



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etat des lieux et évaluation de l'impact médical, du dosage plasmatique
des anticoagulants oraux directs aux Urgences de Janvier 2012 à
Septembre 2017**

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2018 à 14h
Au Pôle Formation
Par Eugénie Baheux

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît Tavernier

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie Susen

Monsieur le Professeur Éric Kipnis

Directeur :

Monsieur le Docteur Benjamin Bijok

Avertissement

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

Liste des abréviations

| | |
|-------------|--|
| AOD | Anticoagulants oraux directs |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| AVK | Anti vitamine K |
| CHMP | Comittee for Medicinal Products for Human Use |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| EP | Embolie pulmonaire |
| ETEI | Evènements thromboembolique ou ischémique |
| FANV | Fibrillation auriculaire non valvulaire |
| GFHT | Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose |
| GIHP | Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HG | Hémorragie Grave |
| INR | International Normalized Ratio |
| SFNV | Société Française de Neuro Vasculaire |
| TCAr | Ratio du Temps de Céphaline Activateur |
| TP | Taux de Prothrombine |
| TVP | Thrombose veineuse profonde |
| SMR | Service Médical Rendu |

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Introduction | 2 |
| Patients et méthodes | 5 |
| I. Type d'étude | 5 |
| II. Critères d'inclusions..... | 5 |
| III. Critères d'exclusion et de non inclusion..... | 5 |
| IV. Recueil des données | 5 |
| a) Contextes cliniques | 6 |
| b) Définitions utilisées..... | 7 |
| c) Techniques de mesures de la concentration plasmatique | 8 |
| V. Objectif principal | 8 |
| VI. Objectifs secondaires | 9 |
| VII. Analyse Statistique..... | 10 |
| VIII. Modalités éthiques | 11 |
| Résultats | 12 |
| I. Caractéristiques de la population..... | 12 |
| II. Objectif principal | 14 |
| II. Objectifs secondaires | 15 |
| a) Contexte hémorragique..... | 15 |
| b) Contexte thromboembolique & ischémique avéré | 18 |
| c) Contexte chirurgical / Geste invasif | 20 |
| d) Contexte médical..... | 21 |
| e) Comparaison des AOD entre eux..... | 23 |
| f) Comparaison des dosages < 50 ng/ml, entre 50 et 400 et > 400ng/ml..... | 23 |
| g) Performance diagnostique des tests d'hémostase usuels dans la prédiction du seuil de sécurité hémostatique..... | 24 |
| Discussion | 25 |
| Conclusion | 32 |
| Références bibliographiques | 33 |
| Annexes | 36 |
| Annexe 1 : Scores de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED..... | 36 |
| Annexe 2 : Propositions de prise en charge des hémorragies et en cas de procédure invasive chez les patients traités par dabigatran (GIHP 2016)..... | 37 |
| Annexe 3 : Algorithme décisionnel de thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant direct - Proposition de la Société Française de Neurovasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)..... | 38 |

RESUME

Contexte : La prescription d'anticoagulants oraux directs (AOD) a augmenté de 360% depuis 2012. Leur principal intérêt réside dans l'absence de nécessité d'un suivi biologique. Toutefois, cette absence commence à être discutée. Dans quelques situations urgentes (hémorragie grave ou « alerte thrombolyse »), le dosage plasmatique fait partie intégrante de la prise en charge proposée par les sociétés savantes. En dehors de ces problématiques, peu d'études ont évalué la pertinence d'un tel dosage en urgence. Le but de notre étude était d'établir un état des lieux des contextes de réalisation des dosages plasmatiques d'AOD en urgence et de rechercher leur impact médical sur la prise en charge.

Patients et Méthode : Ont été inclus rétrospectivement tous les patients ayant bénéficié d'un premier dosage plasmatique de la concentration d'anticoagulant d'apixaban, rivaroxaban ou dabigatran dans les services d'urgences du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille entre janvier 2012 et septembre 2017. L'objectif principal était de déterminer le premier impact médical que le dosage avait entraîné. Les objectifs secondaires consistaient en une analyse par contexte, une recherche de facteurs de risque hémorragiques ou ischémiques et une analyse de la performance des tests d'hémostase usuels pour la prédiction du seuil de sécurité hémostatique.

Résultats : Cinq cent vingt-deux dosages ont été analysés. 30% (n=157) étaient en dessous de 50 ng/ml et 6% (n=33) au-dessus de 400 ng/ml. Le dosage d'anticoagulant avait eu un impact médical dans 37% (n=193) des cas et principalement pour des contextes d'hémorragies graves (17%), d'ischémie (27%) et de chirurgie (53%). A l'opposé le dosage plasmatique d'AOD n'a pas modifié la prise en charge en urgence des patients admis pour hémorragie non grave et aucun risque hémorragique surajouté n'était identifié dans ce contexte. La concentration plasmatique était plus basse lorsqu'elle était mesurée dans un contexte thromboembolique et ischémique avéré ($p=0,032$). Les patients traités par rivaroxaban ou dabigatran dont le TP et le TCA étaient normaux avaient un dosage inférieur à 50 ng/ml dans 81 et 93% des cas respectivement.

Conclusion : Le dosage plasmatique des AOD aux Urgences influençait la prise la prise en charge en cas d'hémorragie grave, d'évènement thromboembolique ou ischémique ainsi qu'en cas de procédure invasive. Sa pertinence restait à définir dans les hémorragies non graves et les contextes médicaux.

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux sont des médicaments indispensables pour la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), des embolies pulmonaires (EP) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) pour les personnes souffrant de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) avec un risque vasculaire (estimé par le score clinique de CHA2DS2-VASc) (**annexe 1**).

Les anticoagulants oraux sont de nature diverse : les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux (AOD). Ces derniers sont l'apixaban, le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban ; leurs modes d'action sont différents. Le dabigatran est un anti-IIa alors que les trois autres sont des anti-Xa directs.

En France, la prévalence des patients traités par anticoagulants augmente, avec entre 2012 et 2016, une diminution de 10% de la prescription des AVK et une augmentation de 360% des AOD. Cette tendance pourrait encore s'accroître suite à la publication du rapport de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) de janvier 2018 qui considère qu'un AVK ou un AOD peuvent être prescrit en première intention lors de l'initiation d'un traitement par anticoagulant [1].

Les AVK sont responsables chaque année de plusieurs milliers d'évènements hémorragiques graves, notamment du fait de l'influence de l'alimentation et des nombreuses interactions médicamenteuses [2–4]. De plus, leur fenêtre thérapeutique plus étroite rend leur maniement délicat, imposant un ajustement des doses pour chaque patient sur la base du dosage sanguin régulier de l'International Normalized Ratio (INR). Le risque hémorragique dans la population des patients souffrant de FANV doit être évalué à l'aide du score HAS-BLED (**annexe 1**). Cette surveillance régulière de l'INR reste coûteuse et contraignante pour les patients [5].

L'intérêt principal des AOD réside dans une fenêtre thérapeutique large, un délai d'action immédiat, l'absence d'une surveillance de routine et donc aucune adaptation biologique [6,7]. Cependant, leur demi-vie est courte et leur élimination dépend des fonctions rénales et hépatiques, imposant au praticien des règles strictes de prescription notamment chez le sujet âgé, insuffisant rénal ou lors de possibles interactions médicamenteuses [8–12]. Des méthodes spécifiques de détermination de la concentration plasmatique ont vu le jour ces dernières années. Pour le moment, celles-ci ne sont pas disponibles dans tous les centres hospitaliers.

Lors de la réévaluation du dabigatran en décembre 2014, la Commission de transparence posait la question de la nécessité de la surveillance biologique de ce traitement par un dosage plasmatique, en particulier pour les sujets à risque (patients très âgés, insuffisants rénaux et/ou de faible poids) du fait de la variabilité intra- et inter-individuelle des taux plasmatiques. Une requête a donc été ouverte par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) afin d'évaluer l'intérêt d'un tel suivi pour le dabigatran et d'élargir cette réflexion aux autres AOD. Il en a été conclu en 2017 qu'il n'était pas recommandé de suivi de routine pour tous les patients en raison de l'insuffisance de données disponibles.

En particulier, la place du dosage plasmatique des AOD reste à définir dans le cadre de situations urgentes. Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) a édité en 2016 des propositions sur la gestion des hémorragies et la gestion péri-opératoire en urgence des patients traités par dabigatran [13] (**annexe 2**). Celles-ci préconisaient la réalisation d'un dosage systématique en cas d'hémorragies graves ou de procédure invasive urgente sous AOD. Dans le cadre précis de « l'alerte thrombolyse » chez un patient traité par AOD, la Société Française de Neurovasculaire (SFNV) en association avec le Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la

Thrombose (GFHT) a également émis des algorithmes décisionnels (**annexe 3**). Le dosage plasmatique doit être réalisé dans le but de décider ou non d'une thrombolyse.

Peu d'études se sont intéressées à la place du dosage plasmatique en urgence en dehors de ces problématiques ischémiques ou hémorragiques. L'objectif de notre étude était donc d'établir un état des lieux du dosage plasmatique des AOD dans les services d'urgences du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille et d'évaluer l'impact médical que cette mesure avait pu avoir selon le contexte clinique. Le but de ce travail, à terme, est de fournir une base à la réflexion sur l'indication de dosage plasmatique des AOD dans les services d'Urgences du CHU de Lille.

PATIENTS ET METHODES

I. Type d'étude

Cette étude était une étude rétrospective descriptive monocentrique sur dossier, analysant les données de patients adultes ayant bénéficié d'un dosage plasmatique d'AOD lors de leur prise en charge aux Urgences du CHU de Lille entre janvier 2012 et septembre 2017.

II. Critères d'inclusions

Tous les patients ayant bénéficié d'un dosage plasmatique d'AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) dans les services d'urgences adultes (Service d'Accueil des Urgences, Unité d'Accueil du Déchoquage Médical et Unité d'Accueil du Déchoquage Chirurgical) du CHU de Lille entre janvier 2012 et septembre 2017 ont été inclus rétrospectivement.

III. Critères d'exclusion et de non inclusion

Ont été exclus tous les patients pour lesquels aucune donnée n'était disponible. L'edoxaban n'avait pas été intégré à l'étude celui-ci ayant reçu une autorisation sur le marché en 2015 et été commercialisé en France en septembre 2016.

IV. Recueil des données

Toutes les données (anthropométriques, cliniques et biologiques) ont été colligées manuellement à partir de la relecture des différents logiciels utilisés au CHU de Lille : ResUrgences[®] (Berger Levrault, France), SILLAGE[®] (GIP SIB, Rennes, France),

CIRUS[®] (Compuware, Detroit, Etats-Unis), MOLIS[®] (Cysmex, Villepinte, France),
DIANE[®] (Bow Médical SAS, Boves, France).

Données anthropométriques

- Sexe
- Poids (kg)
- Age (années).

Données cliniques

- Contexte du dosage
- Diagnostic retenu aux urgences
- Indication d'anticoagulation
- Score de CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED
- Date de dernière prise de l'anticoagulant
- Prise d'amiodarone.

Données biologiques

- Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$),
- Taux de Prothrombine (TP)
- Ratio Temps Céphaline Activateur (TCAr),
- Concentration en anticoagulant (ng/ml)

a) Contextes cliniques

Pour chaque patient il a été identifié un contexte clinique dans lequel le dosage plasmatique a été réalisé, selon une classification établie a priori :

- 1 Contexte hémorragique** (hémorragie grave et non grave)
- 2 Contexte thromboembolique et ischémique avéré** (AVC ischémiques, TV, EP, ischémie aiguë de membre),
- 3 Contexte chirurgical et geste invasif** (chirurgie, gestes à visée diagnostique ou thérapeutique),
- 4 Contexte médical** (insuffisance rénale, intoxications médicamenteuses, états de choc, non identifié).

b) Définitions utilisées

Contextes hémorragiques

Les patients ayant consulté pour un contexte hémorragique ont été classés en deux catégories : hémorragie grave et hémorragie non grave. Etaient considérées comme hémorragie grave toute hémorragie associée à au moins un des critères suivants (**définition HAS 2008**) [2]:

- 1) Etat de choc hémorragique
- 2) Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (intracérébrale et intraspinale, rétropéritonéale, hémopéricardique, intra-oculaire et rétro-orbitaire, hématomes musculaire profonds ou syndrome des loges.)
- 3) Perte de plus de 2 points d'hémoglobine ou nécessité de transfusion de plus de 2 concentrés globulaires

L'hémorragie digestive aiguë est fréquente sous AOD [14]. En accord avec les recommandations du GIHP 2016 sur le dabigatran, l'hémorragie digestive aiguë n'était pas considérée comme une localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, si elle n'était pas associée à un état de choc hémorragique [13].

Insuffisants rénaux

Le seuil de clairance de la créatinine estimée utilisé pour définir l'insuffisance rénale était celui utilisé par le GIHP dans les recommandations 2016, à savoir une estimation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft & Gault inférieure ou égale à 50 ml/min [13].

Formule :
$$\left[\mathbf{k * poids * (140 - \text{âge}) / \text{créatininémie}} \right]$$

(**k** = 1,23 chez l'homme/1,04 chez la femme ; âge en années, poids en kg,

Créatininémie en $\mu\text{mol/l}$)

Seuil de sécurité hémostatique des AOD

Le seuil de sécurité hémostatique de 50 ng/ml dans notre étude était celui des recommandations du GIHP et de la SFNV [13,15].

Surdosage

Un patient était considéré en surdosage d'AOD lorsque la concentration plasmatique était supérieure à 400 ng/ml [16].

c) Techniques de mesures de la concentration plasmatique

Tous les dosages ont été effectués au sein du laboratoire d'hémostase du CHU, sur automate STA-R Stago[®]. L'activité anti-IIa du dabigatran était mesurée à l'aide d'une technique chromométrique avec le réactif Hemoclot Thrombin Inhibitors. Les activités anti-Xa du rivaroxaban et de l'apixaban ont été mesurées à l'aide d'une technique chromogénique utilisant le réactif BIOPHEN Heparin[®] (LRT) et des calibrateurs spécifiques. L'ensemble des réactifs, calibrateurs et contrôles étaient des réactifs HYPHEN BIOMED[®].

Les techniques de dosages disponibles ont été mises en place en 2011 pour le dabigatran et rivaroxaban et en 2014 pour l'apixaban.

V. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact du dosage plasmatique d'AOD sur la prise en charge médicale globale des patients. Cet impact était recherché depuis l'entrée du patient aux Urgences jusqu'à sa sortie d'hospitalisation, et ce à l'aide du dossier médical des Urgences et des courriers de sortie. Cet impact pouvait être

clairement notifié dans le dossier médical et reporté comme tel, ou être déduit selon un faisceau d'arguments.

Six grandes catégories d'impacts ont été définies a priori :

- Impacts aux Urgences :

- 1 **Délai de prise en charge** : report de l'intervention envisagée, geste immédiat. Soit parce que clairement notifié dans le dossier médical, soit par déduction en cas de dosages répétés avec une intervention reportée.
- 2 **Type de prise en charge** : prise en charge chirurgicale, médicale, thrombolyse ou non. Si notifié dans le dossier.
- 3 **Décision de réversion ou non de l'anticoagulation**

- Impact différé :

- 4 **Modification du traitement antithrombotique** si notifié clairement dans les courriers

- Autres :

- 5 **Aucun impact**
- 6 **Impact non évaluable** : lorsque qu'aucune information ne permettait de tirer de conclusion.

VI. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires consistaient en :

- une **analyse descriptive par contexte** (population et impact médical),
- une recherche de **facteurs de risques hémorragiques ou ischémiques**,
- une **description de l'attitude en termes de réversion** dans les hémorragies graves,
- une **comparaison des insuffisants rénaux au reste de la population**,

- Une **comparaison des AOD entre eux** en termes de :
 - Dosages < 50 ng/ml et > 400 ng/ml,
 - De complications hémorragiques graves et non graves,
 - De survenue d'évènements thromboemboliques ou ischémiques (ETEI),
- Une recherche de **facteurs de risque de dosage inférieur à 50 ou supérieur à 400 ng/ml.**

Enfin, il était réalisé pour le rivaroxaban et le dabigatran une étude de la **performance diagnostique des tests d'hémostase usuels** (TP et TCAr normaux) pour prédire une concentration plasmatique en AOD :

- Inférieure à 30 ng/ml
- Puis inférieure à 50 ng/ml.

VII. Analyse Statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison du contexte hémorragique et du contexte thromboembolique et ischémique a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens, à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens et à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres ordinaux. Les odds ratio ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés.

La comparaison des patients insuffisants rénaux a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

La comparaison des anticoagulants a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs et à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres ordinaux.

Les comparaisons des groupes de dosage ont été réalisées à l'aide d'un test de Cochran Armitage pour les paramètres binaires, à l'aide d'un test de Kruskal Wallis pour les paramètres continus non gaussiens et à l'aide d'une analyse de la variance pour les paramètres continus gaussiens.

La sensibilité, la spécificité, le VPP et le VPN des tests d'hémostase usuels ont été calculés en utilisant comme gold standard le dosage inférieur à 30 et inférieur à 50 pour les anticoagulants rivaroxaban et dabigatran.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

VIII. Modalités éthiques .

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL). Elle n'a pas été soumise au Comité de Protection de Personnes (CPP) car elle était rétrospective sur dossier, observationnelle et non interventionnelle.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

Un total de 528 premiers dosages plasmatiques d'AOD ont été réalisés sur la période d'analyse. Les dossiers de 6 n'ont pas pu être analysés en raison de données insuffisantes et ont été exclus de l'analyse (**figures 1 & 2**).

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

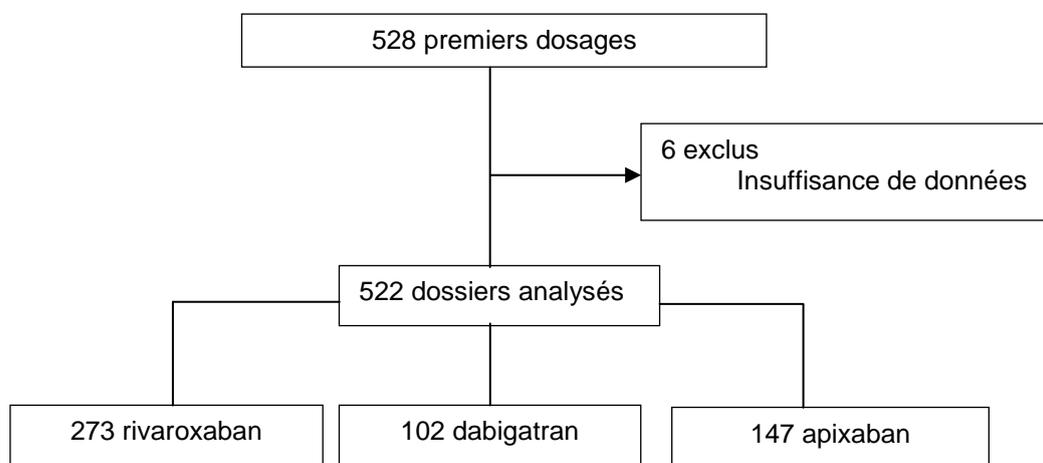
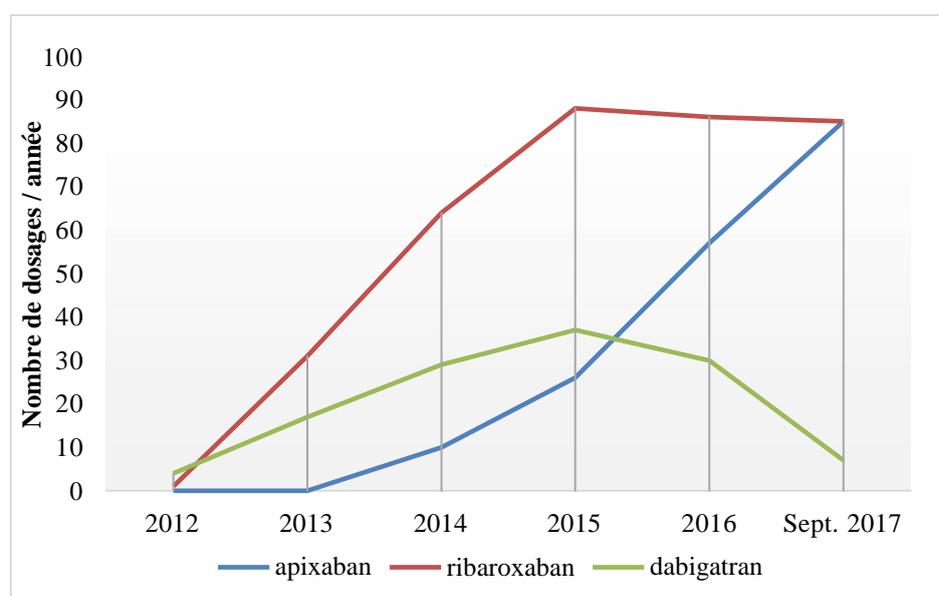


Figure 2 : Evolution du nombre des premiers dosages aux Urgences du CHU de Lille



Le **tableau I** présente les caractéristiques de la population. Celle-ci était majoritairement féminine (52%), l'âge moyen était de 78,5 [68 – 86] ans et 77% des patients étaient anticoagulés pour une FANV.

Tableau I : Caractéristiques clinico- biologiques de la population étudiée.

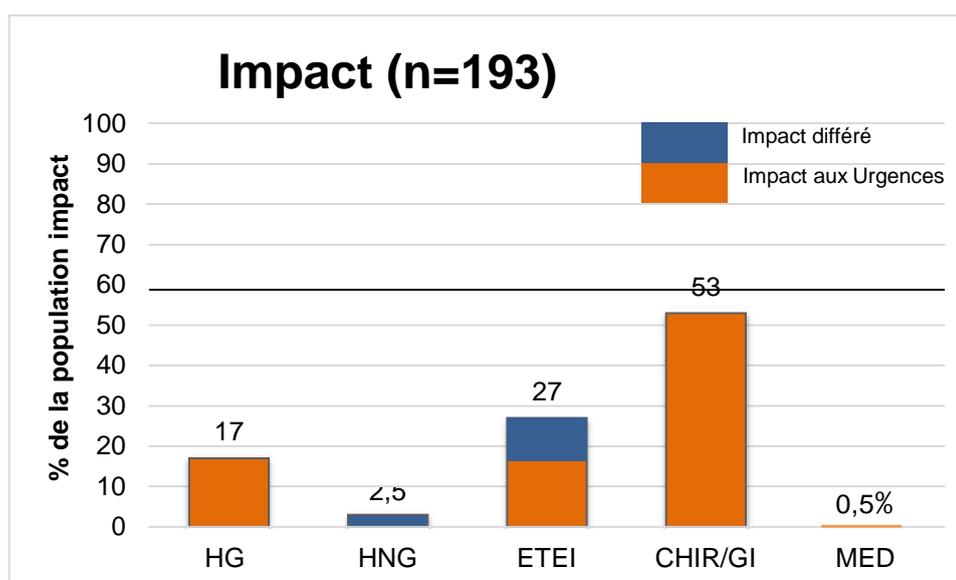
| Caractéristiques patients | Population globale (n=522) |
|--|----------------------------|
| Sexe H | 251 (48%) |
| Age (années) | |
| Médian | 78,5 [68 – 86] |
| ≥ 80 ans | 244 (47 %) |
| Poids (en kg) (n=402) | 76 (+/- 20) |
| Indication d'anticoagulation | |
| FANV | 402 (77%) |
| Traitement préventif/curatif ETEI | 73 (14%) |
| NR | 47 (9%) |
| CHA2DS2-VASc | |
| 0 | 4 (1%) |
| 1 | 20 (5%) |
| ≥ 2 | 330 (82%) |
| NR | 48 (12%) |
| HAS BLED | |
| ≥ 3 | 36 (9%) |
| NR | 52 (13%) |
| Créatininémie (µmol/L) (n=488) | 89 [71 – 106] |
| ClCr selon Cockcroft & Gault (ml/min) (n=371) | |
| ≥ 50 | 234 (63%) |
| 30 – 49 | 94 (25%) |
| < 30 | 43 (12%) |
| Concentration de l'anticoagulant (en ng/ml) (n=522) | |
| < 50 | 157 (30%) |
| 50 – 400 | 332 (64%) |
| > 400 | 33 (6%) |
| Prise d'amiodarone | 82 (16%) |
| Date de dernière prise d'anticoagulant | 26 (5%) |
| Contexte du dosage | |
| - Syndrome hémorragique | 139 (27%) |
| - Chirurgical / Geste invasif | 131 (25%) |
| - ETEI avérés | 78 (15%) |
| - Médical | 174 (33%) |

H : hommes, ETEI : évènement thromboembolique, ClCr : Clairance de la créatinine ; NR : non renseigné. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [étendue interquartile] ou en moyenne (+/- écart type). Les proportions sont exprimées en effectif n et leur pourcentage.

II. Objectif principal

De manière globale le dosage plasmatique d'AOD a eu un impact sur la prise en charge médicale dans 37% (n=193) des cas. La répartition des différents types d'impacts est représentée **figure 3**. Dans 80% (n=154) des cas, l'impact a influencé la prise en charge aux Urgences. Il n'y avait jamais d'impact en urgence dans les hémorragies non graves.

Figure 3 : Proportion de répartition de l'impact dans les différents contextes.



HG : hémorragie grave ; HNG : hémorragie non grave ; ETEI : évènements thromboemboliques et ischémiques ; CHIR/GI : chirurgical / gestes invasifs ; MED : médical

II. Objectifs secondaires

a) Contexte hémorragique

1) Analyse globale

Il n'était pas retrouvé de différence significative sur les données anthropométriques, cliniques ou biologiques entre les patients dosés dans un contexte hémorragique et le reste de la population (**tableau II**).

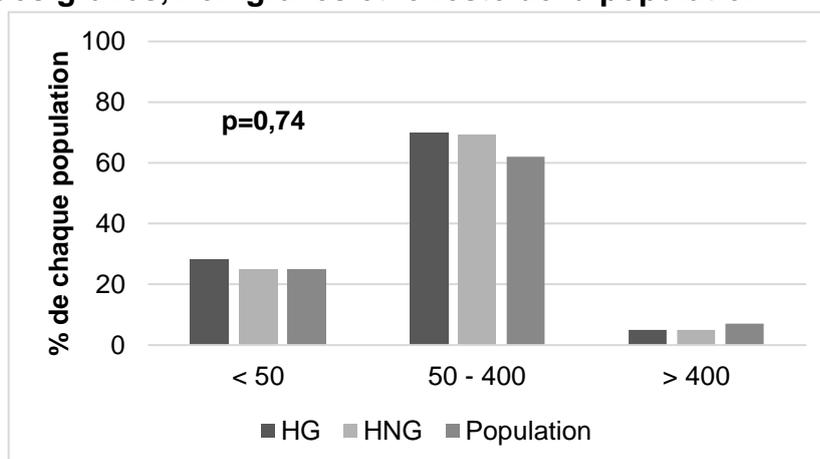
Tableau II : Comparaison des contextes hémorragiques versus le reste de la population

| | CH (n=139) | Population (n=383) | p |
|-----------------------|----------------|--------------------|------|
| Sexe féminin | 66 (47 %) | 205 (54%) | 0,19 |
| Poids (kg) | 75 (+/- 20) | 76 (+/- 19) | 0,58 |
| Age (années) | 78,5 [69 - 86] | 78,5 [67 - 86] | 0,75 |
| CHA2DS2-VASc ≥ 2 | 93 (94%) | 259 (93%) | NA |
| HAS-BLED ≥ 3 | 9 (9%) | 30 (11 %) | NA |
| [x] (ng/ml) | 112 [43 - 204] | 88 [37 - 175] | 0,12 |
| Amiodarone | 20 (14%) | 62 (16%) | 0,59 |
| CICr (ml/min) | 61 [42 - 92] | 59 [41 - 87] | 0,50 |

CH : contexte hémorragique ; [x] : concentration en anticoagulant ; CICr : clairance de la créatinine estimée. NA : non applicable. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [étendue interquartile] ou en moyenne (+/- écart type). Les proportions sont exprimées en effectif n et leur pourcentage.

Il n'y avait pas de différence significative sur la répartition des concentrations plasmatiques des patients en surdosage entre les contextes hémorragiques graves, non graves et le reste de la population ($p=0,74$) (**figure 4**).

Figure 4 : Comparaison des concentrations plasmatiques selon les contextes hémorragiques graves, non graves et le reste de la population.



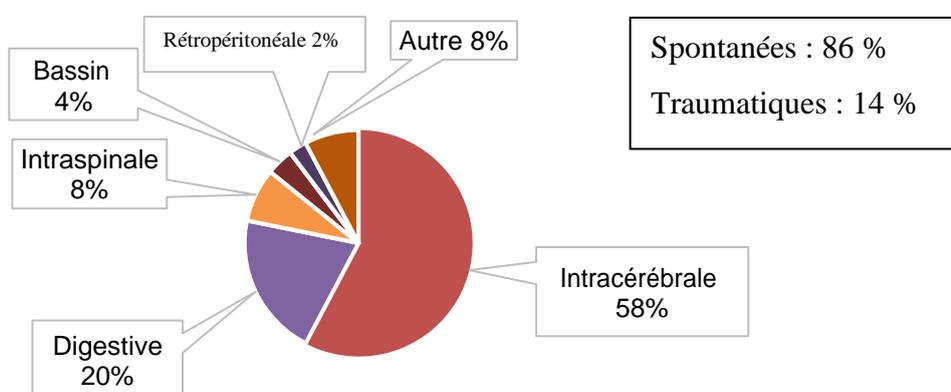
HG : hémorragie grave ; HNG : hémorragie non grave.

2) Hémorragies graves

i. Description de la population

86 % des hémorragies graves (HG, n=71) étaient des hémorragies spontanées. 82% (n=67) des HG concernaient un organe critique (n=62) ou étaient responsables d'un état de choc hémorragique (n=5). La répartition des hémorragies en fonction de leur localisation est représentée dans la **figure 5**.

Figure 5 : Localisation des hémorragies graves (en %).



ii. Impact du dosage & attitude sur la réversion

Le **tableau III** présente les différents impacts lorsque le dosage était effectué dans un contexte hémorragique grave.

Tableau III : Répartition de l'impact dans les contextes hémorragiques graves.

| | Impact | | | | | |
|---|----------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| | Aucun | Délai de prise en charge | Type de prise en charge | Décision sur la réversion | Modification thérapeutique | NE |
| Syndrome hémorragique grave (n=82) | | | | | | |
| Organe critique / Etat de choc hémorragique (n=67) | 41 (61%) | 1 (1,5%) | - | 24 (36%) | - | 1 (1,5%) |
| Hémorragies graves (n=15) | 7 (47%) | - | - | 5 (33%) | 2 (13%) | 1 (7%) |

NE : non évaluable. Présentation : n (%).

Le **tableau IV** résume le taux de réversions utilisé en cas d'hémorragies graves.

Tableau IV : Prise en charge des hémorragies graves dans la population.

| | Réversion sans délai | Réversion suite au dosage | Non reversées |
|--|----------------------|---------------------------|---------------|
| Organe critique / Etat de choc hémorragique (n=67) | 26 (39%) | 16 (24%) | 25 (37%) |
| HG autres (n=15) | 5 (33%) | 3 (20%) | 7 (47%) |

HG : hémorragie grave, NE : non évaluable. Présentation : n (%).

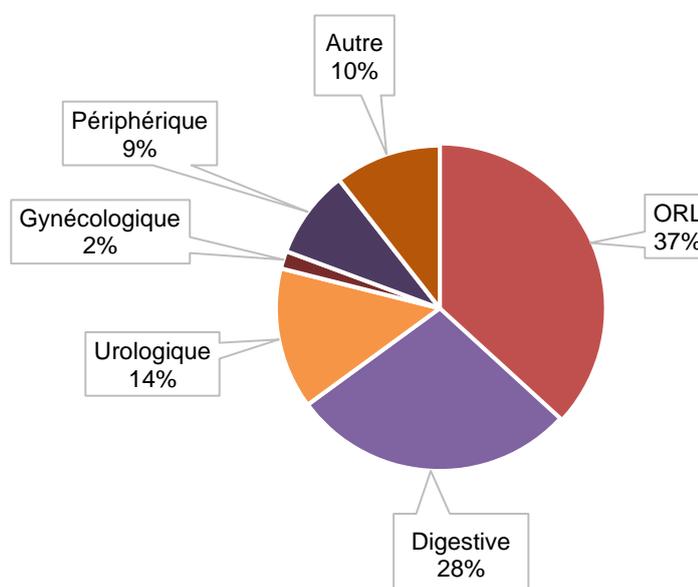
Vingt-cinq patients n'ont pas bénéficié d'une réversion. Pour 7 d'entre eux, l'indication de réversion n'était pas retenue en raison d'un état clinique au-delà de toute ressource thérapeutique. Huit patients avaient un dosage inférieur à 50 ng/ml, 6 patients présentaient un hématome intracérébral sans menace du pronostic vital ou fonctionnel immédiat pour lequel un geste de drainage a été effectué dans les jours suivants l'admission. Quatre patients en état de choc hémorragique ont bénéficié d'un geste hémostatique immédiat.

Parmi les autres patients présentant une hémorragie grave non reversée, 4 ont bénéficié d'un geste hémostatique (2 endoscopies digestives et 2 embolisations). Deux patients n'ont pas été reversés suite à un dosage inférieur à 50 ng/ml et un cas demeure sans explication.

3) Hémorragies non graves

i. Description de la population

Cinquante-sept patients avaient bénéficié d'un dosage dans le cadre d'un syndrome hémorragique non grave. Ces saignements étaient majoritairement d'origine oto-rhino-laryngologique (ORL) et digestifs (37 et 28% respectivement) (**figure 6**).

Figure 6 : Localisation des hémorragies non graves (%).

ii. Impact du dosage

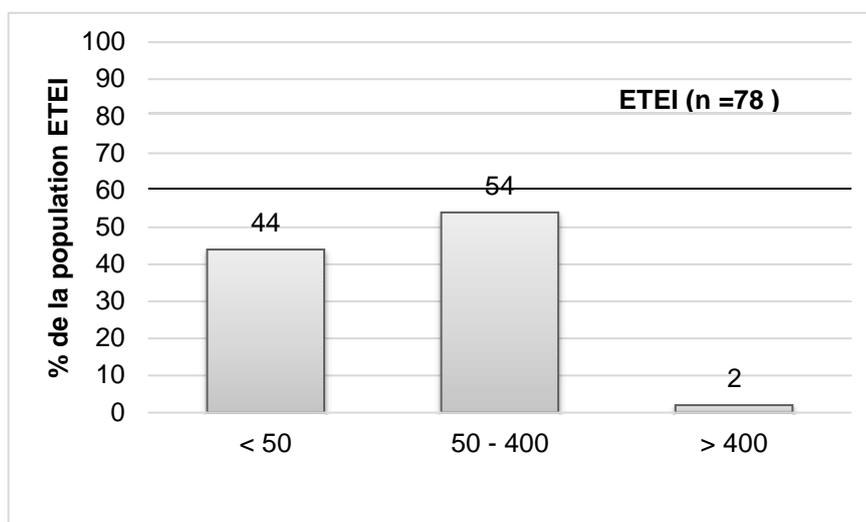
Le dosage plasmatique n'a eu aucune influence sur la prise en charge aux Urgences dans 100% des cas (n=57). Chez 5 patients il a entraîné une modification du traitement antithrombotique, dans 2 cas seulement les patients présentaient un surdosage.

b) Contexte thromboembolique & ischémique avéré

i. Description de la population

Soixante-dix-huit patients (15%) ont consulté aux Urgences pour un évènement thromboembolique ou ischémique. Parmi eux 85% (n=66) présentaient un accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire, 8 une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire et 4 une ischémie aiguë de membre. Le profil des concentrations dans cette population est représenté dans la **figure 7**, 44% (n=34) des patients avaient un dosage inférieur à 50 ng/ml et 54% (n=42) entre 50 et 400 ng/ml.

Figure 7 : Profil des concentrations dans le contexte thromboembolique et ischémique.



ETEI : évènements thrombo-emboliques ou ischémiques.

Le **tableau V** compare les patients dosés dans un contexte thromboembolique et ischémique avéré avec le reste de la population. La concentration médiane en AOD est significativement inférieure dans le groupe ETEI que dans le reste de la population (65,5 [29 - 161] vs. 92,5 [42 - 196] ; $p=0,03$). Il y a significativement moins de patients sous amiodarone dans le groupe ETEI que dans le reste de la population (8% vs 17% ; $p=0,03$).

Tableau V : Comparaison du contexte thromboembolique et ischémique au reste de la population

| | ETEI (n=78) | Population (n=442) | p | OR [IC 95%] |
|---|----------------|-----------------------|-------|-----------------------|
| Sexe féminin | 32 (41%) | 218 (49%) | 0,18 | |
| Poids (kg) | 78 (+/- 18) | 76 (+/- 20) | 0,40 | |
| Age (années) | 80 [66 - 88] | 78 [68 - 86] | 0,43 | |
| CHA2DS2-VASc ≥ 2 | 52 (93%) | 299 (94%) | NA | |
| [x] (ng/ml) | 65 [29 - 161] | 92 [42 - 196] | 0,032 | 0,998 [0,996 – 1,000] |
| Amiodarone | 6 (8%) | 76 (17%) | 0,034 | 0,401 [0,168 – 0,957] |
| Clairance (ml/min) | 70 [52 - 89] | 58 [40 - 89] | 0,063 | |

ETEI : évènements thromboembolique ou ischémique. NA : non applicable. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [étendue interquartile] ou en moyenne (+/- écart type). Les proportions sont exprimées par l'effectif n et leur pourcentage. OR : odd ratio

ii. Impact du dosage

40% des dosages dans l'AVC ischémique en alerte thrombolyse avaient un impact sur le type de prise en charge. Quatre patients bénéficiaient d'une thrombolyse devant un dosage inférieur à 50ng/ml, 11 y étaient contre-indiqués et 2 bénéficiaient d'une thrombectomie (**tableau VI**). Chez 41% (n=32) des patients, la mesure de la concentration plasmatique en urgence avait mené à un changement de molécule anticoagulante.

Tableau VI : Répartition de l'impact clinique dans les contextes thromboemboliques et ischémiques.

| | Impact | | | | | NE |
|-----------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|----|
| | Aucun | Délai de prise en charge | Type de prise en charge | Décision sur la réversion | Modification thérapeutique | |
| AVC – AT (n=41) | 13 (32%) | - | 17 (41%) | - | 11 (27%) | - |
| AVC hors AT (n=25) | 11 (44%) | - | - | - | 14 (56%) | - |
| TVP / EP (n=8) | 1 (12%) | - | - | - | 7 (88%) | - |
| Ischémie aiguë membre (n=4) | 1 (25%) | - | 1 (25%) | - | 2 (50%) | - |

NE : non évaluable ; AT : alerte thrombolyse. Présentation : n (%).

c) Contexte chirurgical / Geste invasif

i. Description de la population

Cent vingt-trois patients ont bénéficié d'un dosage plasmatique d'AOD dans le cadre d'une chirurgie en urgence et 9 pour un geste invasif à visée diagnostique (7 ponctions lombaires et 2 ponctions articulaires).

ii. Impact du dosage

Vingt-six patients (21%) ont été opérés en urgence sans que le dosage n'ait influencé la prise en charge. Dans 6% (n=6) des cas la question de la réversion s'était

posée avant la réalisation du bloc. Trois l'ont effectivement été devant des dosages élevés et la nécessité d'une chirurgie urgente non reportable (**tableau VII**).

Tableau VII : Répartition de l'impact du dosage dans les contextes chirurgicaux et gestes invasifs.

| | Impact | | | | | |
|------------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|--------|
| | Aucun | Délai de prise en charge | Type de prise en charge | Décision de réversion | Modification thérapeutique | NE |
| Chirurgie (n=122) | 26 (21%) | 86 (70%) | 2 (2%) | 6 (5%) | - | 2 (2%) |
| Gestes invasifs (n=9) | - | 9 (100%) | - | - | - | - |

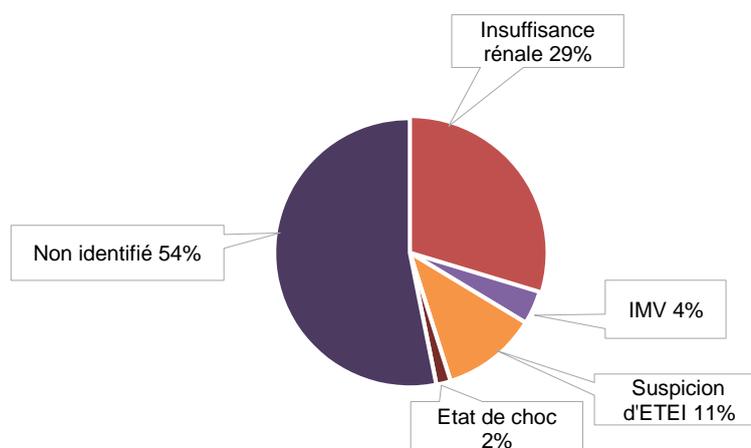
NE : non évaluable. Présentation : n (%)

d) Contexte médical

i. Description de la population

Dans 94 cas, soit 54% de la population, le dosage plasmatique d'AOD s'est fait sans qu'aucun contexte particulier ne soit identifié (**figure 8**). Seulement 5 patients (3%) présentaient un surdosage en anticoagulant et ce uniquement dans la population d'insuffisants rénaux.

Figure 8 : Répartition des diagnostics dans le contexte médical



IMV : intoxication médicamenteuse volontaire

Le dosage n'avait pas eu d'impact dans le cas des contextes médicaux à l'exception d'un patient (**tableau VIII**).

Tableau VIII : Répartition de l'impact dans le contexte médical.

| | Impact | | | | | NE |
|--|-----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|----|
| | Aucun | Délai de prise en charge | Type de prise en charge | Décision de réversion | Modification thérapeutique | |
| Insuffisance rénale (n=50) | 50 (100%) | - | - | - | - | - |
| Intoxications médicamenteuses (n=7) | 7 (100%) | - | - | - | - | - |
| Etats de choc (n=3) | 3 (100%) | - | - | - | - | - |
| Suspicion d'ETEI (n=19) | 19 (100%) | - | - | - | - | - |
| Non identifié (n=94) | 93 (99%) | - | - | 1 (1%) | - | - |

NE : non évaluable. Présentation : n (%)

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux populations en termes de sur dosages ($p=0,22$) et de syndromes hémorragiques graves et non graves ($p=0,75$ et $0,99$ respectivement) (**tableau IX**).

Il y avait significativement moins d'évènements thromboemboliques et ischémiques chez les patients avec une clairance de la créatininémie estimée inférieure à 50 ml/min ($p=0,017$).

Tableau IX : Comparaison des patients insuffisants rénaux versus le reste de la population.

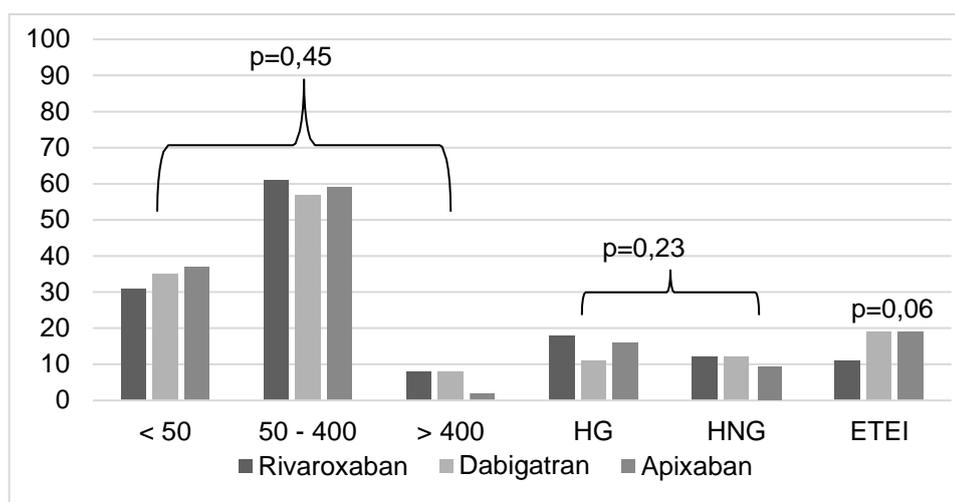
| | CICr \leq 50 ml/min (n=143) | CICr $>$ 50 ml/min (n=228) | p |
|--|----------------------------------|-------------------------------|-------|
| [x] $>$ 400 ng/ml | 13 (9%) | 12 (5%) | 0,15 |
| Hémorragies graves | 18 (13%) | 34 (15%) | 0,82 |
| Hémorragies non graves | 14 (10%) | 22 (10%) | 0,99 |
| ETEI | 13 (9%) | 41 (18%) | 0,017 |
| [x] (ng/ml) | 89 [33 – 189] | 110 [45 – 206] | 0,12 |

CICr : clairance de créatinine. [x] = concentration, ETEI : évènements thromboemboliques ou ischémiques. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec son indice de dispersion (premier et troisième quartile) ou en moyenne (+/- écart type). Les proportions sont exprimées par l'effectif n et leur pourcentage.

e) Comparaison des AOD entre eux

Il n'a été observé aucune différence significative entre les différents anticoagulants que ce soit en termes de dosages ($p=0,45$), de syndromes hémorragiques ($p=0,23$) ou d'évènements thromboemboliques ou ischémiques ($p=0,06$) (figure 9).

Figure 9 : Comparaison des différents anticoagulants entre eux.



HG : Hémorragie grave, HNG : hémorragie non grave

f) Comparaison des dosages < 50 ng/ml, entre 50 et 400 et > 400ng/ml.

Le tableau X représente la comparaison des patients avec un dosage < 50 ng/ml, entre 50 et 400, et >400ng/ml entre eux.

Tableau X : Comparaison des dosages < 50 ng/ml, entre 50 et 400 et > 400ng/ml.

| | [x] < 50 (n=157) | 50-400 (n=332) | [x] > 400 (n=33) | p |
|-----------------------|------------------|----------------|------------------|-------|
| Poids | 77 (+/- 19) | 76 (+/- 20) | 68 (+/- 17) | 0,076 |
| Age | 75 [64 - 86] | 79 [69 - 86] | 81 [70 - 90] | 0,11 |
| Amiodarone | 17 (11%) | 57 (17%) | 8 (24%) | 0,023 |
| Sexe (H) | 85 (54%) | 152 (46%) | 14 (42%) | 0,072 |
| CICr estimée (ml/min) | 61 [46 - 92] | 59 [40 - 85] | 48 [21 - 65] | 0,034 |

[x] : concentration (ng/ml) Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [étendue interquartile] ou en moyenne (+/- écart type). Les proportions sont exprimées par l'effectif n et leur pourcentage.

Parmi les patients avec un dosage > 400ng/ml, seuls deux avaient été reversés dans un contexte hémorragique grave.

g) Performance diagnostique des tests d'hémostase usuels dans la prédiction du seuil de sécurité hémostatique.

Le **tableau XI** présente les performances diagnostiques des tests d'hémostase usuels pour prédire une concentration basse en AOD.

Tableau XI : Performances diagnostiques d'un TP > 80 % et d'un TCAr < 1,2

| | | VPN | VPP | Sp | Se |
|----------------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Rivaroxaban (n = 244) | ≤ 30 ng/ml | 31 / 48 = 65% | 176 / 196 = 90% | 31/51 = 61% | 176 / 193 = 92% |
| | ≤ 50 ng/ml | 39 / 48 = 81 % | 161 / 196 = 82 % | 39 / 74 = 53% | 161 / 170 = 95% |
| Dabigatran (n = 98) | ≤ 30 ng/ml | 11 / 15 = 73 % | 67 / 83 = 81 % | 11 / 27 = 41 % | 67 / 71 = 94 % |
| | ≤ 50 ng/ml | 14 / 15 = 93 % | 62 / 83 = 75 % | 14 / 35 = 40 % | 62 / 63 = 98 % |

VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, Se : sensibilité, Sp : spécificité

Les patients sous rivaroxaban ou sous dabigatran ayant un TP et un TCA normaux ont un dosage proche du seuil de sécurité hémostatique dans 81 et 93% des cas respectivement.

DISCUSSION

Résultats

Impact global

Dans notre étude, le dosage plasmatique des AOD a eu un impact sur la prise en charge des patients dans plus d'un tiers des cas. Une étude rétrospective récente montrait que le monitoring de la concentration avait influencé la prise en charge des patients dans la moitié des cas. Il s'agissait de patients en hospitalisation conventionnelle, ambulatoire ou en urgence. Ces dosages avaient eu un impact dans des problématiques hémorragiques, ischémiques ou invasives [17].

Contexte hémorragique

Concernant le contexte hémorragique grave, dans notre étude le dosage plasmatique avait impacté la décision de réversion dans 35% des cas. Les propositions GIHP 2016 préconisent une réversion ou un geste hémostatique sans délai, donc sans attendre les résultats de la biologie [13] (**annexe 2**). L'American College of Cardiology (ACC) étend cette attitude à tous les AOD dans ses propositions de 2017 [18]. La biologie ne doit donc pas freiner la prise en charge. Cependant, l'antidote spécifique du dabigatran (idarucizumab) peut avoir un effet transitoire et une augmentation du taux circulant de l'anticoagulant a été observé à distance de la réversion. Une revue de la littérature des études animales et sur l'Homme retrouvait des résultats contradictoires concernant les antidotes non spécifiques (Concentrés de Complexes Prothrombinique (CCP) activés ou non) [19].

Le dosage plasmatique a donc toute sa place et reste essentiel dans la prise en charge de ces patients pour monitorer la réversion.

Dans notre étude, seul 39% des patients ont été reversés (sans délai) conformément aux propositions du GIHP. Bien souvent ils ne l'étaient pas lorsque l'atteinte de l'organe critique avait peu de retentissement fonctionnel ou était a contrario au-delà de toute ressource thérapeutique. Toutefois, ces propositions ont été émises en 2016, soit à la fin de la période d'analyse.

Concernant le contexte hémorragique non grave, le dosage plasmatique d'AOD ne semble jamais avoir influencé la prise en charge médicale aux Urgences. La place de la biologie dans ce contexte n'est pas claire. Le GIHP ne le recommande pas dans ses propositions de 2016 sur le dabigatran. En revanche, une étude concomitante de Godier et al. l'intégrait dans un algorithme décisionnel [20]. En l'absence de recommandations claires les praticiens transposent probablement les recommandations HAS 2008 relatives aux AVK aux hémorragies survenant sous AOD [2]. Cependant, le profil pharmacologique de ces derniers diffère totalement des AVK. Une meilleure connaissance de la pharmacologie des AOD, un interrogatoire minutieux du patient et une absence de signes de gravité cliniques d'hémorragie permettrait probablement de s'affranchir du dosage plasmatique dans ce contexte.

Les facteurs de risques de survenue d'hémorragies commencent à être bien connus et identifiés. Ceux-ci sont les poids faibles, l'insuffisance rénale, l'âge élevé et les interactions médicamenteuses [8–11]. La voie d'élimination des AOD dépend pour beaucoup de la fonction rénale pour le dabigatran (en proportion moindre pour les xabans) [21,22]. Une étude taïwanaise rétrospective sur plus de 90 000 patients montrait une augmentation des saignements majeurs lors de la co-prescription, entre autres, d'un AOD et d'amiodarone [12]. L'amiodarone est bien connue pour interagir avec certaines enzymes du cytochrome P450 et peut potentialiser par ce biais l'effet des anticoagulants oraux [23]. Pour autant, nous n'avons pas identifié de facteurs de risques hémorragiques dans notre population. Ceci peut s'expliquer par un nombre

important de données manquantes notamment en termes de fonction rénale. Pour la moitié des patients présentant un syndrome hémorragique nous n'avions pas d'estimation de la clairance de la créatinine. De plus, le renseignement du traitement personnel du était parfois absent, la proportion de patients sous amiodarone pourrait donc être sous-estimée. Néanmoins, une clairance estimée basse et la prise d'amiodarone apparaissent, dans notre étude, associés à un surdosage.

Contexte thromboembolique et ischémique

Concernant le contexte thromboembolique et ischémique, les propositions SFNV 2016 sur le dosage des AOD sont spécifiques à « l'alerte thrombolyse » (**annexe 3**). Le dosage est indiqué lorsque la dernière prise est supérieure à 48h ou inconnue. Il est aisément compréhensible que cette information puisse être difficile à obtenir dans le cadre de l'AVC. Une concentration basse autorise la réalisation de la thrombolyse [15]. Devant l'importance d'un résultat rapide il est essentiel que la mesure de la concentration soit effectuée dans les plus brefs délais après l'arrivée du patient. En dehors de cette situation particulière, la place du dosage plasmatique n'est pas encore définie. Dans notre étude, le dosage avait un impact en urgence sur le type de prise en charge, et ce principalement dans la décision de thrombolyse.

Le deuxième impact en termes de prise en charge dans notre étude était la modification du traitement antithrombotique. Dans près de 50% des cas de survenue d'ETEI le dosage plasmatique était dans les valeurs cibles d'anticoagulation et le risque était augmenté avec un dosage bas. Un défaut d'observance pourrait expliquer ce résultat, néanmoins, le manque de données sur la date de dernière prise (95%) ne nous permet pas de conclure. Cet impact médical différé du dosage plasmatique est à nuancer dans la mesure où la survenue d'évènements thromboemboliques ou

ischémiques sous anticoagulation efficace devrait probablement mener à un changement de thérapeutique antithrombotique.

Les facteurs de risques de d'évènements thrombo-emboliques ou ischémiques sont moins étudiés que les évènements hémorragiques. Une étude récente identifie une augmentation des évènements thrombo-emboliques et ischémiques dans les populations avec des concentrations plus basses en AOD en association à un score de CHAD2DS2-VASc élevé et un âge élevé [24]. La concentration basse en AOD avait également été identifiée comme un facteur de risque dans notre étude et l'amiodarone apparaissait comme un facteur protecteur d'ETEI. Ceci est probablement lié aux propriétés de l'amiodarone précédemment citées.

Contexte chirurgical

Concernant le contexte chirurgical et les gestes invasifs, il y avait un impact sur le délai de prise en charge dans 72% des cas. Le dosage plasmatique d'AOD en péri-opératoire est essentiel afin de guider le « timing » de prise en charge lors des chirurgies à risque hémorragique modéré à élevé. Nous n'avons pas étudié le degré d'urgence ou le risque hémorragique de la chirurgie. Toutefois la recherche de la date de dernière prise de l'anticoagulant pourrait autoriser la réalisation de chirurgies à risque hémorragique élevé ou faible sous couvert d'une fonction rénale normale [13].

Contexte médical

Concernant le contexte médical, il a été identifié 94 cas pour lesquels le contexte de dosage n'avait pu être identifié, ce qui implique que le dosage plasmatique a probablement été réalisé de manière systématique. Dans tous les cas - sauf un - de dosages dans des contextes médicaux, il ne semble pas y avoir eu d'impact sur la prise en charge médicale. Plus spécifiquement, quand le dosage avait été demandé devant une insuffisance rénale en dehors d'un contexte hémorragique, il n'avait jamais

modifié la prise en charge du patient même lorsqu'on était en présence d'un surdosage. Encore une fois, l'attitude en cas de surdosage asymptomatique sous AOD n'est probablement pas la même que lorsqu'il survient sous AVK [2]. La demi-vie courte des AOD, le prix élevé et l'efficacité clinique controversée des antidotes (antidote spécifique : idarucizumab, antidotes non spécifiques : Concentrés de Complexe Prothrombinique (CCP) activés et non activés) justifieraient de ne pas entreprendre une réversion en urgence [2]. Ce d'autant plus que le risque thrombotique lié aux agents pro coagulants n'est probablement pas négligeable.

Performances diagnostiques des tests de coagulation usuels

Les tests d'hémostase usuels sont mal corrélés à la concentration plasmatique des anticoagulants oraux directs [25–27]. Le GIHP avait proposé une solution dégradée pour le rivaroxaban et le dabigatran en cas de non disponibilité des appareils spécifiques de mesure de la concentration [16]. L'apixaban modifiant peu les tests d'hémostase en dehors de l'anti-Xa. Un TP et un TCA normaux pouvaient faire estimer de manière à peu près certaine un taux plasmatique d'AOD proche du seuil de sécurité hémostatique, à l'époque considéré à 30 ng/ml [16,20]. Dans notre étude nous avons montré que cette association permettait encore mieux de s'assurer d'être proche du nouveau seuil de 50 ng/ml sans garantie formelle. Toutefois les tests usuels ne permettent en aucun cas de prédire un éventuel surdosage en AOD. Les AOD entraînent autant d'hémorragies graves que les AVK et leur commercialisation devrait continuer de croître dans les prochaines années [28]. Il devient donc indispensable que les techniques spécifiques de mesures de leur concentration plasmatique se généralisent à l'ensemble des centres hospitaliers avec une structure d'urgence.

Effets indésirables des AOD : comparaison des AOD entre eux

Dans notre étude, il n'était pas retrouvé de majoration de saignements ou d'évènements thromboemboliques entre les différents AOD. Une étude récente retrouvait un nombre de saignements significativement inférieurs chez les patients traités par apixaban par rapport aux deux autres anticoagulants [29].

Sur le plan médico-économique, 94 dosages ont été effectués probablement de manière systématique. L'estimation du coût du dosage plasmatique d'AOD est complexe et variable. Dans notre centre, un dosage plasmatique d'AOD est estimé de 5,40€ (rivaroxaban) à 43€ (dabigatran), cet écart de prix s'expliquant par le coût élevé du réactif et par la raréfaction des demandes de dosage en dabigatran. Le coût de ces 94 dosages systématiques a ainsi pu être estimé à environ 1000€ sur les cinq années.

Paradoxalement, les demandes de dosages en dabigatran entre 2014 et 2017 se sont effondrées alors que le premier antidote spécifique voyait le jour. Ceci est probablement le reflet d'une diminution de sa prescription. En effet, le dabigatran est victime du passage d'important à modéré de son service médical rendu (SMR) par la commission de transparence de l'HAS de 2014. Dans le même temps l'apixaban a bénéficié d'une augmentation de son SMR.

Limites de l'étude

Le principal biais de cette étude est son caractère rétrospectif. La difficulté inhérente à toute analyse rétrospective est le manque d'exhaustivité des données. A titre d'exemple il n'a pu être estimé que 371 clairances de la créatininémie dans notre population de 522 patients. Le poids est une donnée peu retranscrite voire recherchée et ce d'autant plus dans le contexte de l'urgence.

En ce sens, nous n'avons pas pu définir de population sous dosée dans la mesure où la date/heure de dernière prise, l'observance et la posologie des anticoagulants sont très peu renseignés (5% de notre population). Il est difficile de savoir à quel moment de la cinétique du médicament le patient se trouvait au moment du prélèvement sanguin. La concentration est maximale deux heures après la prise et proche de 50 ng/ml au bout de deux demi-vies d'élimination. L'explication à ce défaut d'information est sûrement liée à un manque de temps dans les services d'urgence et probablement aussi à une méconnaissance de la pharmacologie. Pourtant l'heure de la dernière prise est au cœur des recommandations actuelles du GIHP et de la SFNV et permettrait sûrement de prendre en charge plus efficacement certains patients [13,15].

Notre objectif principal, à savoir l'impact du dosage plasmatique était un critère d'évaluation subjectif. Bien souvent l'impact du dosage plasmatique avait dû être déduit. Par exemple, dans les contextes chirurgicaux, nous avons déduit un impact sur le délai de prise en charge quand le dosage avait été répété et l'intervention effectuée à la négativation de la concentration.

Il a été calculé le score HAS-BLED pour chacun des patients, néanmoins ce score avait été édité pour les patients sous AVK [30]. Certaines modalités ne sont pas applicables aux AOD (INR labile) et sont difficiles à évaluer en urgence (hypertension artérielle instable, hyperbilirubinémie etc.). Il avait été pris le parti de l'inclure tout de même à notre analyse à défaut de score spécifique pour les AOD.

Les techniques d'analyses actuelles ne permettent pas de détecter des concentrations très faibles d'anticoagulant (< 30 ng/ml). Dans notre centre les résultats lorsque la concentration est basse apparaissent « <30ng/ml ». Il a donc été choisi arbitrairement de prendre une valeur à 29 ng/ml afin d'éviter la perte de 20% des données en termes de dosages.

CONCLUSION

Le dosage plasmatique d'AOD en urgence n'a probablement pas sa place en dehors des problématiques spécifiques aux anticoagulants : hémorragiques graves, ischémiques et invasives. Il semblerait qu'il n'y ait pas d'utilité à réaliser un dosage plasmatique d'AOD en urgence pour les patients admis pour hémorragie non grave. Les patients dosés dans un contexte médical hors thromboembolique ou ischémique n'ont pas été impactés par le dosage plasmatique. Une meilleure connaissance de ces traitements et de leur pharmacologie est essentielle afin d'optimiser la prise en charge des patients. La survenue d'évènements thromboemboliques lorsque la concentration plasmatique est basse réinterroge sur la nécessité d'un suivi biologique en routine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. Commission de transparence; 2018 janv.
2. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc.* 2008;33:S70- 1.
3. Sardar P, Chatterjee S, Lavie CJ, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D, et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. *Int J Cardiol.* 2015;179:279- 87.
4. Linkins L-A. Bleeding risks associated with vitamin K antagonists. *Blood Rev.* 2013;27:111- 8.
5. Quelle est la situation actuelle de l'utilisation des NACO? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Quelle-est-la-situation-actuelle-de-l-utilisation-des-NACO/(offset)/1)
6. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:464- 70.
7. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH.* 2016;14:623- 7.
8. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:321- 8.
9. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:249- 55.
10. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol.* 2013;29:S24-33.
11. Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother.* 2013;47:1478- 87.
12. Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, Chiou M-J, Wen M-S, Kuo C-T, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.*

2017;318:1250- 9.

13. Albaladejo P, Pernod G, Godier A. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). :22. Proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - Septembre 2016

14. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145:105-112.e15.

15. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, Maistre ED. Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant direct - Proposition de la Société Française de Neurovasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). :22.

16. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, 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. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:382- 93.

17. Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, Raccah BH, Roth B, Da'as N, et al. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis*. 2018; 45(4);543-549.

18. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:871- 98.

19. Lee FMH, Chan AKC, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor-specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concentrate: a review of animal and human studies. *Thromb Res*. 2014;133:705- 13.

20. Godier A, Martin A-C, Rosencher N, Susen S. Hémorragie survenant chez un patient traité par un anticoagulant oral direct. *J Mal Vasc*. 2016;41:272- 8.

21. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011;68:1506- 19.

22. Meddahi S, Samama M-M. [Pharmacologic and clinical characteristics of direct inhibitors of factor Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban and betrixaban]. *J Mal Vasc*. 2014;39:183- 94.

23. McDonald MG, Au NT, Rettie AE. P450-Based Drug-Drug Interactions of Amiodarone and its Metabolites: Diversity of Inhibitory Mechanisms. *Drug Metab Dispos*. 2015;43:1661- 9.

24. Testa S, Paoletti O, Legnani C, Dellanoce C, Antonucci E, Cosmi B, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost JTH*. 2018;
25. Adcock DM, Gosselin RC. The danger of relying on the APTT and PT in patients on DOAC therapy, a potential patient safety issue. *Int J Lab Hematol*. 2017;39 Suppl 1:37- 40.
26. Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou M-H, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost*. 2014;111:240- 8.
27. Godier A, Martin A-C, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou M-H, Ibrahim F, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Res*. 2015;136:763- 8.
28. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, 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 Lond Engl*. 2014;383:955- 62.
29. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-1022.e1.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093- 100.

ANNEXES

Annexe 1 : Scores de CHA2DS2-VASc et HAS-BLED

| | | |
|-----------|----------------------|---------|
| C | Dysfonction VG ou IC | Score 1 |
| H | HTA | Score 1 |
| A2 | Age \geq à 75 ans | Score 2 |
| D | Diabète | Score 1 |
| S2 | AVC/AIT/embolie | Score 2 |
| V | Maladie vasculaire | Score 1 |
| A | Age 65 - 74 ans | Score 1 |
| Sc | Sexe féminin | Score 1 |

Score d'évaluation du risque embolique chez les patients souffrant de FANV

Score 0 : pas d'anticoagulation

Score > 1 : Anticoagulation à envisager

Score \geq 2 : Indication d'anticoagulation

| | Items HAS BLED | points |
|----------|---|--------|
| H | Hypertension non contrôlée avec ou sans traitement antihypertenseur | 1 |
| A | Anomalies fonction rénale ou hépatique | 1 ou 2 |
| S | antécédent d'AVC ischémique (Stroke) | 1 |
| B | antécédent de saignement ou prédisposition (Bleeding) | 1 |
| L | INR Labiles (temps passé hors zone thérapeutique supérieur à 60%) | 1 |
| E | âge > 65ans (Elderly) | 1 |
| D | consommation d'alcool ou prise médicamenteuse AINS ou AP (Drugs) | 1 ou 2 |

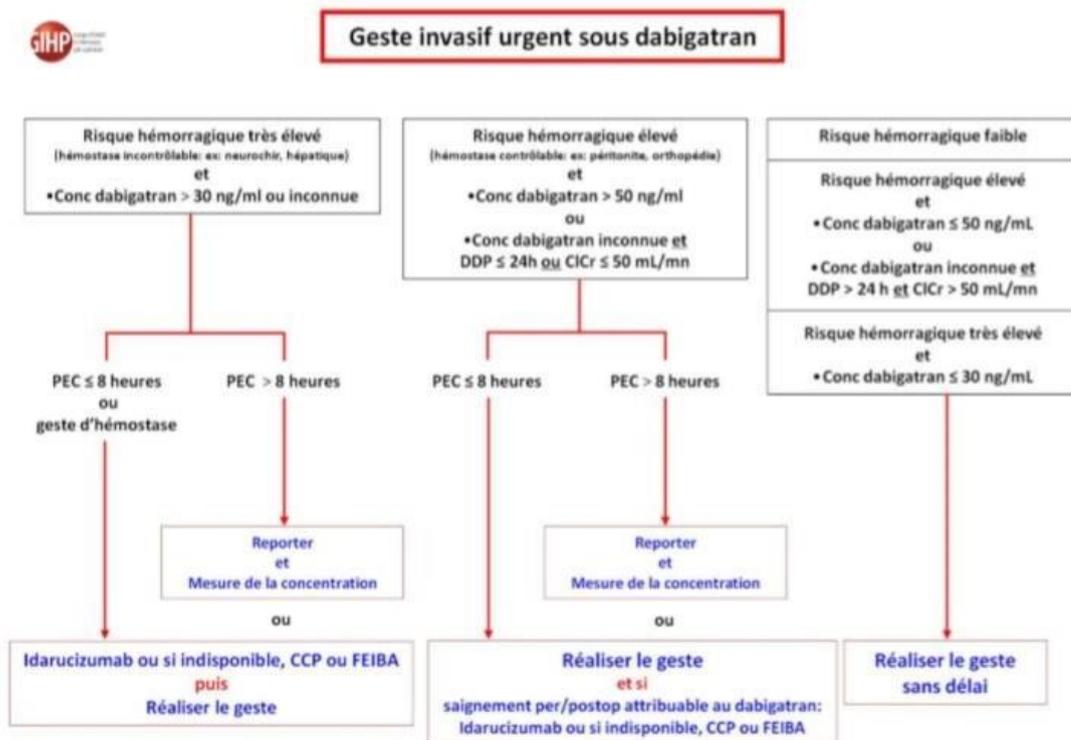
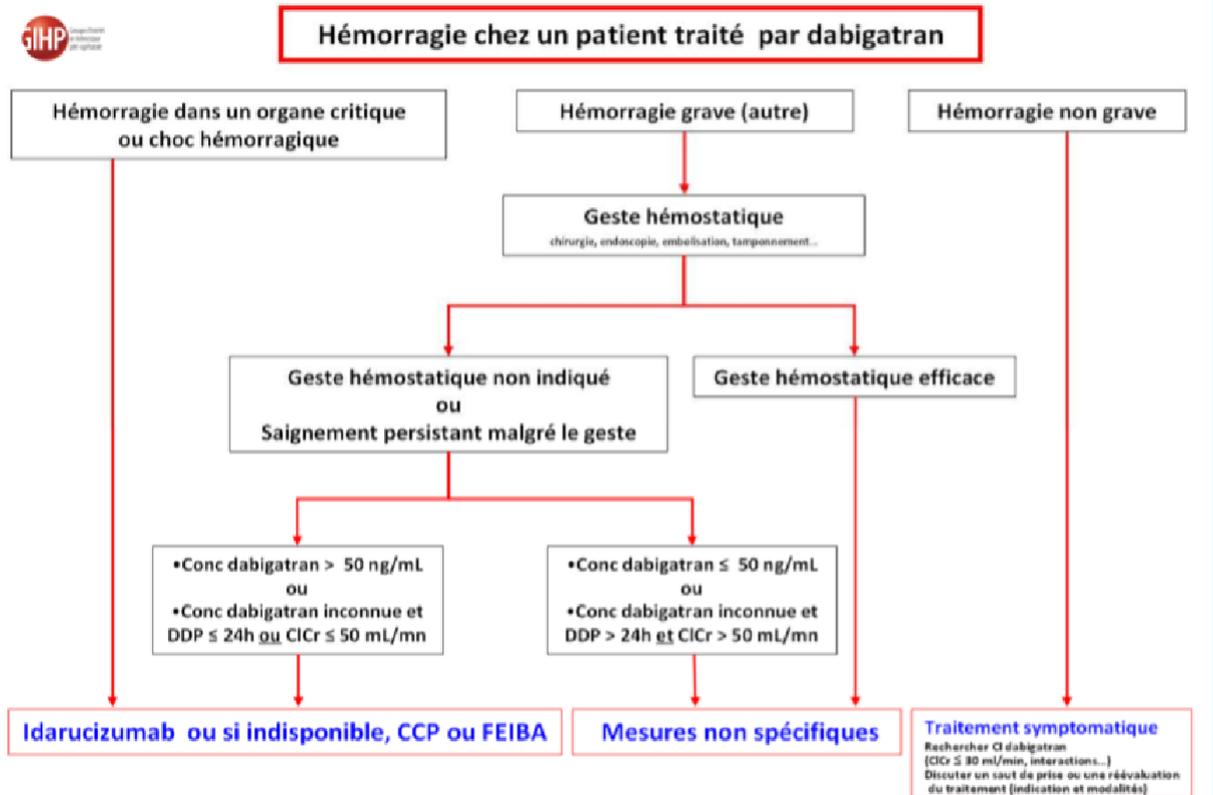
Facteurs de risque cliniques et biologiques de saignement majeur

Score 0 à 1 : risque hémorragique faible

Score 2 : risque hémorragique modéré

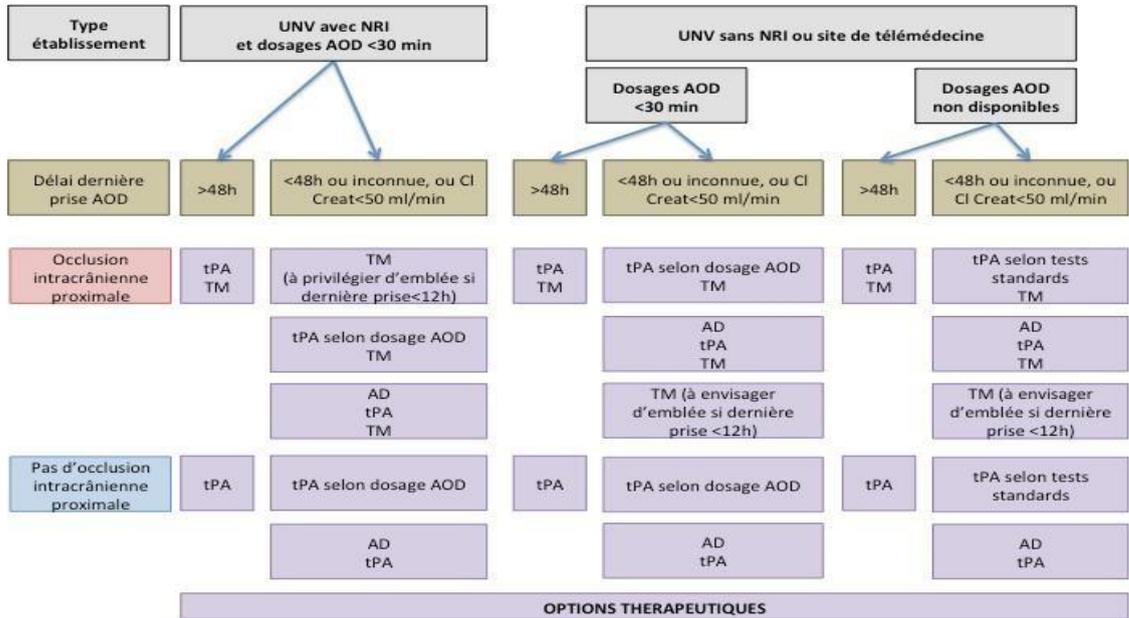
Score \geq 3 : risque hémorragique élevé

Annexe 2 : Propositions de prise en charge des hémorragies et en cas de procédure invasive chez les patients traités par dabigatran (GIHP 2016)

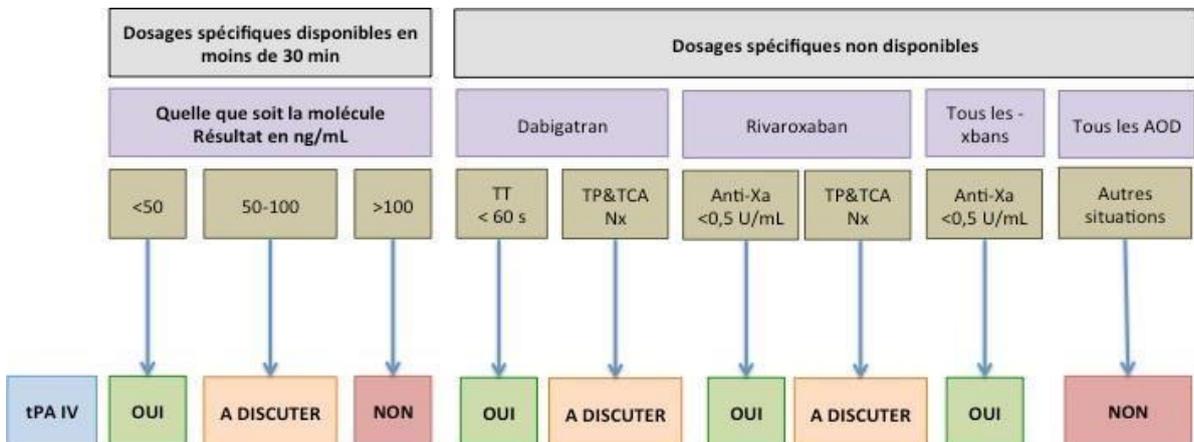


(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; CICr: Clearance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique; PEC: prise en charge)

Annexe 3 : Algorithme décisionnel de thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant direct - Proposition de la Société Française de Neurovasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)



UNV : unité de neurovasculaire ; NRI : neuroradiologie interventionnelle ; tPA : thrombolyse, TM : thrombectomie mécanique ; AD : antidote ; ClCr : clairance de la créatinine (selon Cockcroft) ; ? : horaire de dernière prise inconnu.



TT : temps de thrombine ; TP : temps de prothrombine ; TCA : temps céphaline activateur ; Anti-Xa non spécifique ; Nx : normaux

BAHEUX

Eugénie

Date de soutenance : **19 avril 2018**

Etat des lieux et évaluation de l'impact médical, du dosage plasmatique des anticoagulants oraux directs aux Urgences de Janvier 2012 à Septembre 2017.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Hémostase – Urgences

DES + spécialité : DES anesthésie-réanimation

Mots-clés : Dosage, Anticoagulants oraux directs (AOD), Urgences, Hémorragie.

RESUME

Contexte : La prescription d'anticoagulants oraux directs (AOD) a augmenté de 360% depuis 2012. Leur principal intérêt réside dans l'absence de nécessité d'un suivi biologique. Toutefois, cette absence commence à être discutée. Dans quelques situations urgentes (hémorragie grave ou « alerte thrombolyse »), le dosage plasmatique fait partie intégrante de la prise en charge proposée par les sociétés savantes. En dehors de ces problématiques, peu d'études ont évalué la pertinence d'un tel dosage en urgence. Le but de notre étude était d'établir un état des lieux des contextes de réalisation des dosages plasmatiques d'AOD en urgence et de rechercher leur impact médical sur la prise en charge.

Patients et Méthode : Ont été inclus rétrospectivement tous les patients ayant bénéficié d'un premier dosage plasmatique de la concentration d'anticoagulant d'apixaban, rivaroxaban ou dabigatran dans les services d'urgences du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille entre janvier 2012 et septembre 2017. L'objectif principal était de déterminer le premier impact médical que le dosage avait entraîné. Les objectifs secondaires consistaient en une analyse par contexte, une recherche de facteurs de risque hémorragiques ou ischémiques et une analyse de la performance des tests d'hémostase usuels pour la prédiction du seuil de sécurité hémostatique.

Résultats : Cinq cent vingt-deux dosages ont été analysés. 30% (n=157) étaient en dessous de 50 ng/ml et 6% (n=33) au-dessus de 400 ng/ml. Le dosage d'anticoagulant avait eu un impact médical dans 37% (n=193) des cas et principalement pour des contextes d'hémorragies graves (17%), d'ischémie (27%) et de chirurgie (53%). A l'opposé le dosage plasmatique d'AOD n'a pas modifié la prise en charge en urgence des patients admis pour hémorragie non grave et aucun risque hémorragique surajouté n'était identifié dans ce contexte. La concentration plasmatique était plus basse lorsqu'elle était mesurée dans un contexte thromboembolique et ischémique avéré ($p=0,032$). Les patients traités par rivaroxaban ou dabigatran dont le TP et le TCA étaient normaux avaient un dosage inférieur à 50 ng/ml dans 81 et 93% des cas respectivement.

Conclusion : Le dosage plasmatique des AOD aux Urgences influençait la prise la prise en charge en cas d'hémorragie grave, d'évènement thromboembolique ou ischémique ainsi qu'en cas de procédure invasive. Son pertinence restait à définir dans les hémorragies non graves et les contextes médicaux.

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie Susen

Monsieur le Professeur Éric Kipnis

Directeur :

Monsieur le Docteur Benjamin Bijok