



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE-LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation de la morbi-mortalité des accidents hémorragiques sous
anticoagulants oraux**

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 20 octobre à 16 heures

Au Pôle Formation

Par Alexandra LEPEVE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Nicolas LAMBLIN PU-PH

Monsieur le Docteur Jean-Marie RENARD MCU-PH

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Marie BULTEAU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract	3
Introduction.....	5
Matériels et méthodes	8
1. Méthode de recueil de données	8
2. Critères d'inclusion	10
3. Critères d'exclusion	10
4. Données recueillies	11
5. Méthode statistique	12
Résultats.....	14
1. Recueil de données	14
2. Comparabilité des échantillons.....	16
3. Localisation des hémorragies retrouvée.....	17
4. Critère de jugement principal : mortalité.....	18
5. Objectifs secondaires : morbidité des accidents hémorragiques	19
Discussion.....	22

Conclusion	36
Références bibliographiques	37
Annexes	41

RESUME

Introduction : L'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport aux anticoagulants de référence que sont les Anti Vitamine K (AVK) a laissé perplexe de nombreux acteurs de la prise en charge des accidents hémorragiques de part l'absence d'antidote et l'absence de dosages spécifiques dans la pratique courante.

Objectif : Comparer la morbi-mortalité des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux (Anti Vitamine K (AVK) versus Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Méthode : Etude rétrospective analytique de cohorte du 1^{er} août 2011 au 31 Juillet 2015 incluant tous les patients majeurs ayant subi un accident hémorragique sous AOD ou AVK quelque soit la localisation ou la gravité, admis aux urgences de Boulogne Sur Mer

Résultats : Parmi les 192 patients inclus, 31 étaient sous AOD et 161 étaient sous AVK. Les populations étaient comparables sur l'âge et le sexe. Il n'y avait pas de différence significative entre la mortalité des hémorragies sous AVK par rapport aux hémorragies sous AOD OR 1,85 (IC95% [0,40 ; 17,28]) p=0,54. Il n'y avait également pas de différence retrouvée sur les critères de morbidité étudiés (le coût, la durée de séjour, le taux d'hémoglobine à l'admission aux urgences, la nécessité d'un examen invasif, d'une chirurgie ou d'une transfusion au décours)

Conclusion : Ces résultats ne montrent pas de différence significative de morbi-mortalité entre les hémorragies sous AVK et celles sous AOD. Elle est

cependant limitée en raison des faibles effectifs. Une étude prospective multicentrique avec en plus l'arrivée des antidotes des AOD serait intéressante à réaliser de part l'ampleur de la population sous anticoagulants et des risques hémorragiques associés.

ABSTRACT

Purpose : The arrival on the market of direct oral anticoagulants (DOA) compared to the historical anticoagulants which are the Vitamin K antagonists (VKA) has puzzled many physicians in the management of bleeding due to the lack of an efficient antidote and the absence of specific assays in current practice

Objectives : To compare mortality and morbidity of bleeding under oral anticoagulants (Vitamin K antagonists (VKA) versus Oral Anticoagulants Direct (DOA))

Methods : This analytical retrospective cohort study from the first of August 2011 to the end of July 2015 included all adult patients admitted to the Emergency department of Boulogne-sur-Mer hospital who presented a hemorrhagic accident under DOA or VKA regardless the location or the severity of this hemorrhage

Results : Among the 192 patients included, 31 were under DOA and 161 were under VKA. Both groups were comparable for age and sex. There was no significant difference in mortality between the two groups OR 1.85 (95% CI [0.40, 17.28]) $p = 0.54$. There were also no significant differences regarding the different morbidity factors (hospital charges, cost stays, hemoglobin levels on admission to the emergency, need to invasive examination, surgery or to blood transfusion)

Conclusion : These results show no significant difference in morbidity or in mortality among victims of hemorrhagic accidents under VKA versus DOA. The main limitation of this study is the low number of included patients. A prospective and

multicenter study on a larger scale especially would be interesting with the arrival of new DOA antidotes and the large number of patients under anticoagulant treatment.

INTRODUCTION

L'utilisation des traitements anticoagulants est indispensable dans la prise en charge des maladies thromboemboliques (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et dans les cardiopathies emboligènes (fibrillation atriale, valvulopathie et certaines cardiomyopathies).

Depuis les années 1960, le traitement par Anti Vitamine K (AVK) était l'unique possibilité thérapeutique avec leurs inconvénients propres: délai d'action long, marge thérapeutique étroite, besoin de surveillance biologique régulière, variabilité intra et interindividuelle, adaptation des doses, nombreuses interactions médicamenteuses (plus de 70 répertoriées dans le guide de l'ANSM (1)) et alimentaires.

Devant ces nombreuses problématiques, une alternative est arrivée ces dernières années sur le marché: les Anticoagulants Oraux Directs (AOD). Il existe 2 types de molécules : les inhibiteurs directs de la thrombine, dont la dénomination commune se termine par « -gatran » (1 seul pour l'instant : le dabigatran ou Pradaxa®) et les inhibiteurs directs du facteur X activé, avec une dénomination commune terminée par « -xaban » (le rivaroxaban ou Xarelto®, l'apixaban ou Eliquis® et prochainement l'edoxaban ou Lixiana® et le betrixaban)

Les AOD sont donc des molécules qui vont agir de façon directe et sélective sur un seul et unique facteur de la coagulation contrairement aux AVK qui inhibent 4 facteurs de coagulation de façon indirecte et proposent donc une action pharmacologique prévisible, rapide et plus stable.

L'usage des anticoagulants en France est considéré comme la première

cause d'accident iatrogène en 2013 et est responsable de 12 à 13 % des hospitalisations pour effet indésirable soit environ 17 000 hospitalisations et 5 000 décès d'origine hémorragique par an (1)

Avec leurs mécanismes d'action plus direct et rapide sur la coagulation ainsi qu'une pharmacologie plus prédictible sans besoin de contrôle sur la coagulation, les AOD suscite donc l'espoir d'avoir une diminution du nombre des accidents hémorragiques.

En 2008, les AOD ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) concernant la prévention des maladies thromboemboliques veineuses dans les suites d'une chirurgie orthopédique.

En 2011, les AOD ont également obtenu leur AMM concernant la prévention des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et embolies systémiques chez les patients atteints de Fibrillation Auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un score de CHA2DS2-VASC ≥ 1 (cf annexe 1). De part ces 2 indications, la prescription des AOD a explosé.

En 2013, l'ANSM (1) compte 313 millions de doses définies journalières en AVK délivrées contre 117 millions de doses journalières délivrées en AOD et leur prescription ne cesse de croître. La population française exposée aux anticoagulants était estimée à 1,5 million de personnes d'âge moyen de 72,5 ans. Près de la moitié des patients débutant un traitement anticoagulant s'est vu prescrire des AOD, ce qui représente au total, environ 265 000 patients traités et les AOD représentaient 30% des anticoagulants utilisés (2)

En effet leurs principaux avantages : l'absence d'adaptation posologique, l'absence de surveillance biologique de routine, la prise orale, et les interactions

alimentaires peu nombreuses, la variabilité interindividuelle d'effet moindre nous laissent présager à une multiplication des prescriptions dans les années à venir.

Cependant ils présentent certains désavantages : une adaptation de la posologie est à effectuer chez la personne âgée (≥ 75 ans) ou chez le patient à fonction rénale altérée ou de petit poids (≥ 40 kg) , moins de recul d'utilisation et méconnaissance des effets indésirables à long terme, un coût journalier de traitement d'environ 30 fois plus élevé que celui des AVK, une difficulté à évaluer le niveau d'anticoagulation et enfin des interactions avec certains médicaments :
Vérapamil, Amiodarone, Quinidine en particulier

Selon les données des principaux essais cliniques de non infériorité de phase III ayant conduit à la mise sur le marché de ces médicaments (RE-COVER (3) et RELY(4) pour le Dabigatran, ROCKET-AF (5) pour le Rivaroxaban et ARISTOLE (6) pour l'Apixaban), les AOD ne sont pas inférieurs en terme d'efficacité thérapeutique par rapport aux AVK sachant que l'on ne dispose pas, dans certains centres, d'antidote, de dosage ou de test de coagulation spécifique en pratique de routine. D'après les derniers rapports de pharmacovigilance tels que les rapports NACORA-BR (7) et NACORA-SWITCH (8) voulant éclaircir le rapport bénéfice/risque des AOD versus AVK en vie réelle, le risque hémorragique du traitement au long cours reste peu connu.

L'objectif principal de notre étude va être de comparer la morbi-mortalité des accidents hémorragiques sous AVK à celle des accidents hémorragiques sous AOD chez les patients admis aux Urgences du Centre hospitalier de Boulogne-sur-Mer du 01 août 2011 au 31 juillet 2015.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique rétrospective monocentrique de cohortes portant sur tous les accidents hémorragiques sous anticoagulant pris en charge aux urgences de Boulogne-sur-Mer du 1^{er} aout 2011 (date de l'AMM du dabigatran dans la prévention thromboembolique chez les patients atteint de Fibrillation Atriale Non Valvulaire (FANV)) au 31 juillet 2015

1. Méthode de recueil de données

Dans un premier temps, nous avons entré les codages selon la classification CIM 10 correspondant à des diagnostics d'hémorragie tout organe confondu (cf annexe 3) du 1^{er} aout 2011 au 31 Juillet 2015.

Nous n'avons retenu que les patients admis pour hémorragies avec prise d'AOD ou d'AVK. En cas de doute sur la présence ou non d'AVK ou d'AOD lors de l'hémorragie par manque d'information dans les courriers de sortie (le dossier des urgences n'étant pas informatisé), les dossiers médicaux ont été extrait des archives médicales.

Le recueil des données de chaque cas était basé sur l'analyse des dossiers hospitaliers, sur les comptes rendus d'hospitalisation des patients admis dans un service après leur passage aux urgences, et ceci grâce aux données des hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations

(PMSI) et à la recherche par code CIM-10.

Ces données ont été recueillies après déclaration auprès du représentant local de l'établissement de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Le critère de jugement principal de notre étude a été la comparaison de la mortalité durant le séjour à l'hôpital au décours de l'épisode hémorragique entre les patients ayant subi un accident hémorragique sous AVK par rapport à ceux sous AOD en comparant nos populations sur l'âge, le sexe, le type d'hémorragies par catégories (intracrânienne, digestif, ORL, urologique, bronchique et autres (cutanée, musculaire) et par gravité : majeures (intracrânienne, digestive, bronchique) versus mineures (ORL, urologique et autres)

Le critère de jugement secondaire a été basé sur la morbidité associée à l'accident hémorragique selon les critères suivants :

- la gravité de l'accident hémorragique : majeure ou mineure
- la nécessité ou non d'une ou plusieurs transfusions
- le taux d'hémoglobine à l'admission dans le service des urgences
- la durée d'hospitalisation en jours
- le coût d'hospitalisation en fonction du Groupe Homogène de Malades (GHM) dans lequel le patient a été placé
- la présence d'une chirurgie au décours de l'accident
- la nécessité de réalisation d'un examen invasif (endoscopie digestive ou bronchique)

2. Critères d'inclusion

-âge \geq 18 ans

-traités par des anticoagulants oraux : AVK ou AOD quelle que soit la durée, la posologie et les indications du traitement

- admis aux urgences de Boulogne-sur-Mer du 1^{er} août 2011 au 31 juillet 2015

-ayant présenté un accident hémorragique qu'il soit mineur ou majeur.

L'accident hémorragique majeur a été défini par une hémorragie intracrânienne une hémorragie digestive ou une hémoptysie de part la gravité de celles ci.

L'accident hémorragique mineur a été une hémorragie d'origine ORL quelle soit buccale ou un épistaxis, l'hématurie et une autre localisation (cutanée, musculaire)

3. Critères d'exclusion

- Dossiers perdus

- Doute sur la présence d'un traitement par AOD ou AVK au moment de l'épisode hémorragique (exemple : si doute avec switch par héparine ou fondaparinux ou simplement doute sur un éventuel arrêt du traitement non mentionné dans les courriers de sorties d'hospitalisation (bilan biologique normal et vérification sur dossier des urgences sorti des archives (traitement anticoagulant non mentionné à l'entrée du service))

4. Données recueillies

- Type de données recueillies
 - sexe
 - âge
 - type d'anticoagulant oral : AVK ou AOD
 - indication (Fibrillation auriculaire (FA), Thrombose Veineuse Profonde (TVP) et Embolie Pulmonaire (EP), Valvulopathie qu'elle soit mécanique ou biologique)
 - type d'hémorragie : digestive (hématémèse, méléna, rectorragies, hémorroïdes), cérébrale (AVC hémorragique, hémorragie méningée, hématome intracrânien traumatique ou spontané), ORL (épistaxis, gingivorragie, otorragie), urinaire (hématuries) cutanée (type saignement après exérèse d'un carcinome baso cellulaire) musculaire (exemple : hématome spontanée du psoas)
 - prise concomitante d'un anti agrégant plaquettaire ou non
 - fonction rénale (créatinémie avec calcul du MDRD)
 - taux d'hémoglobine, de plaquettes
 - TP et TCA, INR
 - Décès au décours de l'accident c'est à dire au cours du passage aux urgences ou durant l'hospitalisation ayant été motivé par l'accident hémorragique
 - durée d'hospitalisation en jours
 - coût de l'hospitalisation selon le GHM
 - nécessité d'une prise en charge par transfusion

Des données manquantes nous semblant importantes n'ont pas pu être relevées, par le manque de données dans les lettres de sorties ou les dossiers des urgences ressortis :

- calcul du score HAS BLED (cf Annexe 1) car le critère labilité de l'INR et prise chronique d'alcool n'étaient que très rarement renseignés rendant non pertinent par manque de données les résultats que nous pourrions en conclure.

- Facteurs favorisant le saignement (néoplasie active, alcoolisme chronique, chirurgie récente, traumatisme, dénutrition, Switch d'anticoagulation, trouble de la coagulation)

5. Méthode statistique

Concernant les analyses univariées, les variables binomiales et qualitatives telles que le sexe (masculin/féminin), le type d'anticoagulant (AOD/AVK), la catégorie de l'hémorragie (majeure/mineure), la mortalité au décours (oui/non), la présence d'antiagrégants plaquettaires associées (oui/non), la nécessité d'une ou plusieurs transfusions durant l'hospitalisation (oui/non), la présence ou non de technique de réversion (oui/non), la nécessité d'une chirurgie au décours (oui/non) et enfin la réalisation d'un examen invasif ou décours (oui/non) pour le calcul de l'intervalle de confiance à 95% a été réalisé à l'aide de la loi binomiale

Les variables quantitatives continues telles que l'âge, la durée d'hospitalisation, le coût du séjour ont été analysé grâce au théorème central limite.

Pour les analyses bivariées : le test de Student a été utilisé pour comparer une variable qualitative d'une variable quantitative (telle que l'âge en fonction du type d'anticoagulant) , le test de Fischer (en cas de faible effectif) et du Chi 2 pour 2 variables qualitatives (type sexe en fonction de l'AOD

RESULTATS

1. Recueil de données

Grâce au codage CIM 10 sur le critère hémorragie, nous avons analysé 2224 dossiers de patients ayant subi une hémorragie à Boulogne-sur-Mer sur la période du 1 août 2011 au 31 juillet 2015.

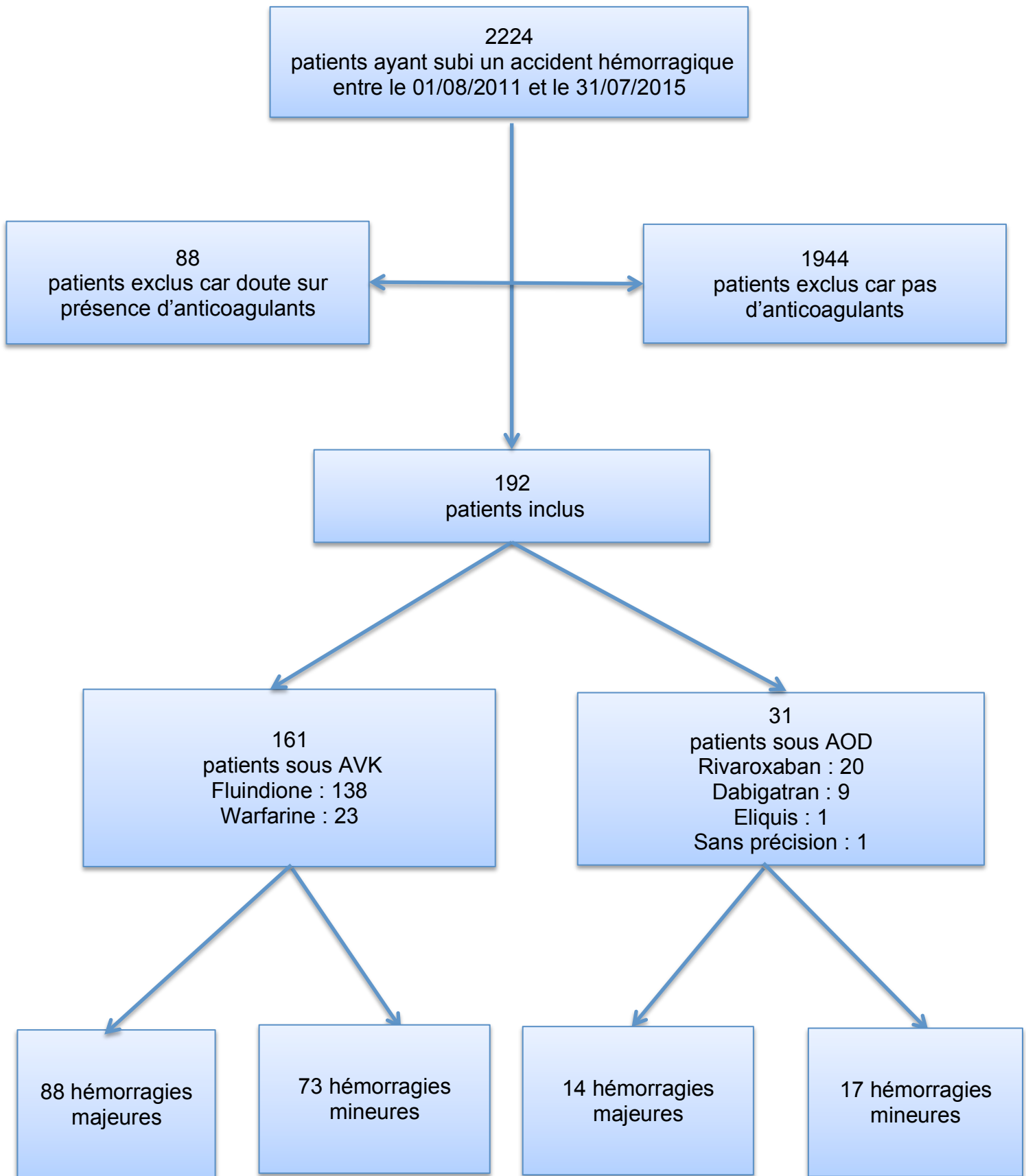
Parmi ces 2224 dossiers, 69 dossiers papiers extraits des archives ont dû être analysé par manque d'informations dans les dossiers informatiques.

1944 événements ont été d'emblée exclus par l'absence de traitement par AOD ou AVK au moment de l'épisode.

Des doutes persistaient quant à leur présence dans 88 cas. Nous les avons donc exclus de notre étude.

Ainsi nous avons inclus dans notre étude 192 patients au total dont 161 patients sous AVK et 31 patients sous AOD (soit 16% de notre population incluse) avec certitude au moment de leur accident hémorragique.

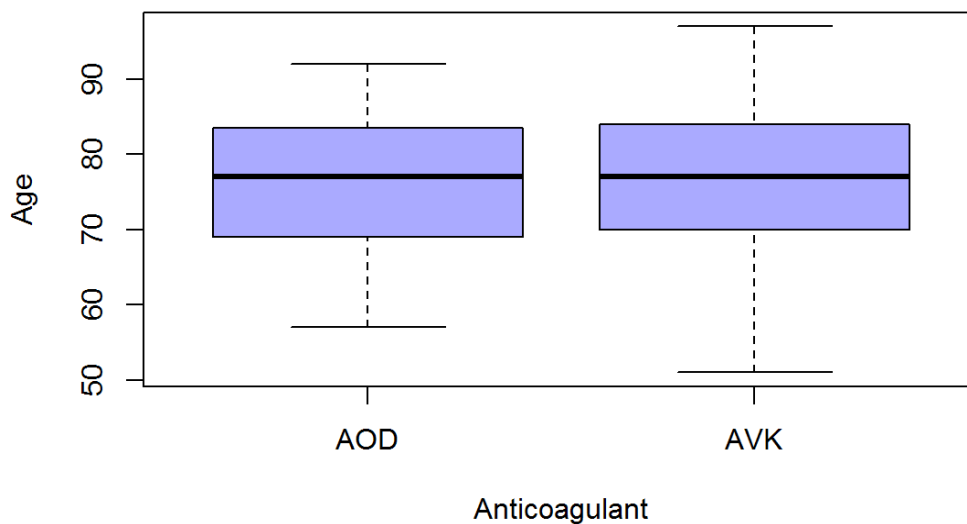
Figure 1 : Diagramme de flux de la répartition des patients ayant subi un accident hémorragique



2. Comparabilité des échantillons

- Selon l'âge :

Figure 2 : répartition des patients inclus selon leur âge et le type d'anticoagulant :



La moyenne d'âge des patients ayant subi un accident hémorragique sous AVK est de 76,3 ans IC95 [74,8-78,6] versus 75,4 ans chez les AOD IC95 [72,3-78,6]. Une différence de -0,47 ans était retrouvée avec un IC95 [-4,45-2,77] $p=0,644$. On peut en conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre l'âge des patients sous AVK et l'âge des patients sous AOD.

- Selon le sexe

Tableau 1 : répartition des patients sous anticoagulants en fonction de leur sexe :

	AOD	AVK
Femme	14 soit 45,16%	79 soit 49,07%
Homme	17 soit 54,84%	82 soit 50,93%

Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le traitement des patients ayant subi un accident hémorragique et leur sexe selon le test du (p-value=0,84)

Les populations de notre étude sont donc comparables en terme d'âge et de répartition des sexes

3. Localisation des hémorragies retrouvée

Tableau 2 : localisations des saignements en pourcentage de l'effectif en fonction du traitement anticoagulant

	AOD	AVK
Hématurie	29,03%	16,88%
Hémoptysies	6,45%	10%
Hémorragies digestives	29,03%	30%
Hémorragies intracrâniennes	6,45%	16,88%
ORL	29,03%	21,25%
Autres	0%	5%

Avec un $p=0,48$ il n'y a pas de différence significative de localisations entre une hémorragie sous AOD et une hémorragie sous AVK

4. Critère de jugement principal : mortalité

Pour rappel cette étude a pour critère de jugement principal la comparaison de la mortalité des accidents hémorragiques sous AVK versus AOD toutes localisations et toute gravité confondue

Tableau 3 : répartition du devenir des patients en fonction de leur traitement anticoagulant

	AOD	AVK
vivant	29 patients soit 93,55%	141 patients soit 88,68%
Décès	2 patients soit 6,45%	18 patients soit 11,32%

2 patients dont le devenir était incertain (transfert CHRU de Lille) n'ont pas été inclus dans ces statistiques par manque d'information concernant leur devenir.

Les tests statistiques permettent d'obtenir un Odds Ratio de mortalité sous AVK versus mortalité par AOD à 1,85 (IC95% [0,40 ; 17,28]) $p=0,54$. Il n'y a donc pas de différence significative entre la mortalité des hémorragies sous AOD par rapport à celle sous AVK.

5. Objectifs secondaires : morbidité des accidents

hémorragiques

Tableau 4 : Modalités étudiées lors de l'accident hémorragiques en fonction de l'anticoagulant

	AOD	AVK		
Gravité en % de l'effectif :				
-hémorragies majeures	45,2%	56,2%		p=0,35
-hémorragies mineures	54,8%	43,7%		
Coût selon le GHM en euros	3408,3€	3453,7€	-0,12 IC95%[-805,1-714,4]	p=0,90
Durée du séjour en jours	8,2 jours IC95%[6,3-10]	8,7 jours IC95%[7,7-9,8]	-0,50 jours IC95%[-2,7-1,6]	p=0,62
Hémoglobine à l'admission en gr/dL	11,7 gr/dL IC95%[10,8-12,6]	11,5gr/dL IC95%[11,1-11,9]	0,37gr/dL IC95%[-0,82-1,2]	p=0,71
Nécessité d'une transfusion :				
Non	80,6%	75,5%	OR=1,35	p=0,65
Oui	19,3%	24,5%	IC95%[0,5-4,3]	
Geste invasif en % de l'effectif :				
Non	70%	66,7%		p=0,89
Oui	30%	33,3%		
Selon la nécessité d'une chirurgie au décours en % de l'effectif				
Non	96,5%	89,3%	OR=3,35	p=0,31
Oui	3,5%	10,74%	IC95%[0,48-146,15]	

Concernant la gravité de l'hémorragie, 45,1% des patients sous AOD subissaient une hémorragie majeure (Intracrânienne, digestive, hémoptysie) versus 56,2% des patients sous AVK.

54,8% des patients sous AOD ont souffert d'une hémorragie mineure (hématurie, ORL, Autres) versus 43,7% pour les patients sous AVK.

Avec un $p=0,35$ il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le type d'hémorragie quelle soit mineure ou majeure et le traitement anticoagulant.

Sur le coût de l'hospitalisation, nous obtenons une différence de coût entre un accident sous AOD versus AVK à -0,12 euros (IC95% [-805,1 ; 714,4]) $p=0,90$. On ne peut donc pas affirmer que la différence observée entre les coûts d'hospitalisation des accidents hémorragiques sous AVK et sous AOD soit statistiquement significative.

Être sous un AVK ou AOD au moment de l'hémorragie n'influence donc pas le coût de l'hospitalisation.

La durée moyenne de séjour en cas d'accidents hémorragiques sous AOD était de 8,2 jours (IC95% [6,3 ; 10]) versus 8,7 jours (IC95% [7,7 ; 9,7]) sous AVK avec une différence à -0,5 jours IC95% [-2,7 ; 1,6] $p=0,62$. Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre les durées de séjour des patients ayant subi une hémorragie sous AOD par rapport à ceux sous AVK

Sur le taux d'hémoglobine à l'admission aux urgences, on retrouve une moyenne à 11,7 gr/dL IC95% [10,8-12,6] dans le groupe AOD versus 11,5gr/dL IC95% [11,1-11,9] dans le groupe AVK avec une différence de 0, IC95% [-0,8, 1,2] $p=0,71$.

Il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre le taux d'hémoglobine à l'admission aux urgences entre les patients sous AOD et les patients sous AVK

Concernant la nécessité d'une transfusion on retrouve un Odds Ratio de 1,35 (IC95% [0,5 ; 4,3]) $p=0,65$ entre la proportion de patients nécessitant une transfusion après hémorragies sous AOD par rapport à celles sous AVK .

Le taux de transfusion n'est donc statistiquement pas différent entre les patients sous AOD et les patients sous AVK.

Sur la nécessité ou non d'une pratique d'un geste invasif au décours (fibroscopie bronchique ou oeso-gastro-duodénal ou coloscopie) on retrouve un $p=0,89$. La différence entre la nécessité d'un geste au décours d'un accident hémorragique sous AVK versus AOD n'est donc pas significative

Enfin on obtient également une absence de différence significative sur le taux de chirurgie au décours d'un accident hémorragique sous AVK par rapport à celui d'un accident hémorragique sous AOD

DISCUSSION

Notre étude a montré que malgré une population comparable sur l'âge et le sexe, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative sur notre critère de jugement principal qu'est la mortalité toutes causes confondues au décours d'un accident hémorragique sous AOD ou AVK.

Sur notre critère secondaire qu'est la morbidité de ces accidents, nous faisons le même constat au niveau de la gravité de l'accident qu'il soit mineur ou majeur, du coût et de la durée de l'hospitalisation, du taux d'hémoglobine à l'arrivée aux urgences, la nécessité d'une transfusion, d'une chirurgie ou encore d'une geste invasif au décours.

Le biais majeur de cette étude est le faible effectif rencontré chez les patients ayant eu une hémorragie sous AOD. Malgré une période de recueil totale de 4 ans nous n'avons pu recueillir que 31 patients sous AOD ne représentant ainsi que 16% dans notre population incluse alors qu'en 2013 d'après l'ANSM (1), les AOD constituaient 30% des anticoagulants utilisés. Ainsi une différence significative de mortalité par rapport à un accident hémorragique sous AVK ne pourra pas être perçue avec une étude à cette échelle. Cette caractéristique a été retrouvée de façon semblable dans plusieurs études telle que l'analyse des accidents iatrogènes dûs aux AOD dans le service des urgences de l'hôpital de la Conception de Marseille. En effet dans cette étude de Bodin-Hullin A et al(9) publiée en juillet 2015, prospective de novembre 2012 à novembre 2013, 19 patients seulement, traités par AOD avec

survenue d'un accident hémorragique ont été inclus avec une moyenne de 1,58 accidents par mois. Ce résultat est en corrélation donc avec notre travail. Cette étude montrait une population ayant subi un accident hémorragique plus âgée (âge moyen 84,6 ans) que dans les études de mise sur le marché, polymédiquée et à fonction rénale altérée. Une étude de Bosson et al sur la prise en charge et le devenir à un mois des accidents hémorragiques chez les patients traités par AOD pour MTEV ayant justifié une hospitalisation (10) nous donne également un effectif similaire. Sur 42 centres hospitaliers, seul 69 patients recevant une anticoagulation par AOD pour MTEV ont été inclus sur une période de juin 2013 à octobre 2015.

L'enthousiasme pour les AOD reste modéré comme le témoigne une étude prospective sur les AOD en médecine libérale qui fait état d'un enthousiasme prudent lors d'une enquête de janvier 2015 par Krieger et al (11) . Sur 224 médecins interrogés en Alsace entre décembre 2012 et mai 2013 il a été constaté la faible aisance des médecins généralistes dans la prescription ou le maniement des AOD (noté chez les généralistes à une note de 3,9 sur 10) comparativement aux cardiologues (noté 7,1 (5,4-8,3) sur 10 et aux angéiologues (noté 6,8 (5,0-8,7) sur 10). Les arguments rapportés favorisant la prescription des AOD ont été la facilité d'emploi (38% des médecins interrogés), l'absence de surveillance biologique (33%), la sécurité (15%) et le confort du patient (14%). Les arguments rapportés dans cette étude contre la prescription des AOD ont été le manque de recul (40%), L'absence d'antidote (37%) les précautions d'emploi (21%) comportant essentiellement l'insuffisance rénale sévère, l'âge avancé et la gestion péri-opératoire. Par ailleurs, le manque d'indication, la méconnaissance, l'absence de contrôle biologique et le coût ont freiné respectivement 20, 16,16 et 13% des médecins interrogés. Cet article peut justifier en partie le faible nombre de patients sous AOD dans notre travail devant la faible aisance des médecins à prescrire ces molécules encore récentes.

Selon les recommandations de l'HAS(12), Il n'existe aucun argument scientifique justifiant de remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral. La prescription des AOD ne doit donc pas être privilégiée par rapport à celle des AVK. Les AOD doivent être prescrits chez les patients sous AVK lorsque le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre indiqués ou mal tolérés ou aux patients qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Cependant cette méfiance envers les AOD peut être modérée par les données récentes sur les AVK : pour rappel les AVK sont considérés comme efficaces si l'INR de ces molécules se situent pendant au moins 70% du temps dans la zone cible c'est à dire dans le cas le plus commun entre 2 et 3.

Un travail récent par Vogel T. et al (13) au CHU de Strasbourg sur l'anticoagulation dans la FA du sujet âgé selon le point de vue des gériatres montre que seulement 35% des INR des patients hospitalisés dans le service de gériatrie était dans cette zone cible ce qui montre combien il est difficile en vie réelle d'avoir une stabilisation du traitement par AVK avec le risque hémorragique et embolique que cela induit.

Concernant notre étude, il faut noter que celle ci a été uniquement effectuée sur l'hôpital de Boulogne sur Mer donc mono centrique. La population du bassin Boulonnais n'est pas forcément représentative de la population générale sous anticoagulants (biais de sélection)

Une autre remarque s'impose : les dossiers des urgences ne sont pas informatisés. Pour cette raison nous ne pouvions inclure uniquement que des

patients hospitalisés. Aussi il se peut que des patients n'aient pas été inclus dans notre étude car ils sont seulement passés par les urgences.

Un autre point nous semble important est que les posologies étaient manquantes dans plus de 60% des lettres de sorties d'hospitalisation. Ce critère n'a donc pas été étudié puisqu'il aurait été non interprétable par manque de données (alors que nous savons qu'une posologie non adaptée notamment en cas d'insuffisance rénale modérée ou d'âge supérieur ou égal à 75 ans (14) favorise une hémorragie). L'étude NACORA (8) montrait ainsi que 4,9% des patients de plus de 80 ans recevaient une dose de Dabigatran de 2*150mg/jour ce qui est en contradiction avec les recommandations de prescription de la molécule, favorisant par définition les accidents hémorragiques.

Une autre précision est nécessaire : les données étaient recueillies sur les courriers d'hospitalisation. Il y a donc des données manquantes qui pourraient fausser nos résultats (biais d'information). Par exemple, dans les courriers de sorties, il n'y avait pas de notion dans les courriers de sortie d'un éventuel handicap ou d'une perte d'autonomie secondaire à l'hospitalisation pouvant être un critère important de morbidité, tout comme une éventuelle durée d'incapacité temporaire de travail pour les salariés.

Les patients décédés immédiatement après leur accident hémorragique ou récusés du point de vue chirurgicale en raison de la gravité de la pathologie, de leur dépendance ou de leur âge ont pu naturellement, du fait d'un décès rapide, biaiser les résultats concernant les transfusions, la réalisation de geste invasif ou encore la réalisation d'une chirurgie d'hémostase que ce soit dans le groupe des patients sous AVK ou dans le groupe des patients sous AOD.

Nous n'avons qu'un patient sous apixaban ou Eliquis® dans notre étude. Cela peut s'expliquer par le fait que cet AOD est moins répandu que les autres molécules,

certainement car la commercialisation pour la prise en charge de la FANV est plus tardive que les 2 autres (juin 2013 versus août 2011 et décembre 2011 pour le dabigatran et la rivaroxaban)

Par ailleurs, les études d'efficacité des AOD étaient toutes des études de grande ampleur (3449 patients dans l'étude EINSTEIN-DVT (16) à 18 113 patients dans l'étude RELY (15)) et des études de non infériorité par rapport à la warfarine, molécule de référence.

Leur objectif principal était l'apparition d'AVC et d'embolie systémique (RELY (15) ; ROCKET-AF (5) ; ARISTOLE (6)) ou la récurrence de TVP ou d'EP (EINSTEIN-DVT (15) ; EINSTEIN-EP (17) ; AMPLIFY((16)). Ce sont toutes des études de non infériorité et non des essais de supériorité. La seule conclusion alors que l'on peut en tirer est que les AOD ont une différence d'efficacité (accepter de part les avantages des AOD : absence de contrôle de l'INR, effet pharmacologique stable, interactions médicamenteuses et alimentaires limitées) qui est non inférieure à une certaine limite fixée a priori par les investigateurs. Elles ne permettent donc pas d'affirmer que les AOD ont une efficacité équivalente ou amènent un progrès thérapeutique par rapport à la warfarine.

Ces études ont été en outre basées sur la comparaison avec la warfarine qui est le principal et voir le seul AVK utilisé dans les pays anglo-saxons alors que deux autres AVK sont prescrits en France (la fluindione et l'acénocoumarol). La fluindione est d'ailleurs la plus majoritairement utilisée. Dans notre étude notamment, 72,3% des patients étaient sous fluindione et 12% seulement étaient sous warfarine.

Il est pertinent également de noter ces études intéressent des patients globalement plus jeunes : 71 ans dans l'étude RELY (15), 73 ans dans l'étude ROCKET-AF (5), 70 ans dans l'étude ARISTOLE (6), 58 ans dans l'étude EINSTEIN-

EP (17) alors que dans notre étude l'âge médian est plus proche de 77 ans avec de patients pouvant aller jusqu'à 97 Ans. Les patients âgés engendrent plusieurs problèmes : des risques de déshydratation et d'insuffisance rénale aigue plus accrue alors que certains AOD tels que le rivaroxaban et le dabigatran sont contre indiquées en cas d'insuffisance rénale aigue sévère ou terminale en raison du risque hémorragique augmenté. Ils présentent également des risques de dénutrition et de faible poids (alors que certains des AOD ont une liaison partielle à l'albumine : la dénutrition entrainerait donc une augmentation de la fraction libre et donc le risque hémorragique). De plus, Les personnes âgées présentent des risques de chutes augmentés et enfin des risques d'inobservance ou de prise supplémentaire de médicaments accrue en raison de troubles cognitifs sans que l'on puisse le détecter par des dosages courants. On constate donc dans ces études de mise sur le marché une faible représentativité des personnes âgées avec un nombre faible de patients âgées inclus alors que la FA et les MTEV sont deux pathologies dont l'incidence augmente fortement avec l'âge

En outre, dans ces études l'incidence des accidents hémorragiques était un objectif secondaire et aucune différence significative n'était retrouvée.

Dans l'étude RELY (17) l'incidence annuelle d'évènements hémorragiques toutes gravités confondues était identique entre le groupe dabigatran 150mg*2/jour et warfarine (3,11% versus 3,36% avec RR 0,93 IC95%(0,81-1,07) p=0,31). Quelle que soit la dose utilisée, le dabigatran était associé à une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne mais sans impact sur la mortalité globale. A la dose de 150 mg 2 fois par jour, le dabigatran entraînait une augmentation significative du risque d'hémorragie digestive, évènement indésirable qui n'était pas remarqué à la dose de 110 mg 2 fois par jour. Or à cette même dose, il était associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde.

Dans l'étude ROCKET-AF (5), il n'était pas constaté de différence entre les groupes rivaroxaban et warfarine concernant les hémorragies majeures (14,9% versus 14,5% HR 1,03 IC95%(0,96;1,11) p=0,44) mais on remarque une moindre incidence des hémorragies intracrâniennes (0,5% versus 0,77% p=0,02) et fatales (0,2% vs 0,5% p=0,03) dans le groupe rivaroxaban.

Dans l'étude ARISTOTLE (6), le taux d'hémorragies majeures était de 2,13% par an dans le groupe apixaban et de 3,09% dans le groupe warfarine (HR 0,69 IC 95% 0,6;0,8 p=0,047).

L'étude EINSTEIN-DVT (15) ne retrouvait pas de différence significative en terme de survenue d'hémorragies majeures (8,1% dans les 2 groupes avec un HR=0,97). Dans l'étude EINSTEIN-EP (18), le rivaroxaban avait alors montré moins d'hémorragies majeures (1,1% versus 2,2% HR 0,49 IC95% de 0,31 ; 0,79 p=0,003). Dans l'étude AMPLIFY ((16)), l'apixaban montrait une supériorité concernant les hémorragies (0,6% versus 1,8% avec un RR=0,31 IC 95% p<0,001). Ces études s'intéressaient également à la mortalité globale des patients dans les 2 groupes et aucune différence significative n'était retrouvée.

Par exemple dans l'étude RELY (15), la mortalité annuelle était de 4,13% dans le groupe warfarine, de 3,75% dans le groupe dabigatran 110 mg (p=0,13) et 3,64% dans le groupe dabigatran 150mg (p=0,051) sans différence significative également dans les deux groupes. Or il s'agissait de mortalité globale et non liée aux accidents hémorragique comme dans notre étude. En effet, elle incluait également la mortalité notamment liée aux AVC ischémiques massif qui est ce que cherche à prévenir tous les anticoagulants.

Plus récemment deux études de phase 4 se sont intéressées au risque hémorragique comme critère primaire. L'étude NACORA-BR de l'ANSM (7) est une

étude en vie réelle effectuée par le département des études de santé publique de la caisse nationale d'assurance des Travailleurs salariés (CNAMTS) de juin 2014 étudiant le bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux chez les patients débutant un traitement et non précédemment traité par AVK. L'objectif principal était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs d'AOD et les nouveaux utilisateurs d'AVK dans les premiers 90 jours de traitement quelque soit l'indication visée. Les objectifs secondaires de cette étude était l'évaluation de l'efficacité des AOD versus AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou d'emboles systémiques et IDM chez les patients traités dans le cadre d'une FA. On remarque alors que c'est une étude où l'on se questionne sur le risque hémorragique d'un traitement sous AOD versus AVK à court terme (ici 90 jours après l'initiation du traitement). Les résultats selon une analyse en intention de traiter ne retrouve pas d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel chez les patients initiant un traitement par AOD versus AVK dans les premiers 90 jours de traitement

L'étude NACORA SWITCH (8), rapport de l'ANSM du 26 juin 2014 se focalise sur les risques hémorragiques (critère primaire) et thromboemboliques artériels (critère secondaire) liés au changement de traitement d'un AVK vers un AOD chez les individus nécessitant une anticoagulation à long terme en conditions réelles d'utilisation. L'objectif principal de cette étude longitudinale rétrospective était de comparer chez les individus nécessitant une anticoagulation pour une FA non valvulaire ou une Thrombose Veineuse Profonde/Embolie Pulmonaire (TVP/EP) le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) (groupe switch) et ceux restant sous AVK (groupe non switch) dans des conditions réelles d'utilisation du médicaments. Le risque

d'AVC ischémique d'infarctus du myocarde et d'évènements composites (dont décès) a aussi été étudié. Les résultats montrent qu'à 4 mois du suivi de l'étude et après ajustement sur les facteurs de confusion le risque d'hémorragie majeure entre le groupe switch n'est pas significativement différent du groupe non switch (HR 0,91 (0,60 ; 1,39) $p=0,66$). Nous pouvons néanmoins remarquer que le principal inconvénient de cette étude est un suivi court, une faible puissance ne pouvant pas détecter une faible augmentation du risque.

Donc dans ces deux études, on observait le risque hémorragique à l'introduction du traitement anticoagulant oral (AOD ou AVK) ou lors d'un changement de traitement par AVK pour un AOD. Notre travail diffère puisqu'il intègre tout accident hémorragique quelque soit le délai après introduction du traitement AVK ou AOD, switch ou non. Il étudie tout patient arrivant aux urgences pour hémorragies sous AVK ou AOD et l'impact direct que cela engendre c'est à dire la morbi-mortalité : intérêt majeur pour tout futur praticien.

Une crainte demeure dans notre pratique quotidienne : l'absence de réversion. Ainsi un antidote du Dabigatran a été créé. D'après l'article sur les antidotes des AOD par Arbit et al publié en août 2016 dans l'international Journal of Cardiology (19) l'idarucizumab (Praxbind®) est le premier antidote qui est mis sur le marché en 2016 ciblant spécifiquement le dabigatran. C'est un fragment d'anticorps monoclonal qui n'a pas d'effet sur la coagulation mais une grande affinité pour le dabigatran circulant. Cette analyse intermédiaire d'une étude de phase 3 sur la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran chez 90 patients présentant une hémorragie majeure ou avant une chirurgie urgente démontre que cet anticorps normalise les temps de coagulation en quelques minutes et que l'effet dure pendant 24 heures. Chez 35 patients ayant reçu l'antagoniste dans le cadre d'une chirurgie urgente,

l'hémostase clinique a été décrite comme normale chez 33 patients et faiblement perturbée chez 3 patients.

L'andexanet alpha (Annexa®) (19) est une protéine recombinante qui ressemble au facteur Xa sans activité pro coagulante mais avec une affinité pour les inhibiteurs du facteur Xa. Ce produit pourrait être efficace non seulement pour les AOD ciblant le facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) mais également pour le fondaparinux et pour antagoniser l'effet anti Xa des HBPM. Chez les sujet traité par rivaroxaban ou apixaban, l'administration IV du produit corrige rapidement l'activité anti Xa et l'effet anticoagulant réapparaît à nouveau 1 heure après l'arrêt de la perfusion, suggérant qu'une administration en IV continue est nécessaire pour obtenir un effet persistant de la réversion. Ce produit serait disponible fin 2017. L'Aripazine (Ciraparantag®) est un troisième antidote en cours de développement avec une inhibition directe du facteur X, de la thrombine du fondaparinux et des HBPM.

Mais rappelons que l'absence d'antidote n'a absolument pas modifié les résultats puisque la différence de morbi-mortalité n'est pas significative que ce soit dans notre travail ou dans des études de plus grande ampleur comme NACORA-SWITCH (8) ou NACORA-BR (7). Il est à noter également que nous ne disposons pas non plus d'antidote pour les accidents hémorragiques sous aspirine ou encore sous clopidogrel sans susciter autant de polémique.

Dans notre étude, il nous a paru judicieux d'inclure dans la morbidité les coûts engendrés par l'hospitalisation consécutive à l'accident. Nous parlons ici du coût selon le Groupe Homogène de Malades. Ce coût malheureusement dépend de la classe dans laquelle le patient a été mis avec une prise en compte parfois défectueuse des comorbidités associées ou de la pathologie la plus grave dont a

souffert le patient durant le séjour, modifiant ainsi le prix associé. Il ne reflète que le coût remboursé par la Sécurité Sociale au titre du séjour mais ne reflète pas le coût réel de l'hospitalisation. Le montant du remboursement de l'hospitalisation associée à l'accident hémorragique nous a paru être cependant une donnée intéressante puisqu'elle révèle le coût pour la société. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les accidents sous AVK et AOD sur ce point.

Pour information voici simplement le prix des différents médicaments à la date du 29 septembre 2016 d'après le Vidal :

Warfarine (Coumadine®) 5 mg : 5,68 euros (20) les 30 comprimés

Fluindione (Préviscan®) 20 mg : 2,79 euros (21) les 30 comprimés

Rivaroxaban (Xarelto®) 20 mg : 69,62 euros (22) les 28 comprimés

Dabigatran (Pradaxa®) 150 mg : 74,04 euros (23) la boîte de 60 comprimés

Apixaban (Eliquis®) 5mg : 70,79 euros (24) la boîte de 60 comprimés

Un traitement par AVK inclut aussi par définition la pratique d'un INR régulier dont le coût est de 9,18 euros (25) à faire selon les recommandations HAS au moins une fois par mois (26)

Dans l'article concernant le coût direct des AVK en France par B. Detournay (27) paru en février 2016, les auteurs précisent que sur la base des données des différents régimes de l'Assurance Maladie France en 2013, les montants remboursés pour les comprimés d'AVK atteignaient environ 40 millions d'euros pour un peu plus de 12 millions de boîtes vendues. Environ 20 millions de mesures d'INR ont été réalisées la même année soit, 156 millions d'euros en montant remboursé. Le coût annuel des hospitalisations pour hémorragies majeures liées aux AVK serait, quant à lui, au minimum de 90 millions d'euros pour 40 000 séjours par an. Il serait intéressant dans les années à venir de faire un parallèle concernant cette donnée sur les AOD.

Afin de pouvoir compter sur des résultats fiables et de confirmer les résultats de cette étude (c'est à dire qu'il n'y a pas de différence significative de morbi-mortalité entre les accidents hémorragiques sous AOD ou AVK), une étude de plus grande ampleur doit être entreprise à savoir une étude prospective et multicentrique afin de se rapprocher de la population générale.

Il nous paraît nécessaire dans une future étude de collecter l'indication des anticoagulants et également la posologie (données manquantes dans notre travail à de trop nombreuses reprises pour être étudiée) et d'ainsi déterminer si la prescription des AOD se fait dans le cadre de leur AMM ou non. En effet selon l'HAS et son point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants (2) une estimation de 5 à 10 % de prescriptions d'AOD au dernier trimestre de 2012 correspondraient à des indications non validées telles que des patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, ou des patients atteints de FA valvulaires engendrant ainsi un sur-risque hémorragique. En effet les anticoagulants, d'apparence simple à manier sont souvent utilisés hors AMM ou à posologie non adaptée favorisant ainsi le risque hémorragique. Pour rappel certaines situations n'ont pas fait l'objet d'étude prospective et ainsi les AVK restent les seuls anticoagulants oraux autorisés dans le traitement des événements thromboemboliques en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome des anticorps anti phospholipides ou de déficit en protéines C, S ou anti thrombine. En cas de cancer actif, les HBPM restent le traitement de référence pour le traitement et la prévention des TVP/EP dans les 3-6 mois, les AVK étant préconisés en cas d'insuffisance rénale sévère. En dehors de ces situations et d'une façon générale, les deux traitements (AOD et AVK) sont autorisés en cas de survenue de TVP/EP. La décision thérapeutique intervient après une discussion avec le patient sur les bénéfices et les risques de chacun des médicaments. la stabilité de l'anticoagulation

pour les patients déjà sous AVK, les traitements associés et l'observance du patient doivent intervenir dans la décision afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque du traitement.

Un calcul du CHA2DS2-VASC (score évaluant le risque d'AVC ischémique ou de thrombo-embolisme artériel chez un patient atteint de FA non valvulaire) (cf Annexe 2) serait également intéressant à intégrer afin d'être certain de l'indication d'un traitement anticoagulant en cas de Fibrillation Atriale et donc de ne pas induire de risque hémorragique alors que ce n'est pas justifié.

Un calcul du score HAS-BLED (cf annexe) (score prédictif du risque hémorragique sous anticoagulant) nous paraît également judicieux dans une future étude afin de le corrélér à la mortalité sous AOD et d'ainsi donner des pistes pour une éventuelle adaptation posologique.

Les AOD ont de beaux jours devant eux puisqu'ils s'ouvrent à de nouvelles indications. L'article paru en 2016 sur le syndrome coronarien aigu : y'a t'il une place pour les anticoagulants oraux directs ? par Cayla G. et al (28) en est la preuve. Le syndrome coronaire aigu est une autre potentielle indication d'un traitement antithrombotique prolongé en plus d'un traitement antiplaquettaire. Des études de phase 2 et 3 ont été menées avec les différentes molécules à des doses différentes dans le syndrome coronaire aigu en plus d'une bithérapie antiplaquettaire. Pour le dabigatran et l'apixaban, les études n'ont pas montré de réduction des événements ischémiques mais un excès d'hémorragie. Pour le rivaroxaban à faible dose et en deux prises, on note une diminution des événements ischémiques et une réduction de la thrombose de stent avec un sur-risque hémorragique. Ces données ont permis l'obtention d'une AMM européenne mais le positionnement du rivaroxaban dans le syndrome coronarien aigu reste difficile. Une nouvelle étude est en cours pour tester

le rivaroxaban en association à un inhibiteur du P2Y12 et sans aspirine. Les anticoagulants oraux directs peuvent être aussi utilisés lorsqu'une angioplastie est réalisée chez un patient sous-anticoagulant. Des études dédiées sont en cours pour valider les doses et l'association idéale des traitements antithrombotiques

CONCLUSION

Notre étude ne montre pas de différence significative de morbi-mortalité entre les hémorragies sous AVK et AOD. Elle est cependant limitée en raison des faibles effectifs. Une étude de plus grande ampleur sur le même thème, de plus avec l'apparition des antidotes des AOD, et la généralisation du dosage spécifique des AOD à toute heure et dans tous les hôpitaux serait intéressante à mettre en place afin d'étudier l'effet indésirable redouté de tout praticien : la mortalité de nos patients sous anticoagulants oraux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014.
2. Haute Autorité de Santé - Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux [Internet]. [cité 14 août 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1700943/fr/point-sur-lutilisation-des-nouveaux-coagulants-oraux
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
7. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) [Internet]. [cité 14 août 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/868704-Etude-nacora-br-du-projet-nacora-nouveaux-anticoagulants-oraux-et-risques-associes.html>

8. ANSM. Etude NACORA-SWITCH [Internet]. 2014 [cité 5 sept 2016]. Disponible sur:
https://www.google.fr/?client=safari&channel=iphone_bm&gws_rd=cr&ei=am3NV8-eJlreU_yGhtgC#channel=iphone_bm&q=%C3%A9tude+nacora+switch
9. Bodin-Hullin A, Monges P, Torro D, Michelet P, Tamet C, Bornet C, et al. Les anticoagulants oraux directs : analyse des accidents iatrogènes dans le service des urgences de l'hôpital de la Conception. *Pharm Hosp Clin.* juin 2016;51(2):141-6.
10. Bosson JL, Samama M, Sie P, Pernod G, Thoret S, Romegoux P, et al. Prise en charge et devenir à un mois des accidents hémorragiques chez les patients traités par anticoagulants oraux directs pour maladie thromboembolique veineuse. Le registre GIHP-NACO. *J Mal Vasc.* mars 2016;41(2):121.
11. Krieger C, Stephan D, Aleil B. Enquête prospective sur les nouveaux anticoagulants oraux en médecine libérale : un enthousiasme prudent. *Ann Cardiol Angéiologie.* avr 2015;64(2):68-75.
12. HAS. Bon usage du médicament quelle place pour les anticoagulants oraux? - [Internet]. 2015 [cité 12 sept 2016]. Disponible sur:
https://www.google.fr/?gws_rd=ssl#q=has+bon+usage+du+m%C3%A9dicament+quelle+place+pour+les+anticoagulants+oraux%3F
13. Vogel T, Geny B, Kaltenbach G, Lang P-O. L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé : point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs. *Rev Médecine Interne.* janv 2015;36(1):22-30.
14. PRADAXA 150 mg gél - Vidal.fr [Internet]. [cité 28 août 2016]. Disponible sur:
<https://www.vidal.fr/Medicament/pradaxa-109196.htm>
15. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 déc 2010;363(26):2499-510.

16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):799-808.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 17 sept 2009;361(12):1139-51.
18. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 5 avr 2012;366(14):1287-97.
19. Arbit B, Nishimura M, Hsu JC. Reversal agents for direct oral anticoagulants: A focused review. *Int J Cardiol.* 15 nov 2016;223:244-50.
20. COUMADINE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ocouma01-COUMADINE.html>
21. PRÉVISCAN - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mprevi01-PREVISCAN.html>
22. XARELTO - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3797-XARELTO.html>
23. PRADAXA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3798-PRADAXA.html>
24. ELIQUIS - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur: <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5062-ELIQUIS.html>

25. Caisse nationale d'assurance maladie. Table de nomenclature des actes en biologie [Internet]. [cité 3 sept 2016]. Disponible sur:

<http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi->

[fiche?p_code_nabm=0127&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=0127&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI)

26. Haute Autorité de santé. bon usage des AVK [Internet]. 2012 [cité 3 sept 2016].

Disponible sur:

https://www.google.fr/search?client=safari&rls=en&q=bonne+utilisation+des+AVK+HAS&ie=UTF-8&oe=UTF-8&gfe_rd=cr&ei=wQPLV9ihKLPS8Ae9mYHABg

27. Detournay B. Coût direct des AVK en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. févr 2016;8(2):174-9.

28. Cayla G, Leclercq F, Schmutz L, Cornillet L, Ledermann B, Messner P, et al.

Mise au point: Syndrome coronaire aigu : y a-t-il une place pour les anticoagulants

oraux directs ? Acute Coron Syndr There Place Direct Oral Anticoagulants Engl. 1

janv 2016;

ANNEXES

Annexe 1 : Score HAS-BLED: score de prédiction du risque hémorragique

Lettre	Caractéristiques cliniques	Score
H	Hypertension artérielle	1
A	Fonction rénale ou hépatique altérée	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC (Stroke)	1
B	Antécédents d'hémorragie ou de prédisposition (bleeding history or predisposition)	1
L	INR non contrôlé (Labile INR)	1
E	Age > 65 ans (Elderly)	1
D	Consommation concomitante de médicament ou d'alcool	1 ou 2

Un score supérieur ou égal à 3 indique un risque élevé de saignement devant conduire à un ajustement de la dose d'anticoagulant

Annexe 2 : Score CHA2DS2-VASC: score de prédiction du risque thrombo-embolique

Lettre	Caractéristiques cliniques	Score
C	Dysfonction du ventricule gauche ou insuffisance cardiaque congestive	1
H	HTA	1
A2	Age \geq 75 ans	2
D	Diabète	1
S2	AVC/AIT/Embolie systémique	2
V	Maladie vasculaire (Antécédents d'Infarctus du myocarde, d'artériopathie périphérique ou de plaque aortique)	1
A	Age entre 65 et 74 ans	1
Sc	Sexe féminin	1

Annexe 3: codage CIM 10 permettant l'identification des patients ayant subi un accident hémorragique

CIM-10	Libellé	Location
160	Hémorragie sous-arachnoïdienne	Intracrâniennes
161	Hémorragie intracérébrale	Intracrâniennes
162	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	Intracrâniennes
S063	Lésion traumatique cérébrale en foyer (contusion, hémorragie traumatique, laceration)	Intracrâniennes
S064	Hémorragie épidurale	Intracrâniennes
S065	Hémorragie sous-durale traumatique	Intracrâniennes
S066	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique	Intracrâniennes
K250	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K252	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K254	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K256	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K260	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K262	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K264	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K266	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K270	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie	Gastro-intestinales
K272	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K274	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K276	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K280	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K282	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K284	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K286	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K290	Gastrite hémorragique aiguë	Gastro-intestinales
K920	Hématémèse	Gastro-intestinales
K921	Mélena	Gastro-intestinales
K922	Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	Gastro-intestinales
I850	Varices œsophagiennes hémorragiques	Gastro-intestinales
N02	Hématurie récidivante et persistante	Autres
R31	hématurie, sans précision	Autres
J942	Hémothorax	Autres
R040	Épistaxis	Autres
R041	Hémorragie de la gorge	Autres
R042	Hémoptysie	Autres
R048	Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires	Autres
R049	Hémorragie des voies respiratoires, sans précision	Autres
D62	Anémie posthémorragique aiguë	Autres
K661	Hémopéritoine	Autres
K625	Hémorragie de l'anus et du rectum	Autres
M250	Hémarthrose	Autres
R58	Hémorragie, non classée ailleurs	Autres
N920	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N921	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier	Autres
N924	Saignements abondants de la préménopause	Autres
N938	Autres saignements anormaux précisés de l'utérus et du vagin	Autres
N939	Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision	Autres
N920	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N950	Saignements post-ménopausiques	Autres
H113	Hémorragie conjonctivale	Autres
H356	Hémorragie rétinienne	Autres
H431	Hémorragie du corps vitré	Autres
H450	Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs	Autres
H922	Otorragies	Autres
I322	Hémopéricarde non classé ailleurs	

AUTEUR : Nom : LEPEVE

Prénom : Alexandra

Date de Soutenance : Jeudi 20 Octobre 2016 à 16 heures

Titre de la Thèse : Evaluation de la morbi-mortalité des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Thèse de médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : anticoagulants oraux, accidents hémorragiques, morbi-mortalité

Résumé

Introduction : L'arrivée sur le marché des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport aux anticoagulants de référence que sont les Anti Vitamine K (AVK) a laissé perplexe de nombreux acteurs de la prise en charge des accidents hémorragiques de part l'absence d'antidote et l'absence de dosages spécifiques dans la pratique courante.

L'objectif de cette étude a été de comparer la morbi-mortalité des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux (Anti Vitamine K (AVK) versus Anticoagulants Oraux Directs (AOD)

Méthode : Etude rétrospective analytique de cohorte du 1^{er} août 2011 au 31 Juillet 2015 incluant tous les patients majeurs ayant subi un accident hémorragique sous AOD ou AVK quelque soit la localisation ou la gravité, admis aux urgences de Boulogne Sur Mer.

Résultats : Parmi les 192 patients inclus, 31 étaient sous AOD et 191 étaient sous AVK. Les populations étaient comparables sur l'âge et le sexe. Il n'y avait pas de différence significative entre la mortalité des hémorragies sous AVK par rapport aux hémorragies sous AOD OR 1,85 (IC95% [0,40 ; 17,28]) p=0,54. Il n'y avait également pas de différence retrouvée sur les critères de morbidité étudiés (le coût, la durée du séjour, le taux d'hémoglobine à l'admission aux urgences, la nécessité d'un examen invasif, d'une chirurgie ou d'une transfusion au décours)

Conclusion : Ces résultats ne montrent pas de différence significative de morbi-mortalité entre les hémorragies sous AVK et celles sous AOD. Elle est cependant limitée en raison de faibles effectifs. Une étude de plus grande ampleur avec en plus l'arrivée des antidotes des AOD serait intéressante à réaliser de part l'ampleur de la population sous anticoagulants et les risques hémorragiques associés

Composition du Jury :

Président : Professeur E.WIEL

Assesseurs : Professeur N.LAMBLIN, Docteur JM.RENARD, Docteur M.BULTEAU