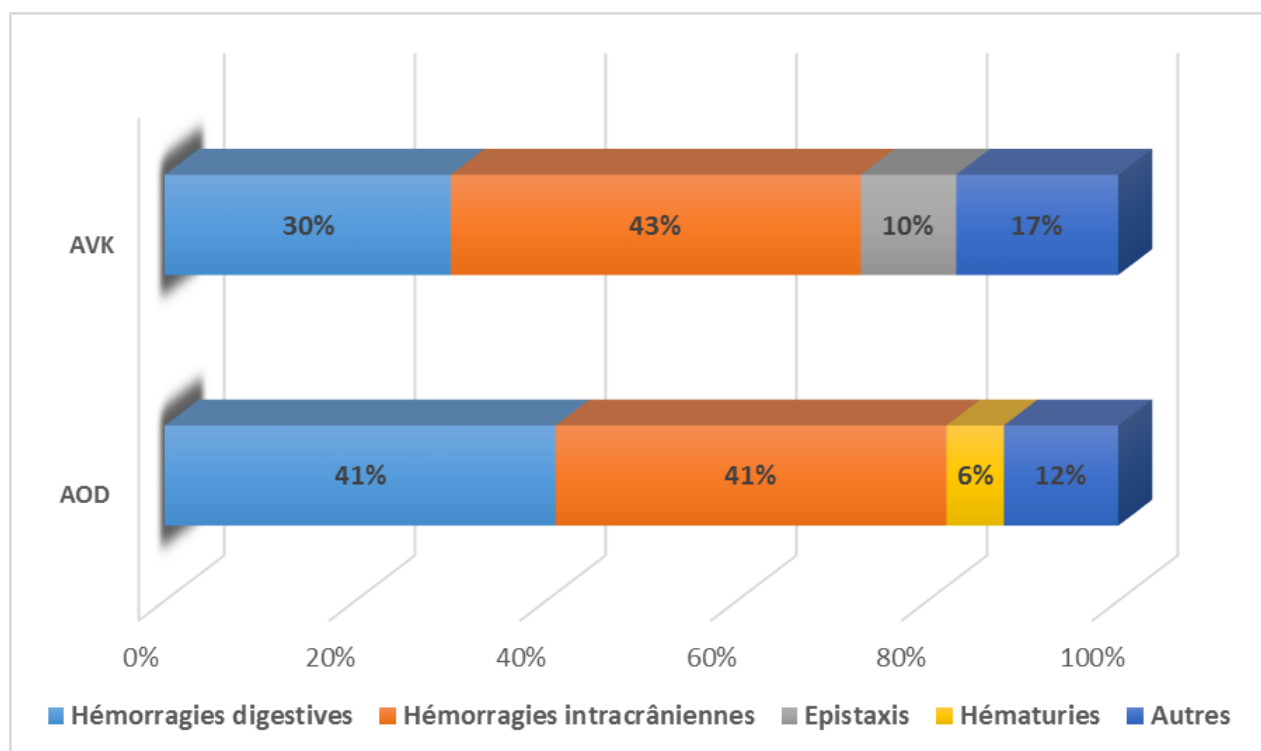


**Figure 12 : Localisation des hémorragies graves**

A noter que dans le groupe AOD il n'y a pas d'épistaxis et dans le groupe AVK il n'y a pas d'hématurie.

Les hémorragies digestives sont plus fréquentes dans le groupe AOD mais la différence observée n'est pas significative ( $p=0.53$ ).

Le taux d'hémorragies intracrâniennes est similaire dans les 2 groupes.

Parmi la catégorie « Autre », on observe :

- Dans le groupe AOD : un patient avec un hématome rétro péritonéal et un avec un hémothorax
- Dans le groupe AVK : un patient avec des hématomes cutanés multiples, deux avec des hématomes musculaires, un avec un hématome intra abdominal et un avec une plaie variqueuse

#### 4. Données relatives à la prise en charge des complications hémorragiques

##### 4.1 Caractéristiques de prise en charge au SAU

###### 4.1.1 Population globale

| Caractéristiques                      | Hémorragies globales |                     |                  |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------|------------------|
|                                       | AOD (N=40)<br>N (%)  | AVK (N=71)<br>N (%) | Comparaison<br>p |
| Traitement médical                    | 5 (13)               | 31 (44)             | >0,0001*         |
| Transfusion de CGR                    | 0 (0)                | 3 (4)               | 0,55             |
| PFC                                   | 0 (0)                | 0 (0)               | 1                |
| Vitamine K                            | 3 (8)                | 30 (42)             | > 0,0001*        |
| PPSB                                  | 5 (13)               | 12 (17)             | 0,60             |
| Réversion                             |                      |                     |                  |
| Réversion spécifique indiquée         | 16 (40)              | 31 (44)             | 0,84             |
| Réversion réalisée                    | 5 (13)               | 30 (42)             | 0,001*           |
| Réversion bien réalisée (si réalisée) | 2 (40)**             | 12 (40)**           | 1                |
| Traitement interventionnel            | 2 (5)                | 3 (4)               | 1                |
| Traitement médical + interventionnel  | 0 (0)                | 3 (4)               | 0,55             |

\* Significatif après correction de Bonferroni

\*\* AOD (N=5) et AVK (N= 30)

**Tableau 20 : Données relatives à la prise en charge des hémorragies au SAU**

Dans le groupe AOD, 5 réversions sont réalisés :

- 2 patients reçoivent du PPSB seul entre 25 et 50 UI/kg (soit 5% de l'effectif total)
- patients ont une association PPSB à 20 UI/kg et vitamine K (1 fois 5 mg et 2 fois à 10 mg)
- Aucun FEIBA® prescrit

Les 5 patients pour lesquels une réversion est réalisée regroupent 2 hémorragies digestives, 2 hémorragies intracrâniennes et 1 hématurie.

Dans le groupe AVK :

- Aucun patient ne reçoit de PPSB seul
- 18 patients reçoivent de la vitamine K seule :
  - 11 patients reçoivent 10 mg
  - 7 patients reçoivent un dosage inférieur
- 12 patients reçoivent une association PPSB et 10 mg de vitamine K (soit 17% de l'effectif total) :
  - 9 patients reçoivent entre 20 et 30 UI/kg de PPSB (13% de l'effectif total). Il s'agit de 6 hémorragies intracrâniennes, 2 hémorragies digestives et 1 patient avec hématomes cutanés multiples.
  - 1 patient reçoit une dose inférieure
  - 2 patients reçoivent une dose non analysable car ils n'ont pas de poids de référence

La vitamine K a été prescrite 30 fois dont 23 à la dose de 10mg, soit 42% de patients ayant reçu de la vitamine K et 77% de prescriptions de vitamine K conformes aux recommandations de prise en charge des hémorragies graves sous AVK.

Lorsque le PPSB est prescrit :

- il est associé à la vitamine K dans 100% des cas.
- il est à la dose recommandée et associé à la vitamine K dans 75% des cas.

A noter qu'aucun PFC n'est prescrit au cours de la prise en charge.

#### 4.1.2 Sous-groupes hémorragies non graves versus hémorragies graves

| Caractéristiques                                            | Hémorragies non graves |            |             | Hémorragies graves |            |             |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|------------|-------------|--------------------|------------|-------------|
|                                                             | AOD (N=23)             | AVK (N=41) | Comparaison | AOD (N=17)         | AVK (N=30) | Comparaison |
|                                                             | N (%)                  | N (%)      | p           | N (%)              | N (%)      | p           |
| Traitement médical                                          | 0 (0)                  | 6 (15)     | 0,08        | 5 (29)             | 25 (83)    | 0,0004*     |
| Transfusion de CGR                                          | 0 (0)                  | 0 (0)      | 1           | 0 (0)              | 3 (10)     | 0,29        |
| PFC                                                         | 0 (0)                  | 0 (0)      | 1           | 0 (0)              | 0 (0)      | 1           |
| Vitamine K                                                  | 0 (0)                  | 6 (15)     | 0,08        | 3 (18)             | 24 (80)    | >0,0001*    |
| PPSB                                                        | 0 (0)                  | 0 (0)      | 1           | 5 (29)             | 12 (40)    | 0,54        |
| Réversion                                                   |                        |            |             |                    |            |             |
| Réversion spécifique indiquée                               | 0 (0)                  | 4 (10)     | 0,29        | 16 (94)            | 27 (90)    | 1           |
| Réversion réalisée                                          | 0(0)                   | 6 (15)     | 0,08        | 5 (29)             | 24 (80)    | 0,001*      |
| Réversion bien réalisée (si réalisée)                       | 0(0)**                 | 1 (2)**    | 1           | 2 (40)***          | 11 (46)*** | 1           |
| Traitement interventionnel                                  | 0 (0)                  | 0 (0)      | 1           | 2 (12)             | 3 (10)     | 1,00        |
| Traitement médical + interventionnel                        | 0 (0)                  | 0 (0)      | 1           | 0 (0)              | 3 (10)     | 1           |
| PEC suivant les recommandations (GIHP si AOD et HAS si AVK) | 23 (100)               | 36 (88)    | 0,15        | 2 (12)             | 11 (37)    | 0,04        |

\* Significatif après correction de Bonferroni

\*\* AOD (N=0) et AVK (N=6) \*\*\* AOD (N= 5) et AVK (N=24)

**Tableau 21 : Données relatives à la prise en charge des hémorragies graves et non graves au SAU**

#### 4.2 INR post réversion pour les patients sous AVK

Aucun contrôle d'INR 30 minutes après l'injection de PPSB n'est retrouvé.

8 contrôles d'INR post réversion sont réalisés dont 5 après injection de PPSB et 3 après traitement uniquement par vitamine K. Parmi les contrôles post injection de PPSB, le délai de réalisation de l'INR de contrôle varie entre 1h et 5h.

42% des patients ayant bénéficié d'un traitement par PPSB ont eu un INR de contrôle.

Aucune dose complémentaire de PPSB n'a été administrée.

## 5. Pronostic, orientation et durée d'hospitalisation

### 5.1 Orientation à la sortie des urgences

#### 5.1.1 Population globale

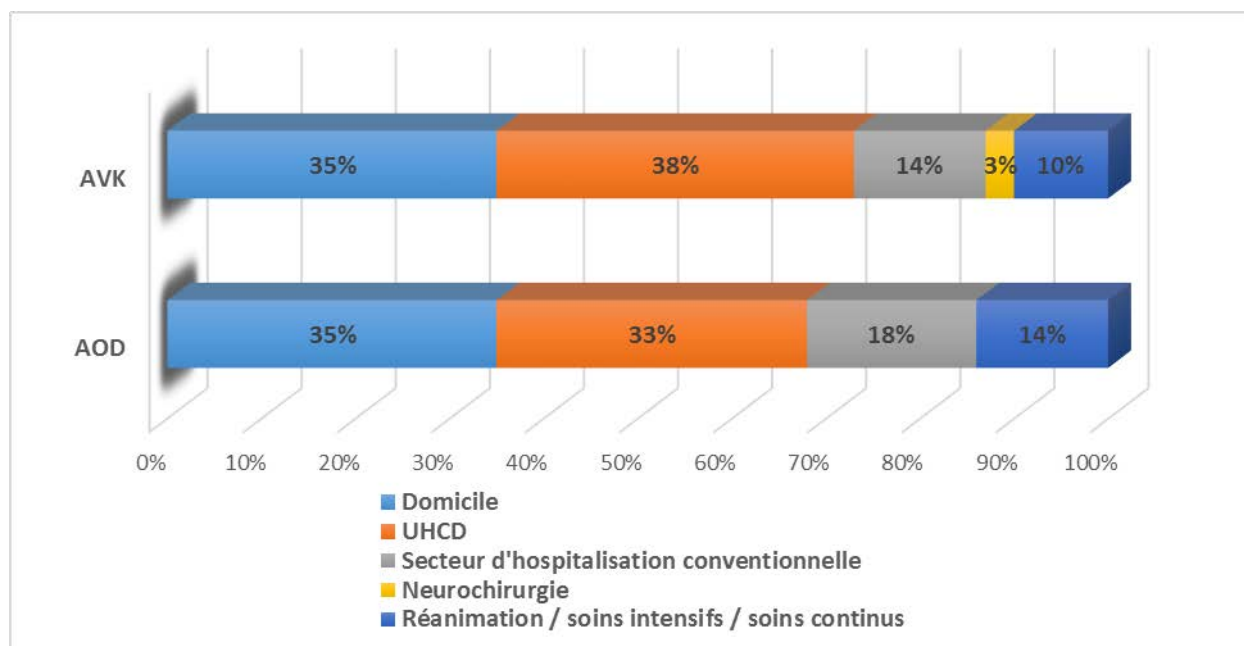


**Figure 13 : Orientation des patients à la sortie du SAU**

Le taux d'hospitalisation est de 65% dans les 2 groupes.  
Aucun patient du groupe AOD n'est transféré vers un plateau de neurochirurgie depuis les urgences.

#### 5.1.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

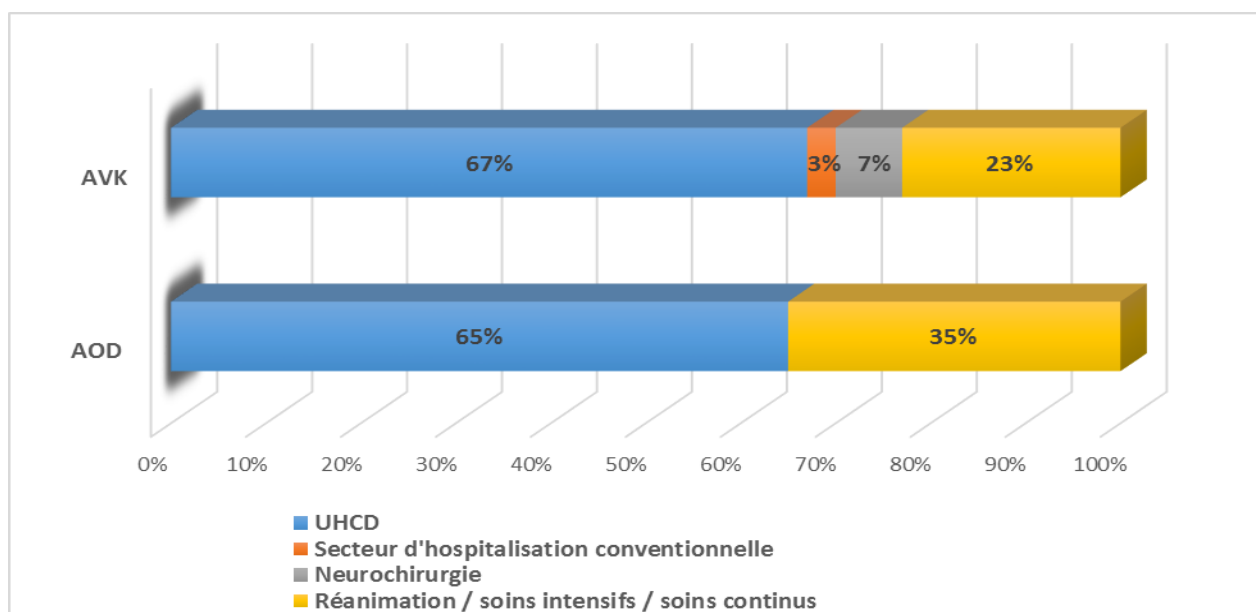


**Figure 14 : Orientation des patients avec hémorragies graves à la sortie du SAU**

Le taux d'hospitalisation est de 100%. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0.67$ ).

## 5.2 Orientation à J7

### 5.2.1 Population globale

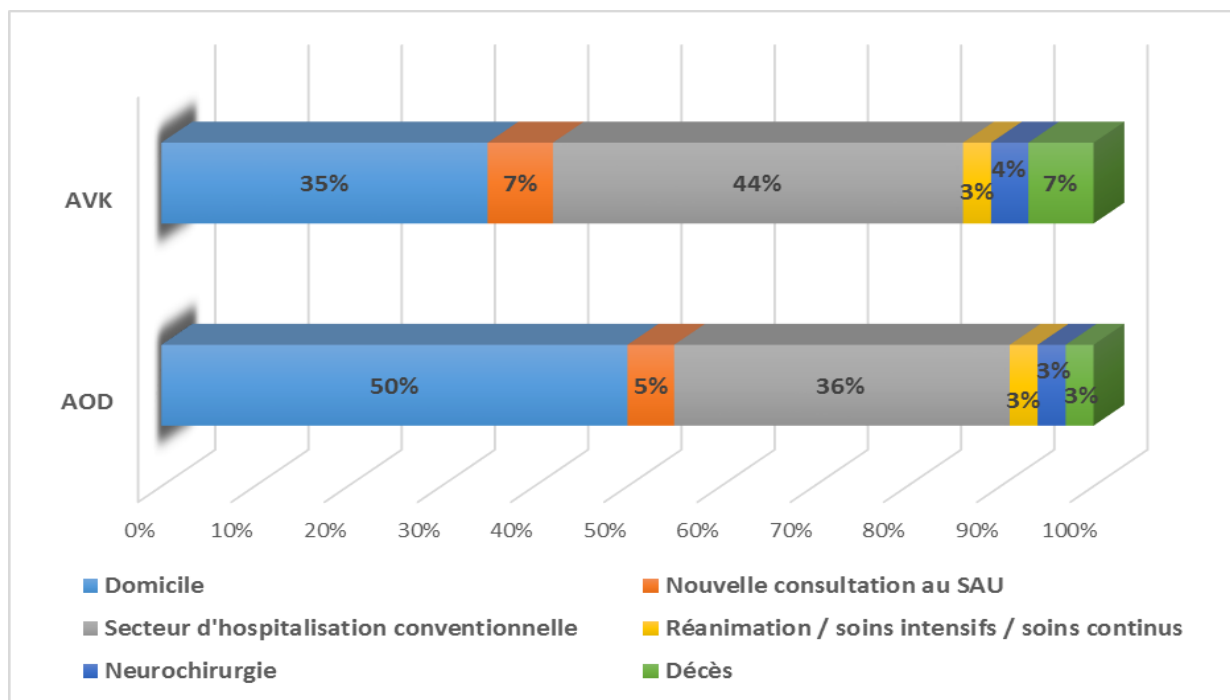


**Figure 15 : Orientation des patients à J7**

Le retour à domicile est plus fréquent dans le groupe AOD. Il y a 15% d'hospitalisation en moins que dans le groupe AVK.

### 5.2.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

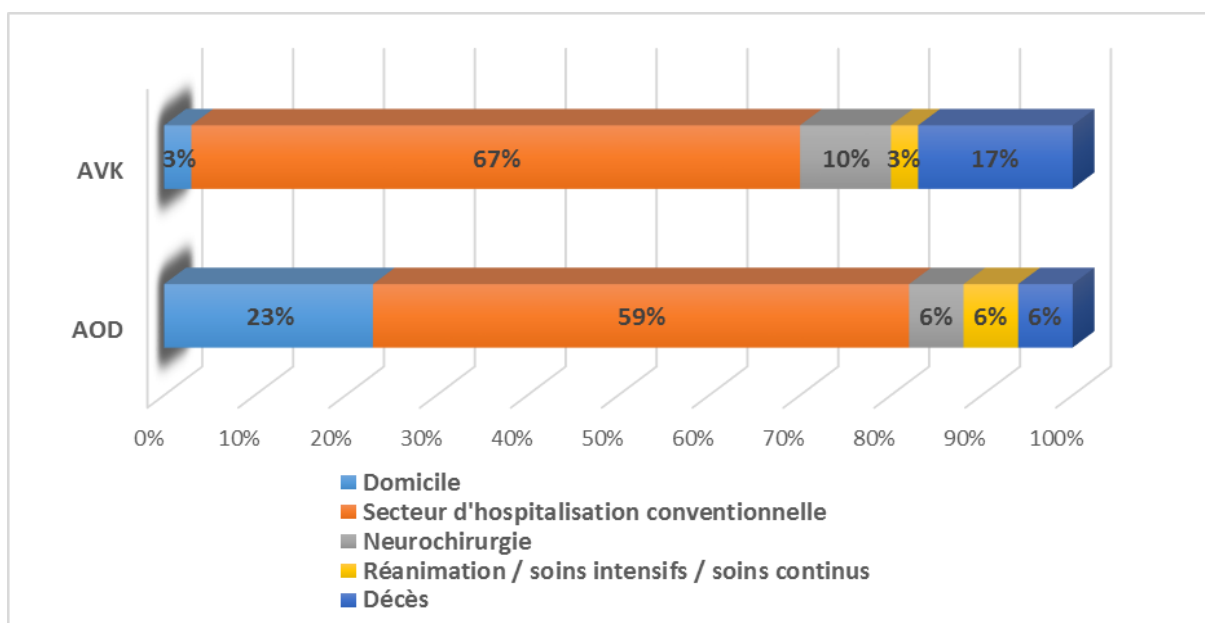


**Figure 16 : Orientation des patients avec hémorragies graves à J7**

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0.24$ ).

## 5.3 Durée d'hospitalisation

### 5.3.1 Population globale

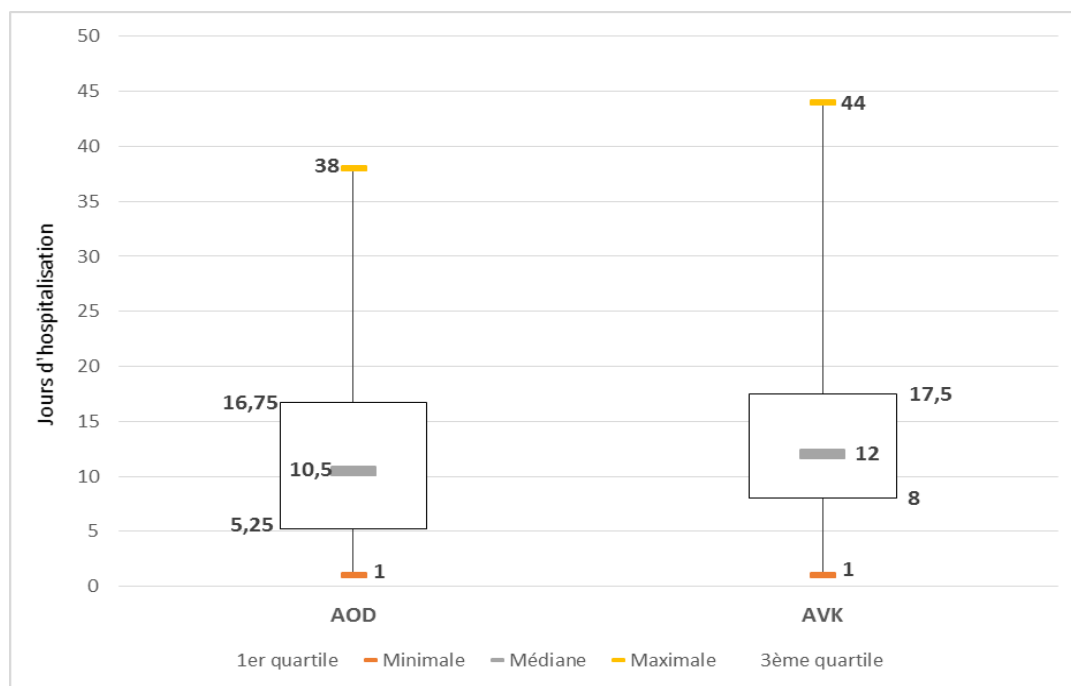


**Figure 15 : Durée d'hospitalisation globale**

La durée moyenne d'hospitalisation pour le groupe AOD est de 13 +/- 10 jours et pour le groupe AVK de 13 +/- 8 jours.

### 5.3.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

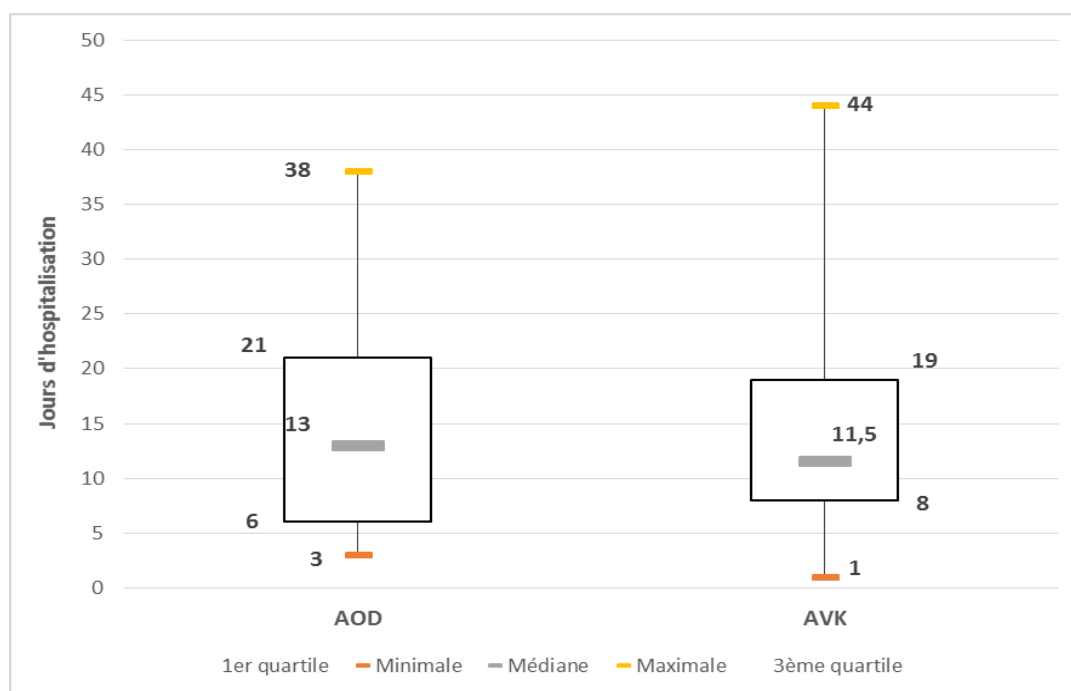


**Figure 16 : Durée d'hospitalisation des patients avec hémorragies graves**

La durée moyenne d'hospitalisation pour le groupe AOD est de 15 +/- 11 jours et pour le groupe AVK de 14 +/- 10 jours, il n'y a pas de différence significative ( $p=0.91$ ).

## 5.4 Caractéristiques de la prise en charge au cours du séjour

### 5.4.1 Population globale

Les patients restant hospitalisés après passage au SAU sont au nombre de 26 dans le groupe AOD et de 46 dans le groupe AVK.

| Caractéristiques                                          | AOD (N=26)<br>moyenne $\pm$ écart type<br>ou N (%) | AVK (N=46)<br>moyenne $\pm$ écart type<br>ou N (%) | Comparaison<br>p |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| Transfusion au cours du séjour hospitalier                | 9 (35)                                             | 15 (33)                                            | 1                |
| Nombre de CGR au cours du séjour (si transfusion)**       | $2,8 \pm 1,0$                                      | $2,3 \pm 1,6$                                      | 0,47             |
| Traitement interventionnel au cours du séjour hospitalier | 16 (62)                                            | 9 (20)                                             | 0,0006*          |

\* Significatif après correction de Bonferroni

\*\* AOD (N=9) et AVK (N=15)

**Tableau 22 : Coût transfusionnel et traitement interventionnel au cours de l'hospitalisation après passage au SAU**

Le nombre total de CGR dont ont bénéficié les patients inclus dans cette étude est similaire dans les 2 groupes ( $p=0.91$ ) :

- 23 CGR dans le groupe des AOD soit  $0.6 \pm 1.2$  CGR par patient
- 43 CGR dans le groupe des AVK soit  $0.6 \pm 1.4$  CGR par patient

Les complications hémorragiques nécessitant le plus fréquemment d'une transfusion sont les hémorragies digestives avec 89% des patients transfusés dans le groupe AOD et 53% des patients transfusés dans le groupe AVK.

Lorsque l'on cible les hémorragies digestives, le nombre de patients concernés est de 14 dans chaque groupe. Sur ces 14 patients, 8 ont bénéficié d'une transfusion dans chaque groupe avec une moyenne de  $1.5 \pm 1.5$  CGR par patient dans le groupe AOD et  $1.9 \pm 2.4$  CGR par patient dans le groupe AVK.

Parmi les patients ayant bénéficié d'un traitement par endoscopie au cours du séjour, il a été diagnostiqué :

- 2 tumeurs du colon sigmoïde dans le groupe AOD
- 2 tumeurs vésicales dans le groupe des AVK

### 5.4.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

| Caractéristiques                                          | AOD (N=17)<br>moyenne $\pm$ écart type<br>ou N (%) | AVK (N=30)<br>moyenne $\pm$ écart type<br>ou N (%) | Comparaison<br>p |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| Transfusion au cours du séjour hospitalier                | 8 (47)                                             | 12 (40)                                            | 0,76             |
| Nombre de CGR au cours du séjour (si transfusion)*        | $2,6 \pm 0,9$                                      | $2 \pm 0,4$                                        | 0,45             |
| Traitement interventionnel au cours du séjour hospitalier | 10 (59)                                            | 7 (23)                                             | 0,26             |

\*AOD (N=8) et AVK (N=11)

**Tableau 23 : Coût transfusionnel et traitement interventionnel au cours de l'hospitalisation chez les patients avec hémorragies graves après passage au SAU**

Le nombre total de CGR dont ont bénéficié les patients avec hémorragies graves n'est pas significatif ( $p=0.6$ ) :

- 21 CGR dans le groupe des AOD soit  $1.2 \pm 1.5$  CGR par patient
- 30 CGR dans le groupe des AVK soit  $1 \pm 1.4$  CGR par patient

## 5.5 Taux de mortalité des complications hémorragiques

Les patients décédés au cours de cette étude sont au nombre de 3 dans le groupe AOD et de 10 dans le groupe AVK soit respectivement 8% et 14%. Les patients décédés font tous partis du groupe des hémorragies graves.

Ainsi chez les patients avec hémorragies graves, cela représente 18% de mortalité dans le groupe AOD et 34% dans le groupe AVK. La mortalité est plus faible dans le groupe AOD mais cette différence n'est pas significative ( $p=0.32$ ).

Aucun décès n'est survenu au cours du passage au SAU.

## 5.6 Reprise d'un traitement anticoagulant après sortie de l'hôpital

### 5.6.1 Population globale

| Caractéristiques                     | AOD (N=40)<br>N (%) | AVK (N=71)<br>N (%) | Comparaison<br>p |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Sortie avec traitement anticoagulant |                     |                     |                  |
| oui (Maintien)                       | 28 (70)             | 47 (66)             | 1                |
| non (Arrêt)                          | 9 (22)              | 14 (20)             | 1                |
| Patients décédés                     | 3 (8)               | 10 (14)             | 0,35             |

**Tableau 24 : Reprise d'un traitement anticoagulant à la sortie du séjour**

Dans le groupe AOD, parmi les 28 patients ressortis avec un traitement anticoagulant :

- 19 sont sortis avec leur AOD soit 47.5% de l'effectif total
- 5 sont sortis sous AVK soit 12.5%
- 4 sont sortis sous HBPM soit 10%

Dans le groupe AVK, parmi les 47 patients ressortis avec un traitement anticoagulant :

- 41 sont sortis avec leur AVK soit 58% de l'effectif total
- 6 sont sortis sous HNF ou HBPM (dont 1 avec une posologie à visée préventive) soit 8%

### 5.6.2 Sous-groupe des patients avec hémorragies graves

| Caractéristiques                     | AOD (N=17)<br>N (%) | AVK (N=30)<br>N (%) | Comparaison<br>p |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Sortie avec traitement anticoagulant |                     |                     |                  |
| oui (Maintien)                       | 6 (35)              | 10 (33)             | 1                |
| non (Arrêt)                          | 8 (47)              | 10 (33)             | 0,37             |
| Patients décédés                     | 3 (18)              | 10 (34)             | 0,32             |

**Tableau 25 : Reprise d'un traitement anticoagulant à la sortie du séjour**

Dans le groupe AOD, parmi les 6 patients ressortis avec un traitement anticoagulant :

- 3 sont sortis sous AVK
- 3 sont sortis sous HBPM
- Aucun n'a repris son AOD

Dans le groupe AVK, parmi les 10 patients ressortis avec un traitement anticoagulant :

- 6 sont sortis avec leur AVK
- 4 sont sortis sous HNF ou HBPM dont 1 avec une posologie à visée préventive

# DISCUSSION

## 1. Profil épidémiologique de la population à l'étude

Dans cette étude, nous avons étudié les complications hémorragiques des patients sous anticoagulants oraux pour une FA durant une période de 12 mois au sein des urgences de l'hôpital de Thionville en Moselle.

La population étudiée dans les 2 groupes est relativement comparable.

Concernant l'âge, la moyenne est de 78 ans dans le groupe AOD et 81 ans dans le groupe AVK. Les patients  $\geq 75$  ans représentent 72.5% du groupe AOD et 84.5% des du groupe AVK. L'étude reflète un certain vieillissement de la population du bassin thionvillois. On notera que dans les études RELY [56], ROCKET-AF [62] et ARISTOTLE [64], l'âge moyen est respectivement de 71, 73 et 70 ans avec des patients  $\geq 75$  ans représentant respectivement 40%, 43% et 31%. La différence est majeure en terme de patients « âgés », d'où une critique à l'égard de ces études d'avoir inclus trop peu de patients  $\geq 75$  ans puisque le risque d'AVC dans la FA non valvulaire augmente avec l'âge.

L'âge en tant que tel pour le traitement par AVK n'est pas une contre-indication comme le montre l'étude italienne de Poli et al [69] dans laquelle l'âge  $> 85$  ans chez les patients souffrant d'une complication hémorragique n'est pas considéré comme un facteur de risque comme le sont par exemple l'antécédent de saignement, le cancer et les chutes.

Le sexe ratio dans chaque groupe est sensiblement le même avec environ 60% d'hommes minimum. Dans la récente étude réalisée par la CNAM, le sexe ratio est plus équilibré, du moins les femmes sont plus nombreuses que dans mon étude (52% dans le groupe AVK, une moyenne de 47% dans le groupe AOD) alors que dans les 3 études RE-LY, ROCKET, et ARISTOTLE, le pourcentage d'hommes est respectivement de 64, 60 et 65%.

En ce qui concerne une différence entre les genres concernant le risque d'AVC et de saignements majeurs chez les patients sous anticoagulants oraux pour une FA, une méta-analyse réalisée par l'équipe de Pancholy [70] s'y est intéressée. Ils ont conclu que les femmes souffrant de FA sous warfarine avaient un plus grand risque d'AVC et un risque similaire de saignements majeurs comparativement aux hommes. Ils ont également mis en évidence que les femmes traitées par AOD, sont à risque équivalent d'AVC et ont moins de risque de saignements majeurs. Les auteurs parlent quand même de limitations dans leur étude, d'une part seulement 6 essais ont été inclus et d'autre part les patients avec une insuffisance rénale n'ont pas été pris en compte.

Les antécédents d'hémorragie sont comparables dans les deux groupes. D'après les résultats de l'étude de Veeger [71] concernant des patients suivis en clinique spécialisée de l'anticoagulation, les saignements mineurs sont une alerte pour un saignement majeur ultérieur indépendamment de la qualité de l'anticoagulation.

Les troubles des fonctions supérieures augmentent le risque d'erreur de prise de traitement et donc le risque de complications. Dans cette étude, les antécédents de démence sont comparables dans les deux groupes.

Les patients sous anticoagulants oraux pour une FA doivent bénéficier du calcul du score HAS-BLED. Un score  $\geq 3$  indique un haut risque d'hémorragie important et appelle à la vigilance lors de l'introduction du traitement si celui-ci s'avère indiqué. Ce score a été inclus aux recommandations de l'ESC de 2010 [38] puis de 2012 [72] concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire.

Dans notre étude ce score est pour les patients inclus quand les données le permettent. Un score  $\geq 3$  est moins fréquent dans le groupe AOD (5% vs 14% pour les AVK) mais la différence n'est pas significative ( $p=0.17$ ).

Le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc a une moyenne de 3.6 et 4.1 respectivement pour le groupe AOD et AVK, ce qui est plus élevé que dans les études RELY, ROCKET et ARISTOTLE, mais logique du fait de la proportion de patient plus âgé dans notre étude.

Concernant la prescription du traitement par AOD, plus d'un quart des patients (27.5%) ont une posologie inadaptée et donc le plus souvent à risque de saignement car la plupart du temps prescrit avec une posologie par excès. Ceci pourrait être expliqué par le manque de suivi, notamment de la fonction rénale, indispensable au moins une fois par an, de surcroît chez les personnes âgées polymédiquées.

L'étude française observationnelle de Diallo et al [73] réalisée sur 4 patients de plus de 75 ans hospitalisés dans le service de gastroentérologie pour complication hémorragique sous dabigatran ou rivaroxaban à l'hôpital d'instruction des armées de Marseille a retrouvé chez 50% des patients une insuffisance rénale modérée et chez 50% une posologie non adaptée à leur fonction rénale. Les auteurs insistent sur le fait que malgré une efficacité et une sécurité prouvée, les AOD ont un risque hémorragique digestif surtout chez les patients à fonction rénale altérée.

On retrouve dans la population à l'étude, un peu moins de 20% de patients avec un traitement potentialisateur dont le plus fréquent est un antiagrégant plaquettaire à savoir 12.5% dans le groupe AOD et 15% dans le groupe AVK. Ces associations sont parfois inévitables et nécessitent une plus grande vigilance lors de leur introduction.

Par ailleurs la fonction rénale est sensiblement meilleure dans le groupe AOD mais il y a beaucoup trop de patients qui n'ont pas bénéficié d'un dosage biologique de créatinine (20 et 24% respectivement dans le groupe AOD et dans le groupe AVK). Le calcul de la clairance n'est pas le même dans les 2 groupes puisque dans celui des AOD il s'agit de la clairance selon Cockcroft alors que dans le groupe des AVK c'est une estimation du débit de filtration glomérulaire par le calcul du MDRD. Cette différence est due au fait que les poids des patients sous AVK n'étaient quasiment jamais notés sur les dossiers.

Concernant les patients sous AVK, 38% des patients ont un INR en zone thérapeutique, 24% sont sous dosés et 38% sont en surdosage. L'INR moyen est de 3.33. Le risque de saignement sous anticoagulant augmente avec un INR au-delà de 3 [74].

Remarquons que dans le sous-groupe des hémorragies graves, l'INR moyen est à 4.5 et que 43% des patients sont en surdosage. Cet INR moyen dans le groupe des hémorragies graves correspond au chiffre retrouvé dans la littérature et notamment dans une étude marocaine [75] menée sur 30 patients hospitalisés au service de réanimation entre mai 2006 et avril 2010 pour complication hémorragique sous AVK (SINTROM®). On y retrouvait à l'admission un INR moyen à 4.98 avec 60% des patients inclus qui n'avaient pas d'INR récent ni de suivi régulier.

Le dosage spécifique des AOD n'est réalisé que 5 fois dans notre travail, ce qui est expliqué

par 2 raisons. La première, nous n'avons pas de dosage spécifique concernant l'apixaban et la deuxième, les dosages spécifiques de rivaroxaban et dabigatran sont disponibles sur le CHR de Thionville uniquement depuis courant avril 2014.

## **2. Complications hémorragiques**

La population anticoagulée a majoritairement plus de 75 ans et malheureusement les complications hémorragiques sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

Les études concernant les AVK et notamment les complications hémorragiques sous AVK sont très nombreuses, ce qui n'est pas surprenant étant donné qu'on les prescrit depuis plus de 50 ans.

### **➤ Hémorragies digestives**

Dans notre étude, les hémorragies digestives sont plus nombreuses dans le groupe AOD que dans le groupe AVK (35% vs 20%) mais la différence n'est pas significative ( $p=0.08$ ).

Ce constat est en accord avec les études sur le sujet.

L'équipe de Holster et al [76] a réalisé un gros travail en faisant une méta-analyse avec pas moins de 43 essais pour un total de 151 578 patients, montrant que les AOD étaient associés à un risque modeste mais significativement plus élevé de saignements gastro-intestinaux qu'avec les thérapeutiques standards.

L'augmentation du taux d'hémorragies digestives entraîne une augmentation du nombre d'endoscopies à réaliser. Mais étant donné que sous AOD le niveau d'anticoagulation est non estimable avec précision, tout geste endoscopique devient incertain sur le fait de réaliser l'hémostase. Cette observation semble inquiéter les gastro-entérologues.

Certains auteurs comme Holster [77] proposent une conduite à tenir en cas de saignement du tractus digestif.

Nous avons également pu voir, dans notre étude, que lors de l'exploration endoscopique chez les patients ayant eu une complication hémorragique du tractus digestif, que 2 patients sous AOD ont eu une découverte de néoplasie du colon sigmoïde. Il n'y a eu aucune découverte de tumeur digestive dans le groupe des AVK.

Ces résultats coïncident bien avec les données de la littérature.

En effet, après avoir travaillé sur RE-LY, ROCKET-AF et ARISTOTLE, l'équipe de Clemens [78] a constaté que l'incidence du cancer gastro-intestinale était similaire entre les différents AOD mais numériquement plus élevé comparativement à la warfarine. Parallèlement à ces données, l'incidence des hémorragies digestives pour les AOD était plus élevée comparativement à la warfarine. Ainsi les saignements gastro-intestinaux liés aux anticoagulants peuvent entraîner le démasquage de tumeurs malignes préexistantes conduisant à une détection accrue du cancer gastro-intestinal.

### **➤ Hémorragies intracrâniennes**

Dans notre étude, les hémorragies intracrâniennes sont similaires dans les deux groupes (17% pour les AOD vs 18% pour les AVK). Ce résultat est différent de ce qu'on retrouve dans la littérature, en effet il est prouvé que les patients sous AOD ont un taux significativement plus faible d'hémorragies intracrâniennes que sous AVK notamment dans

le sous-groupe des hématomes sous-duraux comme le rapporte une méta-analyse menée par Connolly et al [79]. Leur étude a montré que le risque d'HSD était significativement plus élevé dans le groupe AVK par rapport au groupe des AOD avec un risque plus faible dans le sous-groupe des anti-Xa (OR 2,9 ; IC 95% [2,1-4,1]) que dans le sous-groupe de l'anti-IIa (OR 1,8 ; IC 95% [1,2-2,7]).

Malgré tout, la situation « avantageuse » des AOD dans ce contexte reste compliquée, d'une part parce que le risque d'expansion de l'hématome est inconnu pour les AOD (sous warfarine il est de 50% avec un taux de mortalité allant jusqu'à 70%) et d'autre part parce qu'il n'y a pas d'antidote spécifique [80, 81, 82, 83].

Certains auteurs comme Alonso et al [84] pensent que la réticence à utiliser dabigatran en raison de l'absence d'antidote n'est pas recevable, étant donnés les résultats de son étude ayant conclu que le taux de mortalité par hémorragie intracrânienne chez les patients atteints d'une FA n'est pas plus élevé sous dabigatran par rapport à la warfarine, respectivement 20 et 22%.

Un cas d'expansion d'un hématome intracérébral sous dabigatran avec décès du patient a été publié par Simonsen et al [85].

Les conclusions de l'étude de Hagii [86] viennent compléter ce sujet sur l'expansion d'hématome intracrânien sous AOD. Il est rapporté que les hématomes intracrâniens sous rivaroxaban surviennent chez les patients à haut risque de saignement majeur (HAS-BLED  $\geq 3$ ) et que par rapport à la warfarine, l'hématome est relativement plus petit, qu'il n'y a pas d'expansion de ce dernier et que les résultats fonctionnels et vitaux sont plus favorables. Cette conclusion me paraît osée quand on apprend qu'il n'y a que 5 patients dans le groupe rivaroxaban contre 56 dans le groupe warfarine.

### ➤ Remarques

Dans ce travail, il n'y a aucun saignement intéressant les espaces épiduraux ni sous duraux rachidiens. Par ailleurs, ce type de saignement reste rare.

Dans un article brésilien [87], un cas d'hématome sous dural intrarachidien survenu chez un octogénaire sous AVK pour FA y est décrit dans un contexte de surdosage majeur (INR >10). Les séquelles neurologiques de ce genre de complications peuvent être dramatiques, de surcroît chez des personnes âgées déjà en perte d'autonomie.

Selon une étude canadienne menée par l'équipe de Vanassche [88], les AOD du fait de leur activité inhibitrice sur un seul facteur de la coagulation (IIa ou Xa) contrairement aux AVK qui agissent sur 4 facteurs (II, VII, IX et X), ils réduisent globalement les complications hémorragiques non digestives grâce au facteur tissulaire qui permet de surmonter leurs effets. Le cerveau étant particulièrement riche en facteur tissulaire, il en découle donc un taux d'HIC plus faible qu'avec les AVK. Pour ce qui est de l'augmentation des HD sous AOD, cela est expliqué par un taux plus élevé de molécules actives dans le tractus digestif.

Une étude française [89] menée au CHU d'Amiens a évalué, grâce à l'échelle de Olivier et al [90], l'évitabilité des hémorragies sous AVK ayant une anticoagulation excessive (INR>5) et a conclu au fait qu'environ deux tiers des hémorragies graves étaient considérées comme potentiellement ou totalement évitables.

### 3. Données relatives à la prise en charge

Le taux de patients ayant bénéficié d'une transfusion au SAU est très faible (0% dans le groupe AOD et 4% dans le groupe AVK). Il faut préciser que bien souvent le patient est transféré à l'UHCD sous notre responsabilité et surveillance afin de bénéficier de sa transfusion. Dans cette étude, il y a 5 patients sous AOD et 7 patients sous AVK qui ont eu leur transfusion rapidement après leur arrivée mais à l'UHCD, ce qui correspond à 12.5% pour le groupe AOD et 10% pour le groupe UHCD.

Par ailleurs, les patients atteints de saignements du tractus digestif sous AOD ont reçu moins de CGR au cours de leur séjour que ceux sous AVK (1.5 +/- 1.5 CGR pour les AOD vs 1.9 +/- 2.4 pour les AVK). Ce résultat concorde avec les résultats de l'essai de Manatsathit et al [91] réalisé entre 2009 et 2012 dans lequel les patients atteints d'hémorragie digestive imputée au dabigatran avaient reçu moins de transfusion de CGR (1.92 +/- 2.2 vs 0.69 +/- 1.1 CGR, p=0.024).

Ce qui frappe dans ces résultats et qui ressort le plus à mon sens dans cette étude est la faible connaissance en matière de prise en charge des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux et concernant la réversion de ces traitements anticoagulants.

Pour ce qui est de la réversion dans la population à l'étude, le groupe AOD en a bénéficié dans 13% des cas bien qu'indiquée dans 40% des cas. On note que parmi les patients qui ont eu une réversion, elle était correctement réalisée dans 40% des cas.

Dans notre étude, la réversion pour les AOD pose question. Au vu de l'absence de protocoles standardisés et connus de tous, la prise en charge aux urgences semble être un peu insolite chez certains patients pour lesquels de la vitamine K a été prescrite par exemple.

La faible connaissance en matière de réversion semble compréhensible en ce qui concerne ces nouveaux anticoagulants étant données qu'ils sont encore tous récents sans réelles recommandations sur les prises en charges, juste des propositions de thérapeutiques non spécifiques. Par ailleurs rappelons que notre étude a débuté fin novembre 2013 quelques mois seulement après les propositions du GIHP pour la prise en charge des hémorragies sous AOD élaborées par l'équipe de Pernod [92].

Ceci dit malgré les recommandations du GIHP, la prise en charge des complications hémorragiques sous AOD est en cours d'étude et de ce fait chaque professionnel de santé fait de son mieux dans l'intérêt du patient.

L'étude de Kumar et al [93] portant sur 7 cas de complications hémorragiques sous dabigatran expose bien le problème du manque de recommandations avec des prises en charge non consensuelles. Cela permet de discuter des différentes stratégies possibles pouvant être mis en place. Ce qui paraît faire l'unanimité est la non recommandation du PFC et de la vitamine K.

On a pu voir dans notre étude que lorsque l'hémorragie n'était pas grave dans le groupe AOD, aucune thérapeutique spécifique n'était réalisée. En effet, les propositions de prise en charge actuelle sont le traitement symptomatique.

L'étude de Marlu [94] a permis d'étudier « ex vivo » sur des volontaires sains, l'action de trois agents de réversion (le CCP, le rFVIIa et FEIBA®) à différents dosages sur des patients sous rivaroxaban puis dabigatran ou l'inverse. Il en ressort au final que l'agent ayant le profil de réversion le plus intéressant est le FEIBA® à faible dose.

Malgré l'absence d'antidote spécifique disponible, une étude menée par Healey et al [95] portant sur l'évaluation des hémorragies sous dabigatran comparé à warfarine chez les patients de l'essai RE-LY dans un contexte de chirurgie, a montré que parmi les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en urgence, les taux de saignements majeurs peropératoires étaient similaires dans les 2 groupes à savoir, 17.8 % avec dabigatran 110 mg, 17.7 % avec dabigatran 17.7 % et 21.6 % avec warfarine.

En ce qui concerne la réversion des patients du groupe AVK, 42% avaient une indication de réversion et ils en ont tous bénéficié avec un taux de réalisation correcte s'élevant à 57%.

Les AVK ont beaucoup été étudiés et malgré tout le recul que l'on ait, la littérature n'est pas très flatteuse à leur égard avec notamment une étude britannique de 2007 [96] où la prise en charge était conforme aux recommandations dans 18.8% des cas et une étude française datant de 2009 [97] évaluant la prise en charge des surdosages en AVK montrant une observance de 36%.

Concernant le contrôle de l'INR après administration du PPSB dans le groupe AVK, il est préconisé 30 minutes après l'injection afin de juger de l'efficacité du produit, et à 6 heures, afin de s'assurer de la prise de relais par la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. L'objectif de ce contrôle est de compléter la dose de PPSB si l'INR est supérieur à 1,5 voire 1,2 en cas d'hémorragie intracrânienne. Dans notre série, ce dosage n'est jamais fait à 30 minutes mais 8 cas, soit 42% des prescriptions de PPSB, bénéficient d'un contrôle d'INR entre 1h et 5h. 6 résultats de ces 8 contrôles retrouvent un INR > 1.5 et pourtant aucune dose supplémentaire de PPSB n'est administrée.

Cette recommandation est donc très mal appliquée dans notre étude, peut-être par méconnaissance de l'intérêt d'une telle surveillance.

#### 4. Pronostic et durée d'hospitalisation

En ce qui concerne l'orientation des patients de notre étude à la sortie du SAU elles sont relativement similaires et en ce qui concerne l'orientation à J7, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes mais on observe un taux plus faible de retour à domicile dans le groupe AVK (35% vs 50% pour les AOD) et un taux d'hospitalisation plus élevé en secteur conventionnelle dans le groupe AVK également (48% vs 39% pour les AOD).

Pour ce qui est de la durée du séjour hospitalier, il est semblable dans les 2 groupes avec une moyenne de 13 jours. Lorsque le patient est hospitalisé pour une hémorragie grave, la durée de séjour augmente très faiblement dans les 2 groupes avec une moyenne de 15 jours dans le groupe AOD et de 14 jours dans le groupe AVK.

En terme de mortalité, il y a plus de décès dans le groupe AVK comparativement aux AOD, respectivement 22% vs 12% mais cette différence n'est pas significative. A noter que les patients décédés au cours de leur hospitalisation font tous partis du sous-groupe des hémorragies graves. Quand on regarde de plus près le groupe des hémorragies graves sous AVK, il y a plus de 30 % des patients qui décèdent.

Ce taux de mortalité dans le sous-groupe des hémorragies graves rejoint l'étude de l'équipe de Serghini et al [75] qui retrouvait un taux de mortalité relativement élevé à 40%.

## 5. Les hémorragies graves (objectif principal de notre étude)

Le taux d'hémorragies graves dans le groupe des AOD s'élève à 43% et dans le groupe des AVK à 42% ce qui est similaire. Ces résultats sont clairement inquiétants dans un groupe comme dans l'autre mais nous n'avons pas beaucoup de comparaisons à faire dans la littérature actuelle. En effet, les études de ce genre suivent en général tous les patients sous anticoagulants et non ceux uniquement avec une complication hémorragique. Il aurait été intéressant de connaître la prévalence des patients sous anticoagulants dans le bassin de population thionvillois afin d'estimer un taux d'hémorragie grave comparable à celui de la littérature.

Dans la méta-analyse de Ruff et al [98] qui a regroupé les 71 683 patients inclus dans les études menées avec les quatre AOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE et ENGAGE AF-TIMI 48), le taux combiné des 4 études concernant les hémorragies majeures est de 5.26% dans le groupe des AOD et de 6.17% dans le groupe des AVK.

Dans l'étude NACORA [99], l'incidence cumulée d'hémorragies majeures pour dabigatran et rivaroxaban n'est que de 0.6% et dans le groupe AVK elle est de 0.8%.

Bien qu'il y ait plus d'hommes dans le groupe AVK avec une hémorragie grave (73% vs 59%), le résultat n'est pas significatif. Le reste des paramètres clinico-biologiques est relativement comparable hormis la fonction rénale qui paraît plus altérée dans le groupe AVK mais les clairances de la créatinine sont difficiles à comparer puisqu'elles n'ont pas été calculées de la même manière. On note que l'INR moyen est surdosé dans le groupe AVK, prédictif d'une complication hémorragique.

En ce qui concerne les localisations des hémorragies graves, elles sont pour les trois quarts digestives et intracrâniennes. Les hémorragies digestives sont plus élevées dans le groupe AOD (non significatif avec 41% vs 30%,  $p=0.53$ ) et les hémorragies intracrâniennes sont similaires dans les 2 groupes.

Pour ce qui est de la prise en charge, elle est souvent non conforme aux recommandations actuelles (HAS 2008 et GIHP 2013) que ce soit pour les AVK avec 46% de réversion bien réalisée ou pour les AOD avec 12% de réversion bien réalisée. Les patients sous AOD n'ont bénéficié d'aucune transfusion au SAU contrairement à 10% des patients sous AVK et au cours du séjour hospitalier, les taux de transfusion sont similaires avec 47% dans le groupe AOD et 40% dans le groupe AVK avec au total une moyenne d'environ 2.6 CGR par patients transfusés sous AOD et de 2 CGR par patients transfusés sous AVK.

Le taux d'hospitalisation est évidemment de 100% dans chaque groupe dont 35% en unités de soins intensifs-réanimation-soins continus dans le groupe AOD et 23 % dans le groupe AVK. On remarque que les HIC avec indication neurochirurgicale sous AOD ne sont jamais transférés immédiatement en neurochirurgie pour traitement interventionnel, car l'état d'anticoagulation est inconnu.

Le taux de mortalité chez nos patients avec hémorragie grave est moins élevé pour les patients sous AOD avec 18% de décès alors qu'il est de 33% pour les patients sous AVK. Ce qui correspond aux données de la littérature.

A la sortie de l'hôpital, nous retrouvons environ un tiers des patients sortant avec un traitement anticoagulant dans chaque groupe. Aucun patient ayant eu une hémorragie grave sous AOD n'a un AOD de prescrit à la sortie. Ce qui paraît tout à fait logique.

## 6. Biais et limites de l'étude

### 6.1 Les biais de l'étude

#### ➤ Biais de sélection

Le recrutement rétrospectif sur dossiers a pour conséquence de nombreuses données manquantes et de ce fait la comparaison devient parfois difficile

#### ➤ Biais de recrutement

- Mots-clés dans les dossiers : probables dossiers peu remplis et non retrouvés dans la base de données
- Non inclusion de patients admis aux urgences gynécologiques : à priori infime mais perte de patients à inclure
- Patients avec hémorragies minimales qui ne viennent pas au SAU mais qui se contentent d'une consultation auprès de leur médecin traitant

#### ➤ Manque de puissance

L'échantillon de patients inclus est faible notamment dans le groupe AOD, ce qui rend l'étude peu puissante et limitant la comparaison avec le groupe AVK dans lequel les hémorragies sont plus fréquentes.

L'analyse en sous-groupes réduit d'autant plus les effectifs.

### 6.2 Les limites de l'étude

Toutes les comorbidités n'ont pas été rapportées dans cette étude ni toutes les comédications. Ces dernières jouant un rôle non négligeable dans les interactions médicamenteuses et pouvant faire augmenter le risque de saignement. Il aurait été intéressant de dérouler davantage l'ordonnance du patient, ce qui aurait éventuellement permis de voir que de nombreuses associations à risques sont fréquentes chez une population déjà fragile.

Le score HAS-BLED chez certains patients est sous-estimé car lors du calcul de ce score, une difficulté s'est présentée de manière répétitive devant l'item « INR labile ». Nous ne disposons pas d'INR de suivi au SAU, le patient ayant que très rarement son carnet de suivi AVK sur lui. Par ailleurs ce travail étant rétrospectif, il était impossible de connaître les INR antérieurs. Ceci dit, cet item ne rentre pas dans le calcul pour les AOD non plus car il est impossible de savoir à postériori si les patients se sont vu prescrire un AOD justement pour cette raison d'INR labile sous AVK ou pas. Ainsi le score est comparable dans les 2 groupes mais probablement sous-estimé.

La réversion est un point discuté dans cette étude. En ce qui concerne la prescription des CCP, elle n'a été rapportée qu'en fonction de la prescription sur Résurgence qui peut être parfois imprécise par erreur de prescription alors que c'est un médicament à traçabilité obligatoire pour lequel nous aurions pu avoir une exhaustivité maximale.

## 7. Perspectives

Il serait vraiment très intéressant d'avoir plus de cliniques des anticoagulants en France. Des études démontrent l'intérêt de telles unités où les patients sont éduqués et les complications du suivi du traitement diminuées. Il en existe déjà quelques-unes notamment à Toulouse, Brest, Dôle, Lille, Limoges, Saint Etienne, Strasbourg et une à Paris mais c'est encore insuffisant. Nous avons du retard contrairement à nos voisins néerlandais qui ont ouvert leur 1<sup>ère</sup> clinique des anticoagulants en 1949 alors qu'en France, la 1<sup>ère</sup> clinique est celle de Toulouse créée en 1998.

D'après une étude suédoise menée par l'équipe de Navgren [100] au sein d'une clinique de l'anticoagulation, la qualité du traitement par warfarine est bonne comparée aux résultats décrits dans la littérature en ce qui concerne d'une part les complications hémorragiques (la fréquence des saignements majeurs, mortels et intracrâniens sont de 1.6, 0.2 et 0.5% /patient-années respectivement) et d'autre part l'efficacité du traitement (TTR à 73.3% pour leur patient).

Il serait intéressant de savoir quels sont les délais de prise en charge des patients sous anticoagulants et présentant une complication hémorragique. C'est un point qui n'est pas du tout abordé dans notre étude. En règle général à Thionville, les IAO (infirmiers d'accueil et d'orientation) catégorisent ce genre de patients « en priorité », surtout lorsque le saignement est extériorisé, ce qui permet aux médecins de rapidement examiner ces patients. On pourrait ainsi voir si le facteur délai de prise en charge est associé de manière significative à la mortalité.

Au vu de notre étude, il serait indispensable de mettre en place au sein des urgences de Thionville des protocoles écrits et facilement disponibles sur ordinateurs ou feuille A4 voire même sous forme de posters, les recommandations actuelles de prise en charge des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux avec d'une part les AVK et d'autre part les AOD. Et pourquoi ne pas refaire un travail observationnel sur les complications hémorragiques sous anticoagulants oraux quelques semaines après la mise en place de ces protocoles.

Il serait également intéressant d'inclure les infirmiers dans la prise en charge des complications hémorragiques sous AVK avec l'INR à réaliser systématiquement 30 minutes après injection de PPSB. Il serait souhaitable de le faire apparaître d'emblée comme prescription sur Résurgence dès la prescription de PPSB.

## CONCLUSION

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

D'après la littérature, Les AOD sont indiscutablement les anticoagulants les plus « séduisants » avec une supériorité globale en termes d'efficacité et de sécurité dans certaines indications, que ce soit dans la FA non valvulaire en prévention du risque d'AVC ou dans la MTEV, par rapport aux AVK. Des études le prouvent et des méta-analyses [98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108] le confirment, notamment la méta-analyse dirigée par Ruff [97] qui a été publiée dans le Lancet en mars 2014. Elle confirme les bons résultats des nouveaux anticoagulants oraux avec un rapport bénéfice/risque favorable, une diminution significative des AVC et des embolies systémiques, des hémorragies intracrâniennes et de la mortalité toutes causes. Elle souligne un risque similaire d'hémorragie majeure par rapport à la warfarine, mais un risque plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales.

Les AOD apportent un certain confort aux patients qui n'ont plus à réaliser une prise de sang régulièrement, ni à se soucier de leur INR ni à adapter la posologie de leur traitement. En terme de coût pour la société, malgré l'absence de surveillance biologique, les AOD sont plus chers. En effet le coût moyen d'un traitement par AOD est évalué à environ 75 euros alors que celui par AVK comprenant le médicament et la surveillance biologique est de 15 euros.

En pratique, c'est bien souvent le médecin urgentiste qui est en 1<sup>ère</sup> ligne lorsque se produit une complication d'un traitement, notamment une complication d'ordre hémorragique. Il est beaucoup plus simple et rassurant lorsqu'une recommandation avec conduite à tenir existe et que cette dernière est validée par les sociétés savantes.

Or, pour les AOD, hormis les recommandations du GIHP, somme toutes les seules validées pour le moment, il n'est pas aisé de prendre en charge les complications hémorragiques sous ces nouvelles molécules. Ainsi tant que les antidotes ne seront pas sur le marché avec une efficacité similaire à celle de la réversion des AVK, il paraît difficile de penser que ces nouvelles molécules puissent devenir le premier anticoagulant sur le marché.

Il aurait été plus simple et raisonnable d'attendre le développement d'un antidote avant de mettre sur le marché ces molécules.

De plus ici, nous avons abordé uniquement les complications hémorragiques mais se posent également le problème de la conduite à tenir avec le traitement par AOD lors de la nécessité d'une intervention chirurgicale en urgence.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. (ANSM). Les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance. [En ligne] Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/(offset)/0) (consulté en décembre 2014)
2. Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A. et al.  
Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study.  
*Journal of the American Medical Association*, 2001, 285(18), 2370-2375.
3. Les matinées avec la Presse. Le rendez-vous presse de l'Afssaps 25 septembre 2008 Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. [En ligne] Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf> (consulté en décembre 2014)
4. Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins (ENEIS). REES. Études et Résultats n° 398, mai 2005 et Série Étude et Recherche n° 110, septembre 011
5. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. (ANSM). Bon usage des médicaments antivitamine K. [En ligne] Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf) (consulté en décembre 2014)
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par antivitamine K. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport\\_inr\\_2009-02-11\\_11-34-20\\_386.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/rapport_inr_2009-02-11_11-34-20_386.pdf) (consulté en décembre 2014)
7. VIDAL. Vitamine K1 Roche. [En ligne] Disponible sur : [http://www.vidal.fr/Medicament/vitamine\\_k1\\_roche-17774prescription\\_delivrance\\_prise\\_en\\_charge.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/vitamine_k1_roche-17774prescription_delivrance_prise_en_charge.htm) (consulté en mars 2015)
8. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. (ANSM). Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) – Communiqué. [En ligne] Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Point-sur-l-utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux-Pradaxa-dabigatran-Xarelto-rivaroxaban-et-Eliquis-apixaban-Communique> (consulté en décembre 2014)
9. Daiichi Sankyo's Once-Daily LIXIANA® (edoxaban) Approved in the EU for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrent DVT and PE, 25 juin 2015.
10. Badal, M., Aryal, M. R., Mege, J. et al.  
Evaluation of Trends of Inpatient Hospitalisation for Significant Haemorrhage in Patients Anticoagulated for Atrial Fibrillation before and after the Release of Novel Anticoagulants.  
*Heart, lung & circulation*, 2015, 24(1), 94-97.

11. Stöllberger, C., & Finsterer, J.  
Reservations against new oral anticoagulants after stroke and cerebral bleeding.  
*Journal of the neurological sciences*, 2013, 330(1), 16-17.
12. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al.  
Idarucizumab for dabigatran reversal.  
*New England Journal of Medicine*, 2015 (publié en ligne le 22 juin 2015).
13. Crowther, M., & Crowther, M. A.  
Antidotes for Novel Oral Anticoagulants Current Status and Future Potential.  
*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35, 1736-1745
14. Haute Autorité de Santé (HAS). Surdosage en AVK, situations à risque et accidents hémorragiques – Recommandations. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-desaccidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-desaccidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier) (consulté en décembre 2014)
15. Altman, R., & Gonzalez, C. D.  
Simple and rapid assay for effect of the new oral anticoagulant (NOAC) rivaroxaban: preliminary results support further tests with all NOACs.  
*Thrombosis Journal*, 2014, 12(7).
16. Godier, A., Gouin-Thibault, I., Rosencher, N. et al.  
Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. [En ligne] Disponible sur : [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion\\_perioperatoire\\_des\\_anticoagulants\\_oraux\\_directs.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Gestion_perioperatoire_des_anticoagulants_oraux_directs.pdf) (consulté en juin 2015)
17. Khadzhynov, D., Wagner, F., Formella, S. et al.  
Effective elimination of dabigatran by haemodialysis.  
*Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 109(4), 596-605.
18. Wang, X., Mondal, S., Wang, J. et al.  
Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects.  
*American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2014, 14(2), 147-154.
19. Siegal, D. M., & Cuker, A.  
Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding.  
*Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2013, 35(3), 391-398.
20. Levi, M. M., Eerenberg, E., Lowenberg, E., et al.  
Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelet agents: risk factors and management.  
*Netherlands Journal of Medicine*, 2010, 68(2), 68-76.
21. Siegal, D. M., & Crowther, M. A.  
Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants.  
*European heart journal*, 2013, 34(7), 489-498.

22. Siegal, D. M., Garcia, D. A., & Crowther, M. A.  
How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding.  
*Blood*, 2014, 123(8), 1152-1158.
23. Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., et al.  
European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.  
*Europace*, 2013, 15(5), 625-651.
24. Majeed, A., & Schulman, S.  
Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants.  
*Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2013, 26(2), 191-202.
25. Liew, A., Eikelboom, J. W., O'Donnell, M. et al.  
Assessment of anticoagulation intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants.  
*Canadian Journal of Cardiology*, 2013, 29(7), S34-S44.
26. Kazmi, R. S., & Lwaleed, B. A.  
New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications.  
*British journal of clinical pharmacology*, 2011, 72(4), 593-603.
27. Siegal, D. M.  
Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents.  
*Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2015, 39(3), 395-402.
28. Baumann Kreuziger, L. M., Keenan, J. C., Morton, C. T. et al.  
Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates.  
*BioMed research international*, 2014 (publié en ligne le 20 juillet 2014).
29. Eerenberg, E. S., Kamphuisen, P. W., Sijpkens, M.K. et al.  
Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects.  
*Circulation*, 2011, 124(14), 1573-1579.
30. Caldeira, D., Barra, M., Pinto, F. J., et al.  
Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis.  
*Journal of neurology*, 2014, 262(3), 516-522.
31. HAS. Guide de parcours de soins. Fibrillation atriale. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide\\_pds\\_fibrillation\\_atriale\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf) (consulté en mai 2015)
32. Deedwania, P. C., & Lardizabal, J. A.  
Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review.  
*The American journal of medicine*, 2010, 123(3), 198-204.

33. Wang, T. J., Massaro, J. M., Levy, D. et al.  
A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study.  
*Journal of the American Medical Association*, 2003, 290(8), 1049-1056.
34. Aguilar, M. I., & Hart, R.  
Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks.  
*Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 20(3).
35. Go, A. S., Hylek, E. M., Chang, Y. et al.  
Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice?  
*Journal of the American Medical Association*, 2003, 290(20), 2685-2692.
36. Gladstone, D. J., Bui, E., Fang, J. et al.  
Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated.  
*Stroke*, 2009, 40(1), 235-240.
37. P. Nardo, D. Shah, H. Burri et al.  
Fibrillation auriculaire. [En ligne] Disponible sur : [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine\\_de\\_premier\\_recours/documents/infos\\_soignants/fibrillation\\_auriculaire\\_arce\\_2013.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/fibrillation_auriculaire_arce_2013.pdf) (Consulté en mai 2015)
38. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. et al.  
Guidelines for the management of atrial fibrillation.  
*European heart journal*, 2010, 31(19), 2369-429.
39. Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J. et al.  
Outcome parameters for trials in atrial fibrillation.  
*Europace*, 2007, 28(22), 2803-17.
40. Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J. et al.  
A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study.  
*The American journal of medicine*, 2002, 113(5), 359-364.
41. Hylek, E. M., Go, A. S., Chang, Y. et al.  
Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation.  
*New England Journal of Medicine*, 2003, 349(11), 1019-1026.
42. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group.  
Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation.  
*Stroke*, 2008, 39(6), 1901-10.
43. Cardiologie francophone. Score de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.  
[En ligne] Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/scores/score-CHA2DS2-VASc%20.pdf> (consulté en mai 2015)

44. Kooiman, J., Van Hagen, N., del Sol, A. I. et al.  
The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment.  
*Public Library of Science one*. 2015, 10(4).
45. Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R. et al.  
A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.  
*Chest Journal*, 2010, 138(5), 1093-1100.
46. Gage, B. F., Yan, Y., Milligan, P. E. et al.  
Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF).  
*American heart journal*, 2006, 151(3), 713-719.
47. Singer, D. E., Chang, Y., Borowsky, L. H. et al.  
A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score.  
*Journal of the American Heart Association*, 2013, 2(3).
48. Apostolakis, S., Lane, D. A., Guo, Y. et al.  
Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation) Study.  
*Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60(9), 861-867.
49. Hart, R. G., Benavente, O., McBride, R. et al.  
Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.  
*Annals of internal medicine*, 1999, 131(7), 492-501.
50. Singer, D. E., Chang, Y., Fang, M. C. et al  
The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation.  
*Annals of internal medicine*, 2009, 151(5), 297-305.
51. Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I.  
Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.  
*Annals of internal medicine*, 2007, 146(12), 857-867.
52. Vogel, T., Coriol, V., Kaltenbach, G. et al.  
Prospective study of oral anticoagulation control in 110 very elderly hospitalized patients and of risk factors for poor control.  
*Presse médicale*, 2008, 37(12), 1723-1730.
53. Vogel T., Geny B., Kaltenbach G. et al  
Anticoagulation de la fibrillation atriale par les nouveaux anticoagulants chez la personne âgée : les limites de « l'Evidence-Based Medicine ».  
*Médecine thérapeutique*. 2014, 20(1), 3-14

54. Bouvenot G., Bounhoure J-P., Montastruc J-L. et al.  
Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD). [En ligne] Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/06/aod2805.pdf> (consulté en janvier 2015)
55. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G et al.  
Anticoagulation in atrial fibrillation in the elderly: the geriatrician point of view with a focus on the direct oral anticoagulants.  
*Revue de Médecine Interne*. 2015, 36(1), 22-30
56. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S. et al.  
Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.  
*New England Journal of Medicine*, 2009, 361(12), 1139-1151.
57. Desai, J., Granger, C. B., Weitz, J. I. et al.  
Novel oral anticoagulants in gastroenterology practice.  
*Gastrointestinal endoscopy*, 2013, 78(2), 227-239.
58. Uchino, K., & Hernandez, A. V.  
Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials.  
*Archives of internal medicine*, 2012, 172(5), 397-402.
59. HAS. Commission de la transparence. Pradaxa. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa\\_15022012\\_avis\\_ct10749.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/pradaxa_15022012_avis_ct10749.pdf) (consulté en février 2015)
60. Harper, P., Young, L., & Merriman, E.  
Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly.  
*New England Journal of Medicine*, 2012, 366(9), 864-866.
61. HAS. Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®)  
[En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf) (consulté en mars 2015)
62. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J. et al  
Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation.  
*New England Journal of Medicine*, 2011, 365(10), 883-891.
63. HAS. Commission de la transparence. Xarelto. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto\\_avc\\_14032012\\_avis\\_ct11771.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf) (consulté en février 2015)
64. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. et al  
Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.  
*New England Journal of Medicine*, 2011, 365(11), 981-992.
65. HAS. Commission de la transparence. Eliquis. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671\\_ELQUIS\\_EI\\_AVC\\_Avis%20CT12670\\_CT12671.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELQUIS_EI_AVC_Avis%20CT12670_CT12671.pdf) (consulté en février 2015)

66. HAS. Point sur les nouveaux anticoagulants oraux. [En ligne] Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1700943/fr/point-sur-l'utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux?xtmc=&xtcr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1700943/fr/point-sur-l'utilisation-des-nouveaux-anticoagulants-oraux?xtmc=&xtcr=2) (consulté en mai 2015)
67. HAS. Actes et prestations – Affection de longue durée. Fibrillation atriale. [En ligne] Disponible sur : [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste\\_ald\\_5\\_fibrillation\\_auriculaire.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_ald_5_fibrillation_auriculaire.pdf) (consulté en avril 2015)
68. Cardiologie francophone. Prise en charge de la fibrillation auriculaire : recommandations ESC 2010 et 2012. [En ligne] Disponible sur : <http://www.cardiologie-francophone.com/PDF/recommandations/recommandations-2012-ESC-FA.pdf>
69. Poli, D., Antonucci, E., Testa, S. et al.  
Bleeding risk in very old patients on Vitamin K antagonist treatment results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation.  
*Circulation*, 2011, 124(7), 824-829.
70. Pancholy, S. B., Sharma, P. S., Pancholy, D. S. et al.  
Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants.  
*American journal of cardiology*, 2014, 113(3), 485-490.
71. Veeger, N. J., Piersma-Wichers, M., Meijer, K. et al.  
Minor bleeds alert for subsequent major bleeding in patients using vitamin K antagonists.  
*British journal of haematology*, 2011, 153(4), 508-514.
72. Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R. et al  
2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.  
*European heart journal*, 2012, 33(21), 2719-2747.
73. Diallo I., Mallaret C., Jourdan S. et al.  
New oral anticoagulants and digestive hemorrhages.  
*Presse Médicale*. 2014, 43(1), 85-7.
74. Reynolds, M. W., Fahrbach, K., Hauch, O. et al.  
Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis.  
*CHEST Journal*, 2004, 126(6), 1938-1945.
75. Serghini, I., Aissaoui, Y., Quamouss, Y. et al.  
Accidents to AVK: a retrospective study of 30 cases.  
*Pan African medical journal*, 2011, 11, 24.
76. Holster, I. L., Valkhoff, V. E., Kuipers, E. J. et al.  
New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis.  
*Gastroenterology*, 2013, 145(1), 105-112.

77. Holster, I. L., Hunfeld, N. G., Kuipers, E. J. et al.  
On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage.  
*Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 2013, 22, 229-231.
78. Clemens, A., Strack, A., Noack, H. et al.  
Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions ?  
*Annals of medicine*, 2014, 46(8), 672-678.
79. Connolly, B. J., Pearce, L. A., & Hart, R. G.  
Vitamin K Antagonists and Risk of Subdural Hematoma Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials.  
*Stroke*, 2014, 45(6), 1672-1678.
80. Flibotte, J. J., Hagan, N., O'donnell, J. et al.  
Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage.  
*Neurology*, 2004, 63(6), 1059-1064.
81. Steiner, T., Rosand, J., & Diringer, M.  
Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy current practices and unresolved questions.  
*Stroke*, 2006, 37(1), 256-262.
82. Kasliwal, M. K., Panos, N. G., Munoz, L. F. et al.  
Outcome following intracranial hemorrhage associated with novel oral anticoagulants.  
*Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(1), 212-215.
83. Lo, J. C. Y., & Gerona, R. R.  
A Case of Rivaroxaban Associated Intracranial Hemorrhage.  
*Western Journal of Emergency Medicine*, 2014, 15(4), 375.
84. Alonso, A., Bengtson, L. G., MacLehose, R. F. et al.  
Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin.  
*Stroke*, 2014, 45(8), 2286-2291.
85. Simonsen, C. Z., Steiner, T., Tietze, A. et al.  
Dabigatran-related intracerebral hemorrhage resulting in hematoma expansion.  
*Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2014, 23(2), 133-134.
86. Hagii, J., Tomita, H., Metoki, N. et al.  
Characteristics of Intracerebral Hemorrhage During Rivaroxaban Treatment Comparison With Those During Warfarin.  
*Stroke*, 2014, 45(9), 2805-2807.
87. Flato, U. A. P., Rheder, P. S., Guimarães, H. P. et al.  
Spine subdural hematoma: a rare complication associated with vitamin K antagonist (VKA).  
*Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2009, 92(1), 1-3.
88. Vanassche, T., Hirsh, J., Eikelboom, J. W., & Ginsberg, J. S.  
Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials.  
*Thrombosis and Haemostasis*, 2014, 112(5), 918-923.

89. Gras-Champel, V., Brenet-Dufour, V., Moragny, J. et al.  
Quantification of the part allocated to the preventability of vitamin K antagonists therapy bleeding events.  
*Thérapie*, 2009, 65(3), 261-268.
90. Olivier, P., Caron, J., Haramburu, F. et al.  
[Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale].  
*Thérapie*, 2004, 60(1), 39-45.
91. Manatsathit, W., Al-hamid, H., Leelasinjaroen, P. et al.  
Management of gastrointestinal bleeding in patients anticoagulated with dabigatran compared with warfarin: a retrospective, comparative case review.  
*Cardiovascular diagnosis and therapy*, 2014, 4(3), 224.
92. Pernod, G., Albaladejo, P., Godier, A. et al.  
Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP)–March 2013.  
*Archives of cardiovascular diseases*, 2013, 106(6), 382-393.
93. Kumar, R., Smith, R. E., & Henry, B. L.  
A Review of and Recommendations for the Management of Patients With Life-Threatening Dabigatran-Associated Hemorrhage A Single-Center University Hospital Experience.  
*Journal of intensive care medicine*, 2014 (publié en ligne le 25 mars 2014).
94. Marlu, R., Hodaj, E., Paris, A. et al.  
Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban.  
*Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 108(2), 217-224.
95. Healey, J. S., Eikelboom, J., Douketis, J. et al.  
Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial.  
*Circulation*, 2012, 126(3), 343-8.
96. Appelboom, R., & Thomas, E. O.  
The headache over warfarin in British neurosurgical intensive care units: a national survey of current practice.  
*Intensive care medicine*, 2007, 33(11), 1946-1953.
97. Dehours, E., Bounes, V., Marsollier, N. et al.  
Surdosage en AVK: évaluation de la mise en application des recommandations aux urgences.  
*Journal Européen des Urgences*, 2009, 22, 65.
98. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E. et al.  
Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials.  
*Lancet*, 2014, 383(9921), 955-962.

99. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Étude “en vie réelle” du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) [En ligne] Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/content/download/64713/828917/version/3/file /NACORA\\_CNAMTS\\_juillet2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/64713/828917/version/3/file /NACORA_CNAMTS_juillet2014.pdf) (consulté en mai 2015)
100. Navgren, M., Forsblad, J., & Wieloch, M.  
Bleeding complications related to warfarin treatment: a descriptive register study from the anticoagulation clinic at Helsingborg Hospital.  
*Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2014, 38(1), 98-104.
101. Gómez-Outes, A., Terleira-Fernández, A. I., Calvo-Rojas, G. et al.  
Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of subgroups.  
*Thrombosis*, 2013 (publié en ligne le 22 décembre 2013).
102. Kakkos, S. K., Kirkilesis, G. I., & Tsolakis, I. A.  
Editor's Choice-Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials.  
*European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2014, 48(5), 565-575.
103. Miller, C. S., Grandi, S. M., Shimony, A. et al.  
Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation.  
*American journal of cardiology*, 2012, 110(3), 453-460.
104. Bloom, B. J., Filion, K. B., Atallah, R. et al.  
Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran.  
*American journal of cardiology*, 2014, 113(6), 1066-1074.
105. Ezekowitz, M. D., Wallentin, L., Connolly, S. J. et al.  
Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and-experienced cohorts with atrial fibrillation.  
*Circulation*, 2010, 122(22), 2246-2253.
106. Vilchez, J. A., Gallego, P., & Lip, G. Y.  
Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective.  
*Therapeutic advances in drug safety*, 2013, 5(1), 8-20.
107. Graham, D. J., Reichman, M. E., Wernecke, M. et al.  
Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for non-valvular atrial fibrillation.  
*Circulation*, 2014, 131(2), 157-64.
108. Larsen, T. B., Rasmussen, L. H., Skjøth, F. et al.  
Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study.  
*Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61(22), 2264-2273.



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

### INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont récemment arrivés sur le marché dans plusieurs indications dont la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, venant ainsi concurrencer les AVK. Comme tout médicament anticoagulant, le principal effet indésirable et redouté est la complication hémorragique.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la gravité des accidents hémorragiques dans le groupe AOD comparativement au groupe AVK.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une hémorragie grave.

### PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle et descriptive, menée au sein du service des urgences de Bel Air du CHR Metz-Thionville du 1er septembre 2013 au 31 Août 2014. Les critères d'inclusion étaient les suivants : sujet adulte de plus de 18 ans, atteint de FA non valvulaire, sous traitement anticoagulant oral et présentant un événement hémorragique en cours. Les tests utilisés étaient : test exact de Fisher et test de student. Le seuil de significativité  $p$  était à 0,0014 (correction de Bonferroni).

### RÉSULTATS

111 patients ont été inclus dont 40 sous AOD et 71 sous AVK. Il y avait plus d'hémorragies digestives dans le groupe AOD que dans le groupe AVK (35% vs 20%,  $p=0.08$ ) et autant d'hémorragies intracrâniennes dans les deux groupes (17% vs 18%,  $p=1$ ). Le taux d'hémorragies graves dans chaque groupe était similaire, 42 et 42.5% dans le groupe AVK et AOD respectivement. Les recommandations de l'HAS pour les AVK et du GIHP pour les AOD dans la prise en charge des hémorragies étaient très bien suivies pour les hémorragies non graves (AOD 100% vs AVK 88%,  $p=0.15$ ), inversement, elles étaient mal suivies pour les hémorragies graves (AOD 12% vs AVK 37%,  $p=0.04$ ). Le taux de mortalité était de 8% dans le groupe AOD et de 14% dans le groupe AVK. Les patients décédés faisaient tous partis du sous-groupe des patients avec hémorragies graves.

### CONCLUSION

Les AOD offrent plus d'avantages que les AVK, notamment une action rapide, une demi-vie plus courte, moins d'interactions médicamenteuses et l'absence de nécessité d'une surveillance biologique de routine mais ils ont un inconvénient majeur : l'absence d'antidote, ce qui pose problème lors d'événements hémorragiques majeurs.

---

### TITRE EN ANGLAIS

Observational and descriptive study of bleeding complications with oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation to the emergency department Bel Air in CHR Metz-Thionville between September 2013 and September 2014.

---

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2015

---

### MOTS CLEFS :

AVK, AOD, Fibrillation auriculaire, HAS-BLED, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, complications hémorragiques, hémorragies graves, réversion, PPSB, transfusion.

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

### UNIVERSITÉ DE LORRAINE

#### Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---