



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025 TOU3 2034

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Pierre CAMPAN

**CARACTÉRISTIQUES DES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES SOUS
ANTICOAGULANTS AU CHU DE TOULOUSE EN 2023**

Date de soutenance : 14 mai 2025

Directrice de thèse : Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

JURY

Présidente : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1er assesseur : Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE
2ème assesseur : Madame le Docteur Haleh BAGHERI
3ème assesseur : Monsieur le Docteur Bernard CHAMPANET
4ème assesseur : Monsieur le Docteur Camille BELHAOUARI

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.(*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

À la présidente du Jury,

Madame le Professeur Brigitte SALLERIN

Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Santé de Toulouse, Praticien Hospitalier

Directrice adjointe du Département des Sciences Pharmaceutiques.

Vous nous avez fait l'immense honneur d'accepter de présider ce jury et de nous apporter votre expertise et votre expérience. J'espère que ce travail répondra à vos attentes.

Vous m'avez suivi avec une grande bienveillance tout au long de mon cursus universitaire et, grâce à vous, j'ai pu découvrir la pharmacie clinique au sein du CHU. Vous avez éveillé un intérêt certain pour la discipline cardiovasculaire et m'avez enseigné sa pharmacologie clinique.

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir toujours soutenu et encouragé.

Merci pour ces années d'apprentissage passionnantes pour lesquelles je souhaite vous assurer de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

À ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Alessandra BURA-RIVIERE

Professeur de Médecine Vasculaire à la Faculté de Médecine de Toulouse,

Praticien Hospitalier

Cheffe de service de Médecine Vasculaire au CHU de Toulouse.

Je suis profondément honoré d'avoir réalisé ce travail sous votre direction. Je vous exprime ma gratitude pour la confiance que vous m'avez témoignée en me confiant ce projet.

Merci de m'avoir fait découvrir la Médecine Vasculaire à vos côtés et de m'avoir permis de suivre vos visites et vos consultations. Je vous suis considérablement reconnaissant de m'avoir intégré dans votre service pendant mon externat pour un stage qui m'a passionné et m'a ouvert des horizons nouveaux.

Merci pour votre patience et votre disponibilité, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Recevez, avec toute ma gratitude, l'assurance de mon profond respect.

Aux membres du Jury,

Madame le Docteur Haleh BAGHERI

Pharmacien Pharmacologue, Praticien Hospitalier

Directrice du Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse

Merci de nous faire le privilège de siéger à ce jury, d'avoir accepté de juger mon travail et d'y apporter votre vision et votre expérience, en particulier en matière de pharmacovigilance. Votre analyse et vos remarques constituent pour moi une opportunité unique d'enrichissement intellectuel. J'espère que cette recherche répondra à vos exigences et à la rigueur de votre expertise.

Je vous prie de croire en ma plus haute considération accompagnée de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Bernard CHAMPANET

Pharmacien titulaire d'officine

Président du Syndicat des Pharmaciens du Tarn

Je vous remercie de nous faire l'honneur de votre présence à ce jury. Merci de l'attention particulière que vous portez à ce travail. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de l'évaluer et d'y apporter votre éclairage et votre grande expérience de pharmacien d'officine. J'espère que cette étude saura répondre à vos attentes professionnelles, en particulier pour promouvoir les entretiens pharmaceutiques.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

Monsieur le Docteur Camille BELHAOUARI

Pharmacien titulaire d'officine

Merci de me faire l'honneur de siéger à ce jury. Je vous remercie très sincèrement pour la façon dont vous m'avez accueilli, pour votre disponibilité, votre accessibilité, vos conseils, vos encouragements et votre bienveillance à mon égard. Découvrir l'exercice pharmaceutique à vos côtés a été un véritable privilège et je mesure avec reconnaissance l'opportunité qui m'a été offerte.

Je nourris l'espoir que notre collaboration perdurera.

Je vous prie de recevoir ma gratitude la plus sincère et l'expression respectueuse de mes amitiés.

À mes parents, Merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé, quelles que soient les circonstances. Le chemin parcouru grâce à vous est considérable : vous avez toujours été mon premier soutien, pas seulement pendant ce cursus. Je vous dois beaucoup et ne saurai jamais vous témoigner la reconnaissance à la hauteur de mon sentiment.

Merci d'avoir toujours cru en moi.

À mes frères et sœurs, Léa, Sophie et Hugo, Merci de vos encouragements et de l'intérêt que vous avez toujours porté à mes études. Je suis fier d'être votre frère.

À toute ma famille, et tout particulièrement à Éric et Huong, merci de m'avoir soutenu et conseillé dès le début de mes études, vos expériences ont été grandement instructives.

Au Docteur Anne GUILLERMIN, Merci Anne de m'avoir accueilli aux Urgences pendant mon externat. Merci d'avoir tant œuvré pour rendre cette thèse possible, de l'aide matérielle à l'échange des recommandations concernant les anticoagulants. Ces mois de stage à tes côtés m'ont fait grandir. J'espère que nous retravaillerons ensemble.

À l'équipe de la Pharmacie de Mondonville, Mathilde, Carine, Céline, Laurie, Carole, Christelle, Sandra : Merci de m'avoir initié à la pharmacie d'officine, de m'avoir montré les rouages d'un métier que je connaissais si peu.

Germain, Claire, Alyssa, Charlène et Marion : Merci pour ces années entre collègues mais surtout entre amis, les souvenirs et les rires de ces années resteront gravés dans ma mémoire.

À l'équipe du service de Médecine Vasculaire du CHU de Toulouse, et particulièrement aux Docteur LAPEBIE et à Céline, Justine et Alexis. Merci de m'avoir accueilli et intégré dans votre exercice tout au long de mon stage. Merci de votre soutien à mon projet. Merci aussi à Thérèse d'avoir été l'intermédiaire indispensable avec le Professeur BURA-RIVIERE.

À mes amis de toujours, Callixte, Corentin, Quentin, Paul et Paul-Antoine, Merci d'avoir pris part à tant de moments mémorables et d'avoir toujours su vous montrer présents lorsque cela comptait vraiment. Votre amitié immémoriale m'est précieuse.

A mes amis de Pharmacie, et particulièrement à Marion, Merci pour ces années, entre révisions et sorties, paniques et réussites, on a formé une super équipe.

À Seb, tu as été pendant tout ce cursus mon infatigable soutien et mon frère d'arme, dans la vie universitaire comme partout ailleurs. Ces années d'étude sont passées incroyablement vite à tes côtés et je n'aurais pu souhaiter connaître une amitié plus fidèle. Merci pour le chemin parcouru, pour tes encouragements et tes conseils.

À Amélie, Merci de partager ma vie depuis déjà plus d'un an. Merci de me soutenir quotidiennement dans tout ce que j'entreprends, et de me faire devenir une meilleure version de moi-même. Merci de m'avoir accompagné, parfois tard, dans la rédaction de ce travail. Merci de construire ta vie avec moi.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	11
INDEX DES ANNEXES	13
INDEX DES ILLUSTRATIONS	14
INTRODUCTION	15
ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES	16
I. LES ANTICOAGULANTS ORAUX ET INJECTABLES	16
A. HISTORIQUE ET DEFINITIONS	16
B. INDICATIONS ET CRITERES DE CHOIX	17
C. HEPARINES NON FRACTIONNEES, HEPARINES DE BAS POIDS MOLECULAIRE	19
1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique	19
2. Surveillance biologique des HBPM	19
3. Contre-indications et interactions	19
4. Antidote des HBPM	20
D. ANTIVITAMINES K	20
1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique	20
2. Surveillance biologique	21
3. Contre-indications et interactions	21
4. Antidote	22
E. ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS	22
1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique	22
2. Surveillance biologique	23
3. Contre-indications et interactions	23
4. Antidote	24

II. LES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES	25
A. FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUE LIES AU PATIENT	26
B. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	27
C. ÉVALUATION DU RISQUE HEMORRAGIQUE	28
III. PRISE EN CHARGE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES	29
A. ÉVALUATION CLINICO-BIOLOGIQUE	29
B. RECOMMANDATIONS GENERALES DE PRISE EN CHARGE	30
C. PARTICULARITES DES AVK	30
D. PARTICULARITES DES AOD	31
E. PARTICULARITES DES HBPM	31
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	33
MATÉRIEL ET MÉTHODE	34
I. GENERALITES ET EXTRACTION DES DONNEES	34
II. CRITERES D'INCLUSION	34
III. CRITERES D'EXCLUSION	35
IV. CONSTRUCTION DE LA BASE DE DONNEES	36
V. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE	37
RÉSULTATS	39
I. RECENSEMENT DES INCLUSIONS	39
II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	41
A. CARACTERISTIQUES DU PATIENT	42
B. TRAITEMENT ANTICOAGULANT : CARACTERISTIQUE DE LA MOLECULE	42
C. FACTEURS DE RISQUE HEMORRAGIQUE ET CO-MEDICATION D'INTERET	43
III. CARACTERISTIQUES DE L'HEMORRAGIE	46
A. LOCALISATION HEMORRAGIQUE	46
B. CIRCONSTANCES HEMORRAGIQUES	47
C. MARQUEURS BIOLOGIQUES	48
1. Hémoglobine	48
2. International Normalized Ratio (INR)	48
3. Dosage plasmatique des AOD	48

IV. CARACTERISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE	49
A. DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE	50
1. Nature du geste hémostatique	50
2. Transfusions	51
3. Antagonisation de l'anticoagulant	51
4. Reprise de l'anticoagulation	51
5. Suivi d'INR post-hémorragique	52
B. ÉVOLUTION PENDANT LA PRISE EN CHARGE	52
1. Service de prise en charge	52
2. Durée de séjour	52
3. Récidive hémorragique et thrombotique	52
4. Pronostic	53
5. Mortalité	53
6. Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)	53
DISCUSSION	54
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	54
TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS EN COURS AU MOMENT DE L'HEMORRAGIE	55
CO-MEDICATION	55
RISQUE HEMORRAGIQUE	57
CARACTERISTIQUES DE L'HEMORRAGIE	57
CARACTERISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE AU CHU	58
PHARMACOVIGILANCE	60
LIMITATIONS	61
ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	62
CONCLUSION	63
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64
ANNEXES	82

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

AC : Anticoagulant

AE : Avis d'Expert

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ANSES : Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

AOD : Anticoagulant Oral Direct

ARA II : Antagonistes du Récepteur à l'Angiotensine II

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : AntiVitamine K

BB : BétaBloquant

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CGR : Culot de Globules Rouges

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMI : CardioMyopathie Ischémique

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CYP450 : Cytochrome P450

DAPT : Double Anti-agrégation Plaquettaire

DDI : Drug-to-Drug Interaction

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DIM : Département de l'Informatique Médicale

DT : Diabète

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EP : Embolie Pulmonaire

ESC : European Society of Cardiology

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

FA : Fibrillation Atriale

FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent

GIHT : Groupe d'Intérêt en Hémostase Péri-opératoire

HAS : Haute Autorité de Santé

HARM : Hemorragie Anticoagulant Risk Monitoring 2023
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine Non Fractionnée
HTA : HyperTension Artérielle
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IH : Insuffisance Hépatique
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IR : Insuffisance Rénale
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PAS : Pression Artérielle Systolique
PFC : Plasma Frais Congelé
PgP : Glycoprotéine P
PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information
PPSB : Prothrombine, Proconvertine, Stuart, anti-hémophilique B
RAD : Retour à Domicile
RFE : Recommandations Formalisées d'Experts
SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
SFTH : Société Française de Thrombose et d'Hémostase
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation
TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine
TCA : Temps de Céphaline avec Activateur
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick
UGD : Ulcère Gastro-Duodéal
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VKOR : Vitamine K épOxyde Réductase
WMW : Test statistique de Wilcoxon-Mann-Whitney

INDEX DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible</i>	82
<i>Annexe 2 : Exemple de schémas d'initiation de dose de warfarine</i>	83
<i>Annexe 3 : Exemple de schémas d'ajustement de dose de warfarine</i>	84
<i>Annexe 4 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK</i>	85
<i>Annexe 5 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous dabigatran (Pradaxa®)</i>	86
<i>Annexe 6 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD anti-Xa</i>	87
<i>Annexe 7 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous HBPM</i>	88
<i>Annexe 8 : Grilles utilisées pour le calcul des scores HAS-BLED et HEMORR2HAGES</i>	89

INDEX DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : Nombre d'anticoagulants délivrés par molécule aux Etats-Unis via Medicare</i>	16
<i>Figure 2 : Inclusion et exclusion des patients à partir des données PMSI</i>	40
<i>Figure 3 : Distribution des AOD par molécule</i>	42
<i>Figure 4 : Comorbidités associées</i>	44
<i>Figure 5 : Co-médication</i>	45
<i>Figure 6 : Distribution des sites hémorragiques</i>	47
<i>Figure 7 : Anémies</i>	48
<i>Figure 8 : Concentrations plasmatiques des AOD</i>	48
<i>Figure 9 : Geste hémostatique</i>	50

<i>Tableau 1 : Concentrations plasmatiques des AOD</i>	23
<i>Tableau 2 : Influence des anticoagulants sur les examens biologiques</i>	29
<i>Tableau 3 : Seuils de surdosage des HBPM en fonction de l'activité anti-Xa,</i>	32
<i>Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques de la population</i>	41
<i>Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques de l'hémorragie</i>	46
<i>Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques de la prise en charge</i>	49

INTRODUCTION

Les anticoagulants représentent la thérapeutique de premier choix dans la prévention et le traitement des événements thromboemboliques artériels et veineux.

En France, plus de 200.000 nouveaux patients sont traités chaque année par anticoagulants oraux pour une fibrillation atriale, qui est l'indication la plus fréquente d'initiation de ces médicaments [1].

L'utilisation de ces molécules a considérablement évolué pendant la dernière décennie : les anticoagulants oraux, représentés jusqu'en 2009 exclusivement par les antivitamines K, ont été rejoint par une nouvelle classe : les anticoagulants oraux directs. En 2022, plus d'une dizaine de molécules anticoagulantes sont à disposition des prescripteurs sur le marché français [1], formes orales et injectables confondues.

L'introduction des nouveaux anticoagulants oraux, présentés comme plus maniables, a changé les pratiques de prescription [2]. Le changement de molécule n'a cependant pas éliminé le principal risque lié à ces médicaments : l'accident hémorragique.

En 2018, l'étude IATROSTAT, réalisée par le réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, révèle que 8,2% (n=610) des médicaments impliqués dans les hospitalisations liées aux effets indésirables médicamenteux sont des anticoagulants. [3].

Dans ce contexte, nous avons voulu connaître les caractéristiques des accidents hémorragiques liés aux anticoagulants en 2023.

Notre étude HARM, décrit les caractéristiques des accidents hémorragiques, chez les patients hospitalisés pour hémorragie sous anticoagulants au CHU de Toulouse en 2023. Notre recherche descriptive analyse les caractéristiques de la population, de l'hémorragie, ainsi que de la prise en charge.

ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES

I. Les Anticoagulants oraux et injectables

A. Historique et définitions

La découverte des premiers anticoagulants remonte au début du XXe siècle avec l'héparine non fractionnée (HNF) [2] qui fût utilisée dès 1930 pour ses propriétés antithrombotiques. Ce n'est qu'à la fin des années 40 que les AVK voient le jour et le *dicoumarol* devient le premier anticoagulant *per os*. La *warfarine*, dérivée de cet « AVK original », devient le traitement de choix des évènements thrombo-emboliques dès 1960. Les deux décennies suivantes connaissent le développement des héparines de bas poids moléculaires (HBPM), plus maniables et moins pourvoyeuses d'effets indésirables que les HNF.

Enfin, la commercialisation des anticoagulants oraux direct (AOD) à la fin des années 2000 change les pratiques et la prise en charge médicamenteuse du risque thrombotique. Ainsi de 2013 à 2018, la tendance de délivrance des AOD et des AVK pris en charge par le système américain Medicare montre une nette diminution de la warfarine au profit des nouveaux anticoagulants oraux directs (Fig. 1). [3]

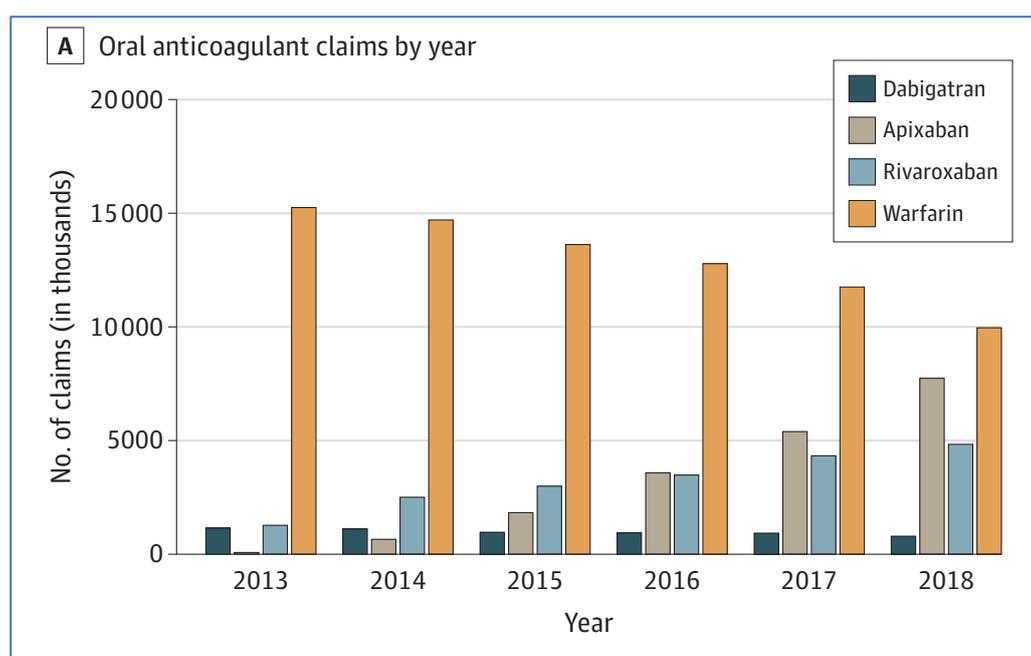


Figure 1 : Nombre d'anticoagulants délivrés par molécule aux Etats-Unis via Medicare, d'après Wheelock et al. (2021)

Aujourd'hui, quatre classes d'anticoagulants parentéraux et deux classes d'anticoagulants oraux sont disponibles en France :

- L'héparine non fractionnée (HNF) : héparine sodique et calcique
- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : enoxaparine, tinzaparine, dalteparine et nadroparine
- Les héparinoïdes : fondaparinux et danaparoïde
- Les inhibiteurs directs injectables de la thrombine : bivalirudine et argatroban
- Les antivitamines K (AVK) : warfarine, fluindione et acenocoumarol
- Les anticoagulants oraux directs (AOD) : dabigatran, apixaban et rivaroxaban

De nouvelles classes d'anticoagulants, ciblant notamment la voie intrinsèque via une inhibition du facteur XIa sont en développement, [4] ce qui montre bien que le besoin d'anticoagulants efficaces et plus sûrs persiste malgré un éventail thérapeutique vaste. En 2023, le marché mondial des anticoagulants oraux était évalué à 19 milliards de dollars et pourrait connaître une croissance de plus de 50% d'ici 2030. [5]

B. Indications et critères de choix

Les deux principales indications de la prescription d'anticoagulant sont : [6]

- La prévention et traitement de la maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV)
- La prévention des complications thrombo-emboliques artérielles des cardiopathies emboligènes.

Dans cette deuxième indication particulièrement, l'élargissement de l'éventail de molécules à disposition et l'arrivée des AOD, d'utilisation moins contraignante que les AVK, a fait évoluer les pratiques ces dix dernières années [7]. Certaines situations spécifiques demeurent cependant fermées aux AOD. Les études RE-ALIGN, INVICTUS et PROACT Xa ont montré une supériorité des AVK (warfarine) par rapport aux AOD (dabigatran, apixaban et rivaroxaban) chez les patients présentant une maladie rhumatismale associée à la fibrillation atriale ou porteurs de valve mécanique. [8–10]

De nouvelles indications voient également le jour, notamment le rivaroxaban en association avec l'aspirine dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes

présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. [11,12]

Le choix de la voie d'administration et de la molécule prend en compte les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque spécialité et des facteurs liés au patient. Bien qu'un traitement *per os* puisse être prescrit en première intention, les anticoagulants injectables, particulièrement les HBPM, sont plus maniables et davantage adaptés au contexte de l'urgence ou hospitalier [13]. Les critères de choix liés au patient seront majoritairement les suivants : [14]

- Le risque hémorragique : la maniabilité des différentes molécules dans des situations à risque de saignement important est un facteur de choix.
- L'âge et le poids : les âges extrêmes ainsi que les situations de dénutrition ou d'obésité peuvent conduire à des adaptations posologiques ou à l'utilisation de molécules mieux connues pour ces populations.
- La fonction rénale : les AOD sont contre-indiqués chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15 mL/min et nécessitent une adaptation posologique chez les insuffisants rénaux modérés à sévères [15]. Les HBPM nécessitent également une adaptation alors que les AVK peuvent être utilisés quelle que soit la valeur du DFG.
- L'adhésion prévisionnelle du traitement : la non-observance étant souvent évaluée à 50% pour les traitements chroniques [16] , le choix de l'anticoagulant doit en tenir compte. Ainsi, les traitements injectables seront privilégiés chez les patients peu observants avec le passage d'une infirmière à domicile. Le schéma posologique de chaque spécialité peut également favoriser l'observance, à titre d'exemple le rivaroxaban (Xarelto®) ne nécessite qu'une seule prise quotidienne, contre deux prises pour le dabigatran (Pradaxa®) ou l'apixaban (Eliquis®). [15,17]
- La capacité à comprendre et suivre l'INR si les AVK sont envisagés. Le suivi biologique de cette classe pharmacologique est essentiel à la bonne conduite du traitement et implique davantage les patients.
- La préférence du patient : la contrainte des injections quotidiennes peut largement favoriser le passage à une anticoagulation *per os*.

C. Héparines non fractionnées, Héparines de bas poids moléculaire

1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique

Les héparines sont des polysaccharides qui potentialisent l'action de l'antithrombine, une molécule anticoagulante naturelle [2]. L'HNF favorise l'inhibition des facteurs Xa et IIa de manière équivalente alors que les HBPM inhiberont davantage le facteur de Xa.

La taille de ces molécules impose une administration parentérale et elles sont par ailleurs adaptées à une utilisation chez la femme enceinte car elles ne passent pas la barrière placentaire. La biodisponibilité sous-cutanée des HBPM est supérieure à 90% pour les deux molécules principalement utilisées (la tinzaparine et l'énoxaparine) avec une demi-vie variable selon les molécules entre 3 et 5 heures. Leur élimination est rénale.

Bien que les hémorragies constituent l'effet indésirable le plus fréquent de ces molécules, la survenue rare d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) d'origine immune (donc de type II) est une complication grave des traitements par héparine, particulièrement de l'HNF (1% des patients traités). La cause de cet effet au risque thrombo-embolique majeur est une synthèse d'anticorps dirigés contre le facteur plaquettaire 4 (FP4). [18,19]

2. Surveillance biologique des HBPM

Aucune surveillance biologique systématique n'est indiquée en cas de traitement par HBPM. La mesure de l'activité anti-Xa permet de suivre l'efficacité ou l'accumulation du médicament, notamment lors de l'utilisation chez des patients avec une insuffisance rénale et de poids ou d'âges extrêmes.

Pendant un traitement par HBPM une surveillance de la numération plaquettaire bi-hebdomadaire permet de s'assurer de l'absence de thrombopénie induite par l'héparine. Du fait de sa rareté, cette surveillance n'est pas systématique en milieu médical, mais demeure indispensable en milieu chirurgical [20].

3. Contre-indications et interactions

Les principales contre-indications, hormis l'hypersensibilité connue, concerne les patients ayant déjà fait une TIH ainsi que ceux présentant un épisode hémorragique majeur en cours.

Les interactions médicamenteuses sont principalement dues à une association avec d'autres médicaments de l'hémostase, notamment les anti-agrégants plaquettaires et les autres anticoagulants.

4. Antidote des HBPM

Le sulfate de protamine peut être utilisé comme antidote mais n'inhibe que 50% de l'activité anticoagulante des HBPM, contrairement aux HNF. En effet, il inhibe l'activité anti-IIa mais partiellement l'activité anti-Xa.

D. Antivitamines K

1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique

Les antivitamines K inhibent la synthèse hépatique des différents facteurs de la coagulation vitamine K – dépendants, à savoir les facteur II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (anti-hémophilie B), X (Stuart) ainsi que les protéines C et S. Les AVK sont des antagonistes compétitifs de la vitamine K époxyde réductase (VKOR), bloquant la chaîne de régénération de la vitamine K. [21]

Par leur mécanisme d'action, les AVK nécessitent un délai d'action de 2 à 4 jours afin d'initier l'inhibition et d'obtenir une réponse clinique. Par ailleurs, ils traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel.

Après absorption, la forme libre des AVK (moins de 10% non liée à l'albumine) est métabolisée au niveau hépatique, notamment par le cytochrome 2C9. Le possible polymorphisme génétique de ce cytochrome, ainsi que du gène codant la VKOR (VKORC1), sont à l'origine d'une variabilité de réponse au traitement anticoagulant. D'autres cytochromes hépatiques (2C19, 1A2, 3A4) ont aussi un rôle dans la métabolisation des AVK mais n'ont pas montré de modulation significative de leur activité. Ils sont éliminés sous forme inactive par voie rénale et biliaire. Leur demi-vie peut aller de 8 heures (acenocoumarol) à presque 45 heures (warfarine).

2. Surveillance biologique

Le traitement par antivitamines K doit faire l'objet d'un suivi biologique par l'International Normalized Ratio (INR), permettant de suivre l'effet anticoagulant quelques soient les variabilités interindividuelles de métabolisation. La fourchette thérapeutique de l'INR sera choisie selon l'indication, elle est généralement entre 2 et 3 mais peut aller jusqu'à 4 pour les porteurs de valves mécaniques mitrales [22]. Le suivi de l'INR peut se faire à domicile avec des dispositifs médicaux comme Coagucheck® avec une fiabilité satisfaisante par rapport à la mesure plasmatique : Cortina-de-la-Rosa et al. (2023) concluent à une corrélation positive (coefficient de Spearman $r = 0,968$) entre INR effectué laboratoire et automesure. Cette méthode d'automesure réduit les contraintes de la mesure en laboratoire d'analyse et peut améliorer l'adhésion à la surveillance. Elle est réservée aux patients ayant reçu une éducation sur le traitement par AVK et une formation à l'automesure [23–25].

L'INR est un marqueur de l'efficacité du traitement mais aussi d'éventuel surdosage. Il permet d'ajuster les doses d'AVK en fonction de sa valeur et du contexte clinique (HAS 2008)[26].

Des schémas d'initiation et surveillance sont disponibles, ainsi que des protocoles d'ajustement en cas de surdosage symptomatique ou asymptomatique (*Annexe 1 à 3*)[27,28].

3. Contre-indications et interactions

Les AVK sont contre-indiqués en cas d'hémorragie majeure en cours et d'insuffisance hépatique sévère. Ils doivent être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère.

Tout d'abord, par leur mécanisme d'action et leur métabolisation, ils sont la cible de très nombreuses interactions médicamenteuses :

- Tous les antibiotiques utilisés concomitamment augmentent quant à eux le risque hémorragique des AVK en détruisant la flore intestinale responsable de la production de vitamine K. [29]
- Les inhibiteurs (antifongiques azolés, clarithromycine, vérapamil...) et inducteurs (carbamazépine, phénobarbital, rifampicine) [30] du cytochrome hépatique P450 sont responsables de déséquilibre de l'anticoagulation en majorant ou diminuant l'activité des AVK.

- Les pansements gastriques (alginates notamment) pris concomitamment diminuent leur absorption et peuvent conduire à leur inefficacité.
- Les molécules fortement liées à l'albumine sont sources de compétition et peuvent interférer avec la pharmacocinétique des AVK.
- Les aliments riches en vitamines K, comme le chou, les brocolis et les épinards, peuvent induire des fluctuations de l'INR, susceptibles de diminuer l'activité des AVK [31].

Par leur action anticoagulante, ils doivent être utilisés avec précaution en cas d'association aux anti-agrégants plaquettaires. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être, dans la mesure du possible, évités.

Ces interactions doivent être prises en compte et nécessitent une éducation thérapeutique du patient.

4. Antidote

La vitamine K est l'antidote de choix des AVK et fait partie intégrante des mesures correctrices envisagées en cas de dépassement de l'INR cible. Les surdosages asymptomatiques avec un $INR \leq 6$ ne nécessitent pas de supplémentation en vitamine K. [26]

E. Anticoagulants oraux directs

1. Généralités et mécanisme d'action pharmacologique

Les AOD se divisent en deux classes avec une cible différente mais un même mécanisme [32].

Tous sont des inhibiteurs compétitifs réversibles :

- Les inhibiteurs directs de la thrombine (facteur IIa) avec une seule molécule disponible en France : le dabigatran (Pradaxa®). Celui-ci est substrat de la Pgp mais n'est pas métabolisé par les cytochromes hépatiques [33], ce qui présente des conséquences significatives en termes d'interactions médicamenteuses ;
- Les inhibiteurs directs du facteur Xa représentés par le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Ces deux molécules sont substrats de la Pgp mais elles sont également métabolisées par le cytochrome P450 3A4.

Tous les AOD sont absorbés rapidement avec des concentrations plasmatiques maximales atteintes entre 1 et 4 heures selon la molécule. Le dabigatran est éliminé à 85% par voie rénale alors que l'élimination rénale du rivaroxaban et de l'apixaban est de l'ordre de 30%. [12]

2. Surveillance biologique

Contrairement aux AVK, la surveillance biologique de l'anticoagulation des AOD n'est pas réalisée en pratique courante. Bien que l'effet anticoagulant des AOD suive leur concentration plasmatique, certaines situations cliniques peuvent nécessiter un suivi biologique comme un surdosage accidentel, un évènement hémorragique, une insuffisance rénale aigüe, un poids extrême et d'autres situations cliniques. Dans ce cas, un dosage plasmatique peut être réalisé ; les valeurs normales sont décrites ci-dessous. [34] (Tableau 1)

	Dabigatran ^a	Rivaroxaban ^b	Apixaban ^{c,d}		Edoxaban ^e	Betrixaban ^f
Frequency of intake	Twice daily	Once daily	Twice daily	Twice daily	Once daily	Once daily
Dose	150 mg	20 mg	5 mg	10 mg	60 mg	80 mg
C _{max} (ng/mL)	175 (117–275)	249 (184–343)	171 (91–321)	251 (111–572)	170 (125–245)	46 (5–117)
C _{trough} (ng/mL)	91 (61–143)	44 (12–137)	103 (41–230)	120 (41–335)	36 (19–62)	17 (16–22)

^a Mean (25/75th percentile) in stroke prevention. ^b Mean (5/95th percentile) in stroke prevention. ^c Median (5/95th percentile) in stroke prevention. ^d Median (5/95th percentile) in venous thromboembolism (VTE) treatment [18]. ^e Median (1.5 interquartile range) in stroke prevention [19]. ^f Median C_{max} in healthy subjects [20] and median (25/75th percentile) C_{trough} in the population with VTE risk [21]. C_{max}: peak plasma drug concentration; C_{trough}: trough plasma drug concentration.

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques des AOD, d'après Dunois C, 2021

3. Contre-indications et interactions

- Facteurs liés au patient

La principale précaution d'emploi liée au patient pour l'utilisation des anticoagulants oraux directs est une fonction rénale altérée. Les molécules citées précédemment n'ont pas le même profil de sécurité dans le traitement des patients avec une insuffisance rénale, compte-tenu de leurs différentes éliminations.

Le dabigatran (anti-IIa) est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min en Europe bien que le Collège Américain de Cardiologie recommande son utilisation jusqu'à 15 mL/min. [12,35,36]

Le rivaroxaban et l'apixaban peuvent, quant à eux, être utilisés chez les patients insuffisants rénaux sévères jusqu'à une clairance de la créatinine de 15 mL/min. L'utilisation de l'apixaban

chez les patients en insuffisance rénale terminale en hémodialyse est cependant approuvée aux Etats-Unis. [37,38]

Dans tous les cas, une adaptation à la fonction rénale est nécessaire pour l'ensemble de ses molécules. Malgré cela, le profil de sécurité des inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban et apixaban), à dose adaptée, semble comparable à la warfarine dans la maladie rénale chronique, même terminale. [39]

L'utilisation des AOD est également contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. [15] Les patients à risque d'ulcères gastro-duodénaux doivent faire l'objet d'une attention particulière. Les AOD sont enfin contre-indiqués chez les patients porteurs d'une valve mécanique. [9]

- Modulation enzymatique

Le dabigatran, en tant que substrat de la PgP, voit sa concentration varier significativement en présence d'un inhibiteur (amiodarone, duloxétine, fluoxétine, irbésartan, lansoprazole, paroxétine, quétiapine, vérapamil) ou d'un inducteur de la PgP (carbamazépine, millepertuis, rifampicine).

L'apixaban et le rivaroxaban sont substrats de la PgP mais également du cytochrome P450 3A4. Dans ce cadre, les puissants inhibiteurs (antifongiques azolés, clarithromycine, diltiazem, vérapamil, les inhibiteurs de protéase du VIH) et inducteurs de ce cytochrome (carbamazépine, rifampicine, millepertuis) sont à utiliser avec précaution car augmentent significativement le risque hémorragique. [30,40,41]

- Interactions pharmacodynamiques

Comme pour les AVK, le risque de saignement est majoré avec les anti-agrégants plaquettaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique à cause de leur profil ulcérogène. [42]

4. Antidote

Le dabigatran (Pradaxa®) possède un agent de réversion spécifique, l'idarucizumab (Praxbind®) qui est un anticorps neutralisant ayant démontré son efficacité dans la prise en charge urgente et pré-chirurgicale (Cohorte RE-VERSE AD) des saignements [43]. Il est administré à la dose

de 5g IV fractionnée en deux prises [44]. A noter que l'idarucizumab n'antagonise pas les autres anti-thrombines (bivalirudine, argatroban).

Le rivaroxaban et l'apixaban ne disposent pas d'antidote commercialisé en France à ce jour. L'andexanet alpha (Ondexxya[®]), un agent de réversion spécifique des anti-Xa, a été étudié en 2021 mais non autorisé par les agences du médicament en raison, notamment, de l'absence de groupe contrôle dans son étude de phase 3 (ANNEXA-4) [45–47].

II. Les complications hémorragiques

Les complications hémorragiques constituent l'évènement indésirable le plus fréquent des médicaments anticoagulants. En 2018, l'étude IATROSTAT montre que les accidents hémorragiques sous anticoagulants sont la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux avec plus de 8% des admissions [48,49].

La définition de l'hémorragie grave sous anticoagulant que nous reprendrons ici est celle de la Haute Autorité de santé (HAS) décrite en 2008 dans ses recommandations de prise en charge des hémorragies sous antivitamines K :

« Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par anticoagulant, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

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

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave » [26,50].

La morbidité de l'hémorragie dépend principalement du volume de saignement ainsi que du pronostic et des actions thérapeutiques transfusionnelles mises en place [51].

Les hémorragies graves sont largement influencées par des facteurs liés au patient, au contexte clinique et à son environnement médicamenteux et potentiellement iatrogène. Outre les troubles hémorragiques héréditaires de la coagulation (hémophilie notamment), ces facteurs doivent être identifiés avant l'introduction d'un traitement anticoagulant.

A. Facteurs de risque hémorragique liés au patient

L'âge est un facteur non modifiable de risque de saignement toutes localisations confondues. Un âge supérieur à 75 ou 80 ans est associé à un risque accru de complication hémorragique, mais ce facteur est souvent biaisé par la plus grande prévalence de comorbidités dans les populations âgées [52].

La présence de comorbidités peut favoriser la complication hémorragique des traitements anticoagulants :

- La maladie rénale chronique diminue la clairance des médicaments anticoagulants et par extension leur effet pharmacodynamique. L'évaluation de la fonction rénale et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) permet d'adapter les doses d'anticoagulants et de réduire le risque hémorragique. [53]
- La maladie cirrhotique et l'insuffisance hépatique peuvent être responsables de coagulopathies aux conséquences hémorragiques [54]. Ils sont également impliqués dans la pharmacocinétique des antithrombotiques. L'alcoolisme chronique l'est également.
- L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque majeur et doit être contrôlée sur du long terme. [55]
- Les affections cancéreuses, notamment les cancers gastro-intestinaux, souvent associés à des diminutions significatives de l'hémoglobine. [56]
- Les ulcères gastro-duodénaux et les lésions pathologiques du tractus digestifs : polyposse, maladie variqueuse, hémorroïdes. [57]
- Un poids corporel faible ou important [58]

- Le diabète [38]
- Les antécédents d'accidents vasculaires cérébraux [38]
- Les antécédents d'hémorragie sous anticoagulant

B. Interactions médicamenteuses

Les traitements associés jouent un rôle fondamental dans l'évaluation du risque hémorragique. Les interactions impliquées sont d'abord pharmacocinétiques, modifiant l'absorption, la métabolisation ou l'élimination des anticoagulants susceptibles de s'accumuler [59] et d'entraîner une action antithrombotique largement suprathérapeutique :

- Les inhibiteurs du CYP450 3A4 métabolisant les anti-Xa : amiodarone, diltiazem, vérapamil, clarithromycine, érythromycine, fluoxétine, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, darunavir, ritonavir. À titre d'illustration, la co-administration de kétoconazole et de rivaroxaban a montré une augmentation de sa concentration de plus de 150%.[60]
- Les inhibiteurs de la Pgp métabolisant les anti-IIa : amiodarone, vérapamil, irbésartan, clarithromycine, duloxétine, paroxétine, quétiapine, érythromycine, ritonavir, lansoprazole. Ainsi, l'administration concomitante d'amiodarone et de dabigatran a montré une augmentation de sa biodisponibilité de plus de 50%. [40,61]
- Les inhibiteurs du CYP450 2C9 métabolisant les AVK : amiodarone, fluconazole, fluvastatine, gemfibrozil, métronidazole. [62]

Les interactions pharmacodynamiques sont majoritairement le fait, quant à elles, des propriétés antithrombotiques et ulcérogènes des co-prescriptions. Ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) favorisent les situations hémorragiques en créant des lésions sur tous les segments du tractus digestif [63] que le traitement anticoagulant peut révéler par une clinique parfois grave.

Les alginates pris concomitamment sont davantage responsables d'une diminution de l'absorption et d'une anticoagulation infra-thérapeutique et n'augmentent pas le risque hémorragique. L'association d'un IPP est par ailleurs recommandée par la Société Européenne de Gastro-entérologie (ESGE) chez les patients ayant un antécédent de saignement sur ulcère gastroduodéal. Les IPP seraient protecteurs des accidents hémorragiques sur des lésions du tractus digestif haut mais ne protègent pas de l'apparition de ces lésions. [64–70]

Les données de la littérature citent aussi les antidépresseurs et particulièrement les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme responsables d'interactions médicamenteuses significatives chez les patients anticoagulés. Un effet pro-hémorragique de ces molécules serait le fait de mécanismes pharmacodynamiques en inhibant l'agrégation plaquettaire et en augmentant la sécrétion acide gastrique par augmentation du tonus vagal. Ce risque propre à cette classe pharmacologique est majoré par des interactions pharmacocinétiques, en particulier leur action inhibitrice du cytochrome hépatique P450 dont l'implication dans la métabolisation des AVK et des AOD est fondamentale. [71–74]

Enfin, l'antibiothérapie systémique chez les patients sous AVK a montré une augmentation significative des saignements iatrogènes. Un suivi rapproché de l'INR et une adaptation proactive des dosages prescrits permet cependant de réduire ce risque [75].

C. Évaluation du risque hémorragique

Plusieurs scores ont été développés pour évaluer le risque de survenue d'un évènement hémorragique. Le calcul d'un score vise à diminuer l'incertitude liée à un diagnostic ou un pronostic en s'appuyant sur des données cliniques et paracliniques. L'usage de scores cliniques et pronostiques offre aux cliniciens des repères déterminants pour affiner leur prise de décision médicale [76]. Deux scores sont les plus fréquemment utilisés mais n'ont été initialement validés que pour des patients présentant une fibrillation atriale sous AVK [77].

Le score HAS-BLED a pour objectif d'évaluer le risque de saignement majeur à un an chez ces patients. Il prend en compte l'âge, les antécédents d'AVC et de saignement gastro-intestinaux, l'hypertension artérielle, la fonction rénale, l'alcoolisme chronique, la toxicomanie (ou association médicamenteuse favorisant l'hémorragie) et la variabilité des mesures de l'INR. Un score HAS-BLED inférieur ou égal à 2 est considéré faible alors qu'un score supérieur ou égal à trois évalue à plus de 4% le risque annuel d'hémorragie grave [6,78].

Le score HEMORR2HAGES, aussi connu sous le nom de Score de Gage, prend en compte également les éventuelles mutations du CYP2C9 (fondamental dans la métabolisation des AVK), la thrombopénie, la présence d'un cancer ainsi que le risque de chute du patient (démence, maladie de Parkinson, affection psychiatrique susceptible d'entraîner des chutes). Un score HEMORR2HAGES supérieur ou égal à 4 est considéré élevé avec un risque supérieur à 10% d'hémorragie grave à un an. [76,79].

III. Prise en charge des accidents hémorragiques

La prise en charge des événements hémorragiques est personnalisée et dépend de l'anticoagulant concerné. Des recommandations sont cependant formulées par la Haute Autorité de Santé, notamment pour les hémorragies sous AVK [26], ainsi que par les sociétés savantes de plusieurs spécialités médicales. Ainsi, les recommandations citées dans ce travail reposent principalement sur les recommandations formalisées d'expert (RFE) de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), la Société Française d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire (SFAR) du Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et Société Française de Thrombose et d'Hémostase (SFTH) [51]. Nous aborderons ici uniquement les accidents hémorragiques des classes pharmacologiques incluses dans notre étude (AOD, AVK et HBPM).

A. Évaluation clinico-biologique

Les examens biologiques à l'admission doivent reposer sur des mesures adaptées à la classe pharmacologique du médicament et éventuellement à la molécule :

- Pour les AVK : dosage de l'INR
- Pour les AOD : mesure plasmatique de la concentration du médicament
- Pour les HBPM et les HNF : mesure de l'activité anti-Xa

La sensibilité des tests d'hémostases conventionnels (TP, TCA, TQ) doit être prise en compte lors de l'évaluation initiale. (Tableau 2)

	TP	INR	TCA	TT	anti-Xa*
AVK	↘↘↘	↗↗	↗	—	—
Rivaroxaban	↘↘	↗	↗	—	↗↗↗
Apixaban	— à ↘	— à ↗	— à ↗	—	↗↗↗
Dabigatran	↘	↗	↗↗	↗↗↗	—
HBPM	—	—	— à ↗↗	— à ↗↗	↗↗
Fondaparinux	—	—	—	—	↗↗
HNF	—	—	↗↗	↗↗	↗↗

* anti-Xa HBPM ou HNF avec un réactif dont le seuil de sensibilité aux AOD a été établi

Tableau 2 : Influence des anticoagulants sur les examens biologiques, d'après Douillet et al., RFE 2024

B. Recommandations générales de prise en charge

Une hémorragie grave sous anticoagulant doit faire débiter en urgence une prise en charge avec arrêt du traitement antithrombotique suivi d'une prise en charge symptomatique et étiologique (Avis d'expert, AE). La réversion du traitement en cause, par son antidote spécifique ou non, peut être initiée en urgence si l'évaluation biologique n'est pas disponible rapidement, ou dans les cas d'hémorragies intracrâniennes ou de choc (Grade I). [26]

La réalisation d'un geste hémostatique, même chirurgical, ne doit pas être retardée quel que soit le niveau d'anticoagulation et d'antagonisation du traitement (AE). [80–82]

Les facteurs de risque d'accumulation de l'anticoagulant devraient être systématiquement recherchés : insuffisance rénale ou hépatique, co-prescriptions et automédication.

Certaines localisations hémorragiques peuvent également bénéficier de l'administration d'acide tranexamique (Exacyl®), antihémorragique antifibrinolytique aspécifique, dans les mêmes indications qu'un patient non anticoagulé. La différence de cible pharmacologique avec les anticoagulants explique son efficacité similaire dans les deux populations. Il permet la réduction du volume de saignement, de la nécessité transfusionnelle, de la mortalité mais aussi du risque de récurrence. Il n'a cependant pas montré d'efficacité significative dans les localisations digestives hautes et cérébrales d'origine non traumatique. [83–85]

L'antagonisation des anticoagulants, lorsqu'un antidote spécifique (idarucizumab, sulfate de protamine) n'est pas disponible, repose sur des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) anciennement appelés PPSB (Prothrombine, Proconvertine, Stuart, anti-hémophilique B), à l'instar de l'Octaplex®. Des complexes prothrombinique activés comme le FEIBA® sont également disponibles pour une réversion partielle mais sont plus spécifiques des AOD. [86]

Pour toutes les hémorragies graves en présence d'un traitement anticoagulant, les dosages biologiques (INR, concentrations plasmatiques) ne doivent en aucun cas retarder sa réversion.

C. Particularités des AVK

Les hémorragies sous antivitamines K, selon la valeur de l'INR réalisé en urgence, doivent faire l'objet d'une réversion par un complexe prothrombinique puis d'une administration intraveineuse ou *per os* de vitamine K (GRADE 1). La voie injectable doit être privilégiée pour

obtenir une correction de l'INR plus rapide. [87,88] L'INR doit être recontrôlé à partir de 30 minutes après l'antagonisation pour décider d'une éventuelle seconde administration de CCP. [26,89] (Annexe 1)

D. Particularités des AOD

Parmi les AOD, le dabigatran (Pradaxa®) est le seul disposant d'un antidote commercialisé et intégré dans les recommandations de prise en charge hémorragique. Celles-ci préconisent, selon le dosage de dabigatran circulant effectué en urgence, l'administration de 5 grammes d'idarucizumab par voie intraveineuse. Une nouvelle mesure de la concentration plasmatique doit être effectuée 12 à 24 heures après l'antagonisation spécifique (pour identifier un éventuel effet rebond) après laquelle une nouvelle administration doit être discutée (GRADE 2). [90,91] Si l'idarucizumab n'est pas disponible, une administration de CCP doit être réalisée à la place avec un risque thrombotique post-administration similaire (AE). [92] (Annexe 2)

Les AOD anti-Xa ne disposent pas d'antidote spécifique disponible. Les hémorragies grave sous rivaroxaban et apixaban doivent bénéficier, selon leur dosage plasmatique mesuré, de l'administration de complexe prothrombinique (AE). [93,94] Par ailleurs, les CCP semblent avoir une efficacité comparable au candidat antidote des anti-Xa (andexanet alpha) avec moins d'évènements thrombotiques post-administration. [95] (Annexe 3)

Quel que soit l'AOD utilisé (inhibiteur de la thrombine ou inhibiteur de Stuart) et malgré ces recommandations, aucun essai randomisé n'a comparé une stratégie d'antagonisation à l'absence d'antagonisation.[51]

E. Particularités des HBPM

Les patients admis pour une hémorragie sous HBPM doivent faire l'objet d'une mesure en urgence de l'activité anti-Xa pour évaluer l'anticoagulation (GRADE 2). Les chocs hémorragiques et localisations intracrâniennes doivent bénéficier en urgence d'une antagonisation intraveineuse par sulfate de protamine (GRADE 2). Cette réversion sera également discutée pour les autres localisations hémorragiques en fonction du type d'HBPM utilisé, du niveau d'activité anti-Xa, de la fonction rénale et de l'efficacité du geste hémostatique (AE). Contrairement aux HNF, le sulfate de protamine ne neutralise qu'en partie l'activité des HBPM (uniquement l'action anti-IIa). [96] (Annexe 4)

En outre, l'activité d'anticoagulation des HBPM ne correspond que partiellement à l'activité anti-Xa. Cette dernière est en revanche corrélée à la survenue d'évènements hémorragiques. [97] L'accumulation de ces molécules doit dans ce cadre être évaluée et des seuils de surdosage selon l'activité anti-Xa peuvent être utilisés (Tableau 3).

Molécule	Seuil en activité anti-Xa
Tinzaparine	Anti-Xa > 1,5
Enoxaparine	Anti-Xa > 1,5
Dalteparine	Anti-Xa > 1,0
Nadroparine	Anti-Xa > 1,8

Tableau 3 : Seuils de surdosage des HBPM en fonction de l'activité anti-Xa, d'après Douillet et al., RFE 2024

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Caractéristiques des accidents hémorragiques sous anticoagulants au CHU de Toulouse en 2023

ÉTUDE HARM : Hemorrhage Anticoagulant Risk Monitoring

Objectif principal de l'étude : Décrire les caractéristiques des accidents hémorragiques chez les patients hospitalisés au CHU de Toulouse en 2023 pour la prise en charge d'une hémorragie survenue sous traitement anticoagulant.

Objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques de la population admise pour une hémorragie sous anticoagulants au CHU de Toulouse
- Décrire la prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants au CHU de Toulouse
- Comparer les caractéristiques de la population, de l'hémorragie et de la prise en charge entre les patients sous AOD, AVK et HBPM

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. Généralités et extraction des données

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et monocentrique.

Via le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI) et grâce au Département de l'Informatique Médicale (DIM), nous avons extrait tous les patients de plus de 18 ans adultes hospitalisés au CHU de Toulouse du 1er janvier au 31 décembre 2023, avec une hémorragie associée à un traitement anticoagulant en utilisant les codes :

- D68,3 : « Troubles hémorragiques dus à des anticoagulants circulants »
- Y44,2 : « Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique »

Tous les dossiers des patients ainsi identifiés par le PMSI ont été consultés sur le logiciel Dedalus global Orbis[®], puis analysés. Les dossiers répondant aux critères d'inclusion et dénués de critères d'exclusion ont été ajoutés à une base de données construite sur le logiciel Microsoft Excel[®]. Chaque patient n'a été inclus qu'une seule fois dans l'étude, conformément aux critères d'inclusion et d'exclusion définis.

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli des données cliniques et biologiques faisant état des caractéristiques du patient et de son accident hémorragique, mais aussi de la prise en charge intra-hospitalière.

Ces données ont été complétées par les déclarations d'évènements indésirables médicamenteux communiquées par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse.

II. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion utilisés sont les suivants :

- Patients majeurs
- Patients hospitalisés pour une hémorragie grave sous anticoagulant (*per os* et injectables). L'hémorragie grave (ou hématome constitué) est définie selon les critères de la HAS : [26]

- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle ou PAM < 65 mmHg ou tout signe de choc
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie, geste médical
- Nécessité de transfusion de culots globulaires, concentrés plaquettaires
- Localisations menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, *eg.* Hémorragie intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, rétro-orbitaire, hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose
- Patients hospitalisés pour ce motif en provenance de leur lieu de résidence habituelle (domicile, EHPAD).

III. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions sont les suivants :

- Patients dont l'hémorragie sous anticoagulants n'est pas le motif d'hospitalisation : ce critère exclut également les patients pour lesquels l'accident hémorragique a eu lieu au CHU, dans un SSR ou dans un autre établissement de santé, dans le cadre d'une prise en charge pour un autre motif que l'hémorragie sous anticoagulant.
- Patients présentant un surdosage asymptomatique en anticoagulants
- Patients présentant une hémorragie avec médicaments fibrinolytiques seuls
- Patients présentant un trouble hémorragique avec médicaments antiplaquettaires seuls
- Hémorragie avec anticoagulants circulants de type lupique seuls
- Exclusion par faute de données : dossiers inaccessibles, inexploitable ou insuffisamment complétés
- Erreur de codage : pas d'hémorragie ou hémorragie non grave selon les critères précédemment définis, absence de traitement anticoagulant ou d'anti-agrégant plaquettaire, hémorragie avec anticoagulants circulants de type lupique seuls
- Patients privés de liberté

IV. Construction de la base de données

INFORMATIONS RECUEILLIES DANS LA BASE DE DONNEES :

- **Caractéristiques de la population étudiée**

- Sexe, âge et Indice de Masse Corporelle (IMC)
- Anticoagulant prescrit : classe pharmacologique, molécule, dosage, schéma posologique et ancienneté du traitement
- Indication : fibrillation atriale (FA), maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), prothèse valvulaire mécanique ou biologique.
- Comorbidités remarquables : Insuffisance rénale (IR) ou hépatique (IH), hypertension artérielle (HTA), antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'accident ischémique transitoire (AIT) ou de cardiomyopathie ischémique (CMI), diabète (DT), antécédent d'ulcère gastro-duodéal, varice ou autres facteurs de prédisposition hémorragique digestive, cancer évolutif, alcoolisme chronique, antécédent d'hémorragie sous anticoagulant.
- Co-médication : Aspirine, clopidogrel, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), inhibiteur de la pompe à protons (IPP), inhibiteur ou inducteur des cytochromes hépatiques P450 3A4, 2C9 ou de la glycoprotéine P (PgP) [40], bêtabloquant (BB), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (ARAII), inhibiteur calcique, hypocholestérolémiant.
- Débit de filtration glomérulaire (DFG)
- Pressions artérielles systolique (PAS) et diastolique (PAD)
- Scores HAS-BLED et HEMORR2HAGES : les scores ont été calculés a posteriori (Annexe 6) pour chaque patient selon les données fournies par les dossiers médicaux informatisés [76].

- **Caractéristiques de l'hémorragie**

- Localisation : cérébrale, digestive, thoracique, urologique, oto-rhino-laryngologique (ORL), musculaire/paroi

- Circonstance hémorragique : traumatique, infectieuse, néoplasique, chirurgicale, relais d'anticoagulation, erreur d'administration
 - INR : uniquement pour les AVK
 - Dosage de l'AOD circulant
 - Hémostase : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), temps de Quick (TQ)
 - Hémoglobine (Hb)
- **Caractéristiques de la prise en charge**
 - Geste hémostatique réalisé : chirurgical, endoscopique, médical, radiologie interventionnelle
 - Transfusion : culot de globules rouges (CGR), plaquettes, plasma frais congelé
 - Antagonisation de l'anticoagulant : idarucizumab (Praxbind®), concentré de complexe prothrombinique non activé (CCP, eg. Octaplex®) ou activé (FEIBA®), protamine, vitamine K1
 - INR de contrôle post prise en charge : uniquement pour les AVK
 - Service de prise en charge : Médecine, Chirurgie, Réanimation et Soins intensifs
 - Durée d'hospitalisation
 - Récidive intra-hospitalière et post-hospitalière
 - Pronostic : retour à domicile (RAD), soins de suite et de réadaptation (SSR), transfert, décès
 - Reprise de l'anticoagulation et, le cas échéant, durée de mise en pause
 - Déclaration au CRPV

V. Traitement des données et analyse statistique

La base de données a été complétée sur le logiciel Microsoft Excel® et l'analyse statistique a été également réalisée avec le logiciel en ligne Biostatgv® de l'institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, affilié à l'INSERM et la Sorbonne Université.

Les variables quantitatives ont été décrites par des paramètres de position tels que la moyenne, la médiane, les premiers et troisièmes quartiles (Q1 et Q3) ainsi que les valeurs

extrêmes. Certaines variables quantitatives ont été discrétisées selon des critères retrouvés dans la littérature. [26,98–100]

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de proportions en pourcentage.

Pour assurer la significativité des résultats dans la comparaison entre les groupes, une p-value a été calculée avec les tests statistiques suivants, sachant que toutes les variables sont considérées indépendantes :

- Variables quantitatives : test de Wilcoxon-Mann-Whitney car absence de la normalité dans la distribution des valeurs et exclusion des valeurs manquantes.
- Variables qualitatives : test du Chi2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 et test exact de Fisher lorsque le premier n'était pas applicable par faute d'effectifs.

RÉSULTATS

I. Recensement des inclusions

Après extraction des données à partir des dossiers patients fournis par le programme de médicalisation du système d'information (PMSI), nous avons inclus 298 patients sur 894 cités initialement.

Cinq cent quatre-vingt-seize patients ont été exclus pour les motifs suivants (Fig.2):

- 256 étaient hospitalisés pour un autre motif qu'une hémorragie sous anticoagulant. Celle-ci était survenue au décours de l'hospitalisation au CHU, dans un autre établissement de soins ou dans un SSR.
- 34 présentaient un surdosage asymptomatique en anticoagulant, un INR au-dessus de la fourchette thérapeutique, ou un dosage d'une molécule spécifique supérieur à la cible sans situation clinique révélatrice (pas d'hémorragie ou d'hématome constitué).
- 144 présentaient une hémorragie sous antiagrégants plaquettaires (mono ou bithérapie) seuls, sans notion d'anticoagulation orale ou parentérale.
- 29 d'entre eux avaient des dossiers médicaux inaccessibles ou insuffisamment renseignés, dont les données ne permettaient pas leur intégration dans la base de données.
- 132 ont fait l'objet d'erreurs de codage. Il s'agissait principalement de patients ne prenant ni anticoagulant, ni antiagrégant plaquettaire ou ne présentant pas d'hémorragie ou d'hématome constitué.
- 1 était pris en charge en médecine pénitentiaire.

Après extraction et analyse de ces données et compte-tenu des effectifs de chaque population, notre étude se concentrera principalement sur la comparaison entre le groupe AOD et le groupe AVK dont les effectifs permettent des résultats plus significatifs.

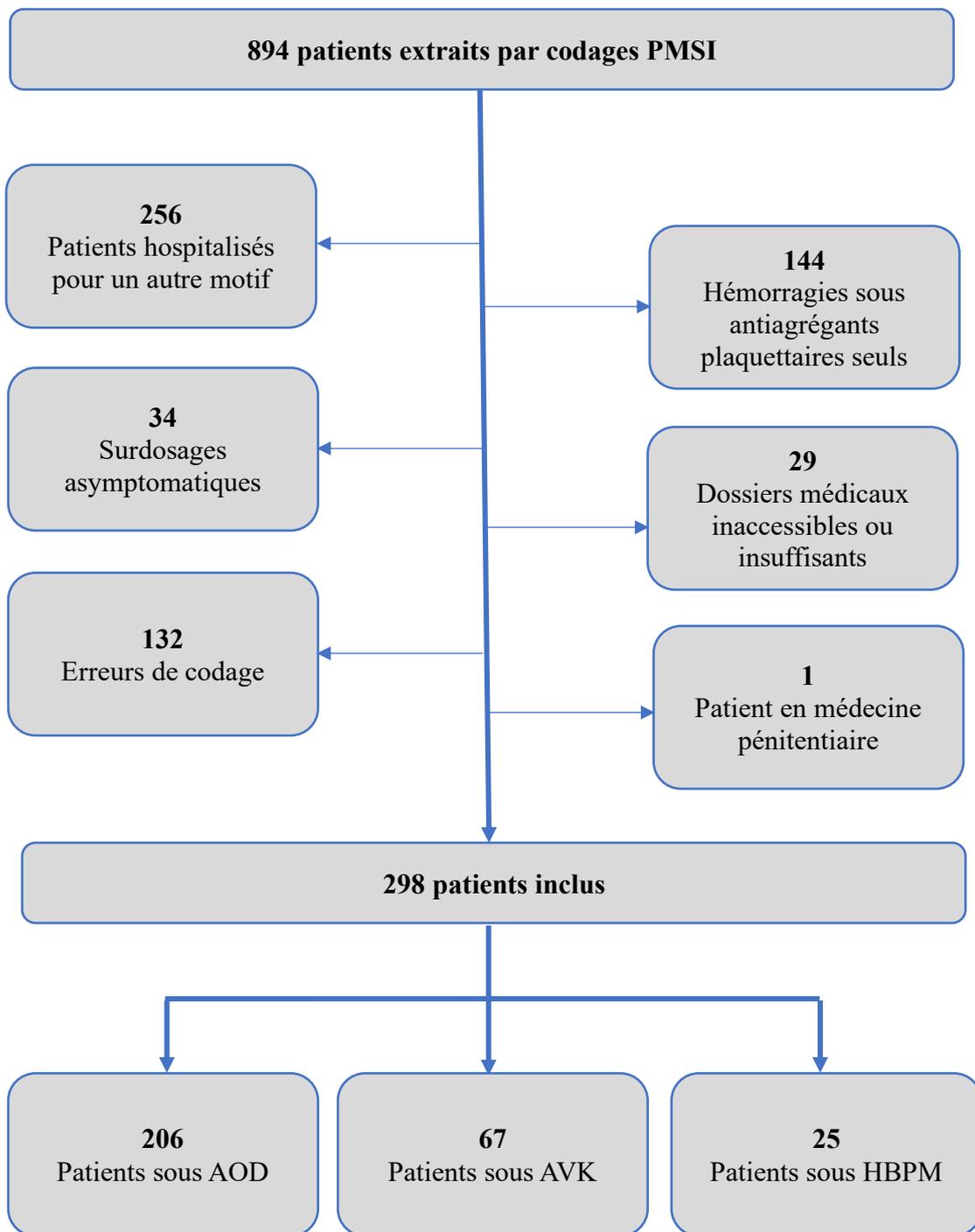


Figure 2 : Inclusion et exclusion des patients à partir des données PMSI

II. Caractéristiques de la population étudiée

CARACTÉRISTIQUE		TOTAL n = 298		AOD n = 206		AVK n = 67		HBPM n = 25	
		n	%	n	%	n	%	n	%
CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT									
SEXE	Homme	181	60,7%	123	59,7%	44	65,7%	14,00	56,0%
ÂGE	Moyenne	77		78		75		72	
IMC	Moyenne	26		26		25		25	
CARACTÉRISTIQUES DE LA MOLÉCULE PRESCRITE									
MOLÉCULE	Rivaroxaban	84	28,2%	84	40,8%				
	Apixaban	111	37,2%	111	53,9%				
	Dabigatran	11	3,7%	11	5,3%				
	Coumadine	39	13,1%			39	58,2%		
	Fluidione	28	9,4%			28	41,8%		
	Enoxaparine	12	4,0%					12	48,0%
	Tinzaparine	13	4,4%					13	52,0%
INDICATION	FA	213	71,5%	163	79,1%	41	61,2%	9	36,0%
	MTEV	53	17,8%	31	15,0%	8	11,9%	14	56,0%
	Valve mécanique	16	5,4%	0	0,0%	15	22,4%	1	4,0%
	Autre	12	4,0%	9	4,4%	3	4,5%	0	0,0%
	Sans indication retrouvée	4	1,3%	3	1,5%	0	0%	1	4,0%
ANCIENNETÉ	< 1 mois	28	9,4%	20	9,7%	2	3,0%	6	24,0%
	1 mois - 1 an	23	7,7%	14	6,8%	1	1,5%	8	32,0%
	1 an - 10 ans	79	26,5%	59	28,6%	16	23,9%	4	16,0%
	> 10 ans	21	7,0%	5	2,4%	16	23,9%	0	0,0%
	Non renseignée	147	49,3%	108	52,4%	32	47,8%	7	28,0%
FACTEURS DE RISQUE HÉMORRAGIQUE									
COMORBIDITÉS	Insuffisance rénale	94	31,5%	59	28,6%	29	43,3%	6	24,0%
	Insuffisance hépatique	10	3,4%	6	2,9%	1	1,5%	3	12,0%
	HTA	196	65,8%	141	68,4%	41	61,2%	14	56,0%
	AVC/ AIT	66	22,1%	48	23,3%	17	25,4%	1	4,0%
	CMI	84	28,2%	61	29,6%	19	28,4%	4	16,0%
	UGD/ facteur de prédisposition hémorragique	60	20,1%	41	19,9%	12	17,9%	7	28,0%
	Diabète	78	26,2%	54	26,2%	17	25,4%	7	28,0%
	Cancer évolutif	34	11,4%	18	8,7%	8	11,9%	8	32,0%
	Alcool	19	6,4%	16	7,8%	2	3,0%	1	4,0%
	Hémorragie sous AC	37	12,4%	23	11,2%	10	14,9%	4	16,0%
CO-MÉDICATION	Aspirine	49	16,4%	32	15,5%	13	19,4%	4	16,0%
	Clopidogrel	21	7,0%	19	9,2%	1	1,5%	1	4,0%
	AINS	4	1,3%	4	1,9%	0	0,0%	0	0,0%
	IPP	123	41,3%	83	40,3%	24	35,8%	16	64,0%
	inducteur 3A4	1	0,3%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%
	Inhibiteur 3A4	78	26,2%	61	29,6%	10	14,9%	7	28,0%
	Inhibiteur PgP	105	35,2%	80	38,8%	17	25,4%	8	32,0%
	Inhibiteur 2C9	111	37,2%	81	39,3%	22	32,8%	8	32,0%
HAS-BLED	Risque élevé (≥ 3)	66	22,1%	37	18,0%	23	34,3%	5	20,0%
	Non calculable	16	5,4%	12	5,8%	2	3,0%	2	8,0%
HEMORRA2HES	Risque élevé (≥ 4)	30	10,1%	19	9,2%	6	9,0%	5	20,0%
	Non calculable	16	5,4%	12	5,8%	2	3,0%	2	8,0%

Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques de la population

Le tableau 4 résume les caractéristiques de la population incluse.

A. Caractéristiques du patient

La population étudiée comprend 181 hommes (60,7%) et 117 femmes (39,3%).

L'âge moyen est de 77 ans, sans différence significative entre les groupes AOD, AVK et HBPM.

L'âge médian est à 79 ans (23 et 102 ans).

B. Traitement anticoagulant : caractéristique de la molécule

Parmi les 298 patients inclus dans notre étude :

- 206 (soit 69,1%) prenaient un anticoagulant oral direct (AOD)
- 67 (soit 22,5%) prenaient un antivitamine K (AVK)
- 25 (soit 8,4%) prenaient une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

La répartition des différentes molécules anticoagulantes orales directes est illustrée dans la Figure 3.

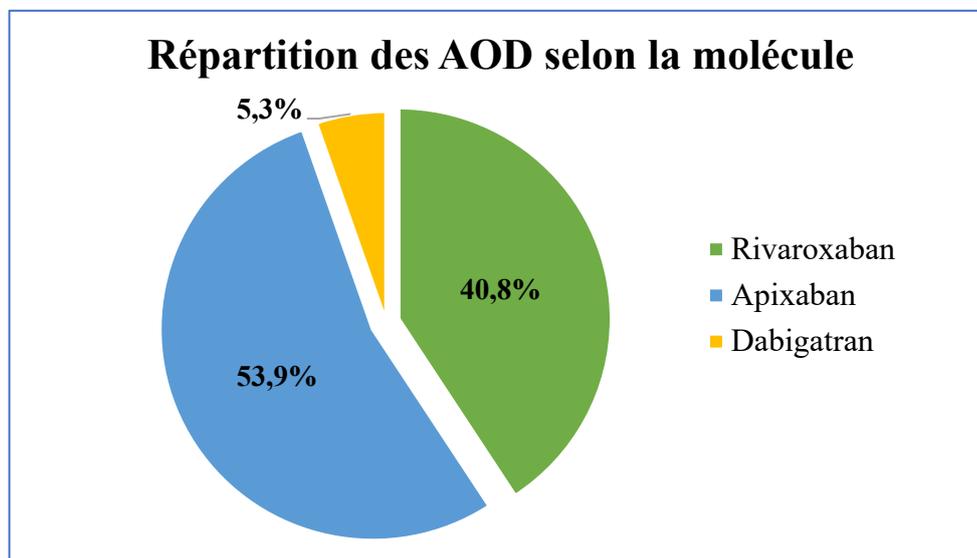


Figure 3 : Distribution des AOD par molécule

La plupart des patients sous AVK étaient sous warfarine (58%). Des 25 patients sous HBPM, 12 étaient sous enoxaparine (Lovenox[®]) et 13 sous tinzaparine (Innohep[®]).

La fibrillation atriale (FA) est l'indication principale retrouvée, suivi de la maladie thrombo-embolique veineuse. Nous avons également isolé d'autres indications aux effectifs plus faibles incluant valves mécaniques, valves biologiques, thrombus intra-ventriculaires et intra-auriculaires, troubles du rythme non spécifiés, amylose AL et Heartmate®.

Parmi les 298 patients inclus, seulement 151 dates d'initiation ou ancienneté en durée étaient renseignées, soit 50,7% des patients. Toutes molécules confondues, seulement 21 patients prenaient leur anticoagulant depuis plus de 10 ans, majoritairement des AVK. Les traitements débutés il y a moins d'un mois concernaient quant à eux 28 patients. Quant aux patients traités par HBPM, 14 d'entre eux l'étaient depuis moins d'un an.

C. Facteurs de risque hémorragique et co-médication d'intérêt

La distribution des comorbidités est représentée par la Figure 4. Les comorbidités identifiées montrent, dans l'échantillon total, 31,5% des patients avec une insuffisance rénale. La proportion est significativement plus importante dans le groupe AVK (43,3%) par rapport au groupe AOD (28,6%) ($p=0,026$).

L'hypertension artérielle est présente chez presque deux-tiers des patients (65,8%), suivie des antécédents de cardiomyopathie ischémique (28,2%), du diabète (26,2%) et des antécédents d'accident ischémique transitoire ou vasculaire cérébral (22,1%).

Les antécédents d'hémorragie sous anticoagulant concernaient environ 12% des patients.

Les facteurs de prédisposition hémorragique du tractus digestif (ulcère gastro-duodéal, varice œsophagienne, polypose digestive) ont été relevés pour 60 patients (20,1%). L'alcoolisme chronique concernait 19 patients (6,4%) et 10 patients présentaient une insuffisance hépatique (3,4%).

Enfin, 34 patients présentaient un cancer en phase évolutive, soit 11,4% des inclus. Cette comorbidité était plus représentée parmi les patients sous HBPM (32%) par rapport à ceux sous anticoagulants oraux présentant une hémorragie (9,5% ; $p=0,003$). Par ailleurs, 87,5% des patients présentant un cancer évolutif et traités par HBPM l'étaient pour maladie thrombo-embolique veineuse.

Seuls 22 patients (soit 7,3%) ne présentaient aucune comorbidité ou antécédent à risque de saignement.

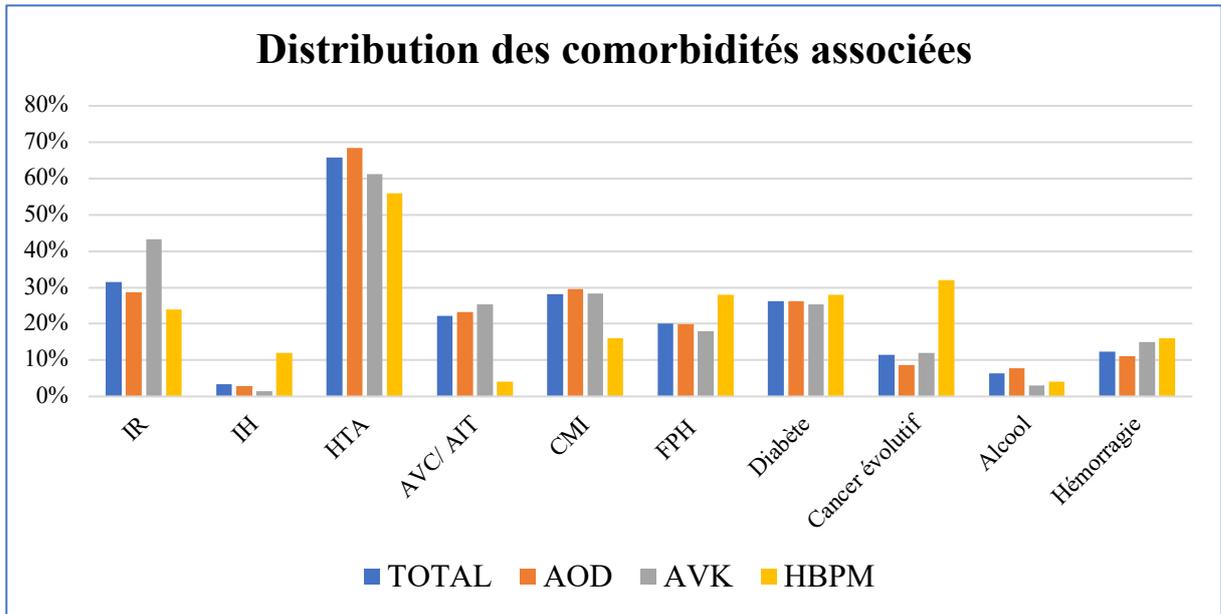


Figure 4 : Comorbidités associées

IR : Insuffisance rénale ; IH : Insuffisance hépatique ; HTA : Hypertension artérielle ; AVC/AIT : Accident Vasculaire Cérébral/ Accident ischémique transitoire ; FPH : Facteurs de prédispositions hémorragiques gastro-intestinales

Un traitement concomitant d'intérêt a été relevé pour 97% des patients. Parmi ces comédications à l'anticoagulant, un anti-agrégant plaquettaire était présent pour 63 patients (21,1%) et une double anti-agrégation plaquettaire pour 7 (2,3%). L'anti-agrégation était assurée par l'aspirine (Kardegic[®], Aspirine Protect[®], Resitune[®]) dans 16,4% des cas et par le clopidogrel (Plavix[®]) dans 7%. La prescription du clopidogrel était plus fréquente avec les AOD qu'avec les AVK (19 patients sous AOD contre 1 sous AVK).

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ont été retrouvés pour 41,3% de la population. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient pris par 4 patients, uniquement dans le groupe AOD.

La distribution des comédications d'intérêt est représentée par la Figure 5.

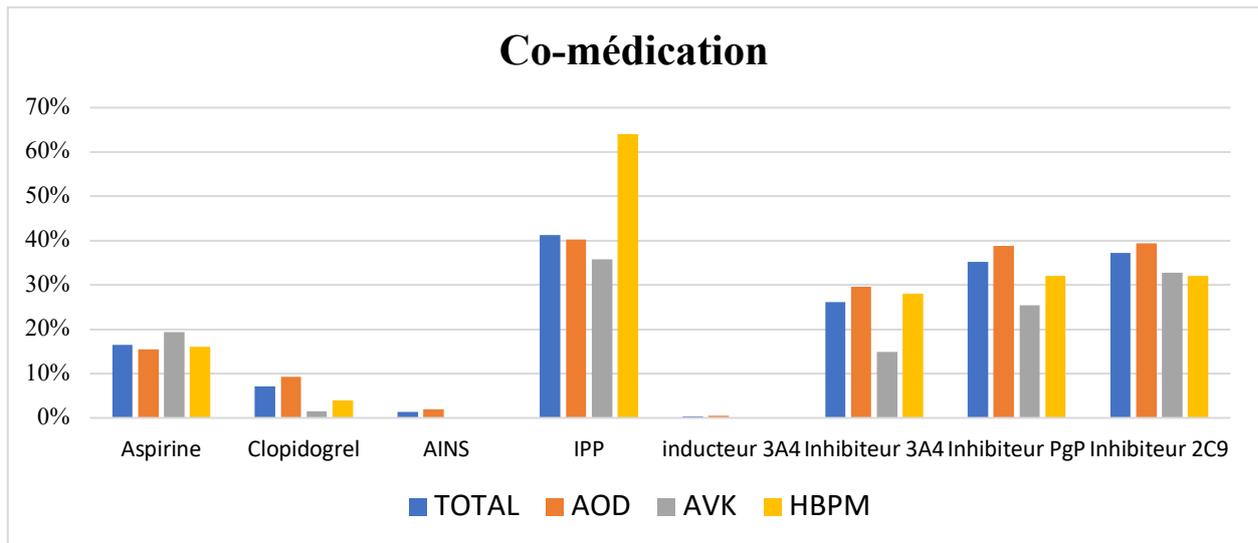


Figure 5 : Co-médication

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

Au total, 130 patients (43,6%) prenaient au moins un modulateur enzymatique :

- 1 inducteur du cytochrome P450 3A4 (l'oxcarbamazépine) dans le groupe AOD.
- 78 patients (26,2%) avec un inhibiteur du cytochrome P450 3A4, majoritairement le vérapamil, le diltiazem, la fluoxétine et l'amiodarone. Ces inhibiteurs étaient davantage retrouvés chez les patients sous AOD ($p=0,02$).
- 105 patients (35,2%) avec un inhibiteur de la PgP, majoritairement l'amiodarone, le vérapamil, l'irbésartan, la fluoxétine, la duloxétine, la paroxétine et le lansoprazole. Trois de ces patients étaient traités par le dabigatran.
- 111 patients (37,2%) avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C9, majoritairement l'amiodarone, le fluvastatine, le clopidogrel, l'irbésartan, le losartan et la fluoxétine.

Cent trente-six patients (soit 45,6%) ne prenaient aucun traitement susceptible de majorer le risque hémorragique (incluant les modulateurs enzymatiques) et 14 patients (5,7%) ne présentaient pas non plus de comorbidités ou d'antécédents à risque.

Les relevés tensionnels à l'admission montrent 25% des patients qui présentent une hypertension systolique supérieure à 150 mmHg. Dans notre échantillon, 16 patients (5,4%) ont été admis en instabilité hémodynamique. Les scores hémorragiques HAS-BLED et HEMORR2HAGES ont pu être calculés pour 94,6% des patients. 66 patients (22,1%) présentaient un score HAS-BLED supérieur ou égal à 3, majoritairement chez les patients sous AVK par rapport aux AOD. Un score HEMORR2HAGES supérieur ou égal à 4 a été retrouvé chez 16 patients (5,4%).

III. Caractéristiques de l'hémorragie

CARACTÉRISTIQUES		TOTAL n = 298		AOD n = 206		AVK n = 67		HBPM n = 25	
		n	%	n	%	n	%	n	%
LOCALISATION	Cérébral	93	31,2%	69	33,5%	21	31,3%	3	12,0%
	Digestif	109	36,6%	83	40,3%	16	23,9%	10	40,0%
	Urologique	22	7,4%	11	5,3%	6	9,0%	5	20,0%
	Musculaire/ paroi	48	16,1%	27	13,1%	15	22,4%	6	24,0%
	ORL	12	4,0%	6	2,9%	6	9,0%	0	0,0%
	Thoracique	12	4,0%	9	4,4%	2	3,0%	1	4,0%
	Autre	2	0,7%	1	0,5%	1	1,5%	0	0,0%
CIRCONSTANCE D'APPARITION	Traumatisme	62	20,8%	46	22,3%	13	19,4%	3	12,0%
	Chirurgie	28	9,4%	12	5,8%	6	9,0%	10	40,0%
	Infection	16	5,4%	9	4,4%	7	10,4%	0	0,0%
	Relais AC	4	1,3%	3	1,5%	1	1,5%	0	0,0%
	Néoplasique	17	5,7%	7	3,4%	3	4,5%	7	28,0%
	Ereur d'administration	1	0,3%	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%
	Iatrogène	1	0,3%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%
Inconnue	169	56,7%	128	62,1%	36	53,7%	5	20,0%	
INR	INR < 4					48	71,6%		
	INR [4-6]					12	17,9%		
	INR [6-10]					4	6,0%		
	INR ≥ 10					2	3,0%		
	Non renseigné					1	1,5%		
DOSAGE AOD	< 30 ng/ml			13	6,3%				
	[30-400] ng/ml			88	42,7%				
	> 400 ng/ml			11	5,3%				
	Non renseigné			94	45,6%				
HEMOGLOBINE	Pas d'anémie	95	31,9%	73	35,4%	17	25,4%	5	20,0%
	Anémie légère à modérée	141	47,3%	88	42,7%	41	61,2%	12	48,0%
	Anémie sévère (< 8 g/dL)	58	19,5%	42	20,4%	8	11,9%	8	32,0%
	Non renseignée	4	1,3%	3	1,5%	1	1,5%	0	0,0%
Instabilité hémodynamique		16	5,4%	7	3,4%	7	10,4%	2	8,0%

Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques de l'hémorragie

Le tableau 5 résume les caractéristiques des hémorragies dans la population.

A. Localisation hémorragique

La figure 6 représente la distribution des sites hémorragiques par classe anticoagulante.

La localisation principalement relevée était digestive dans 36% des cas (109 patients). Cette localisation est la première dans le groupe AOD dans lequel 83 patients, (40,3%) ont présenté un saignement digestif. Chez les patients traités par HBPM, la localisation digestive comptait pour 40% des cas, soit dix patients.

Les hémorragies cérébrales, majoritairement des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et des hématomes sous-duraux, représentaient 31,2% des cas dans l'échantillon total et la première localisation dans le groupe AVK.

Les hémorragies musculaires et de parois concernaient 16,1% des patients. Elles étaient la troisième localisation hémorragique des AOD et des AVK et la deuxième des HBPM, suivies des hémorragies urologiques (7,4%), ORL (4%, principalement des épistaxis) et thoraciques (4%). On dénombre également deux hémorragies catégorisées 'autres' : une hémorragie conjonctivale et une métrorragie.

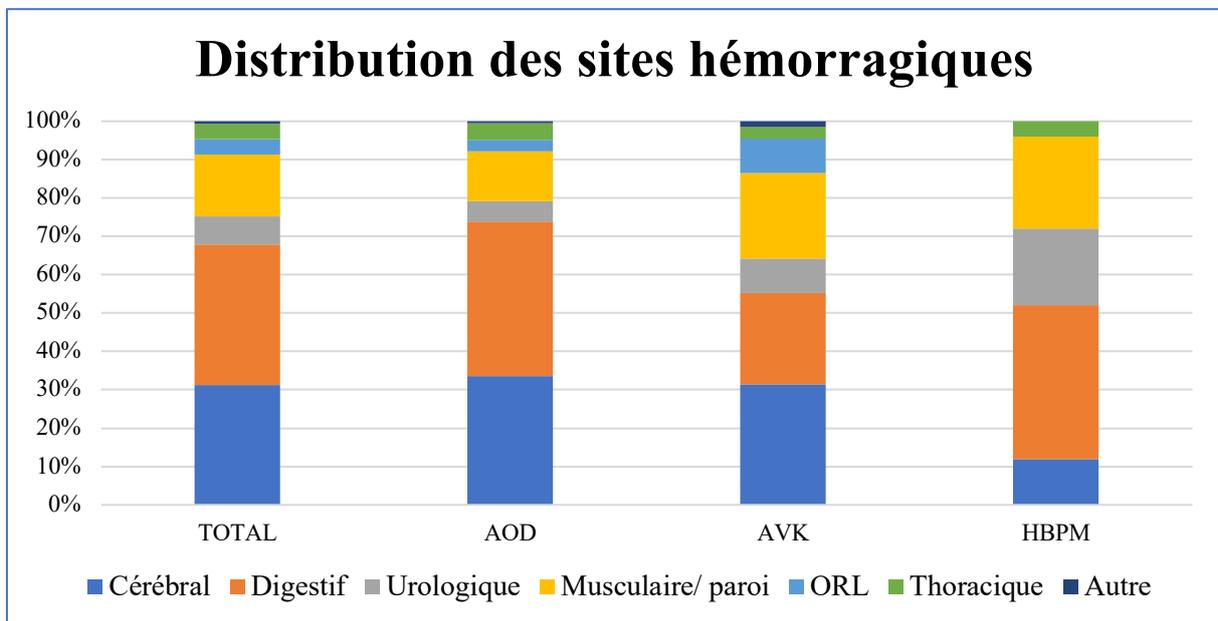


Figure 6 : Distribution des sites hémorragiques

B. Circonstances hémorragiques

Parmi les 298 patients recensés, on dénombre 62 (20,8%) saignements dans un contexte traumatique et 28 (9,4%) dans un contexte chirurgical. La majorité des circonstances demeure inconnue ou non renseignée (56,7%). Une seule erreur d'administration médicamenteuse a été identifiée dans ces circonstances.

C. Marqueurs biologiques

1. Hémoglobine

A l'admission, l'hémoglobine moyenne était à 11 g/dL. Une anémie était retrouvée pour 199 patients (66,8%). L'hémoglobine n'était pas renseignée pour 4 patients soit 1,3% (Fig. 7).

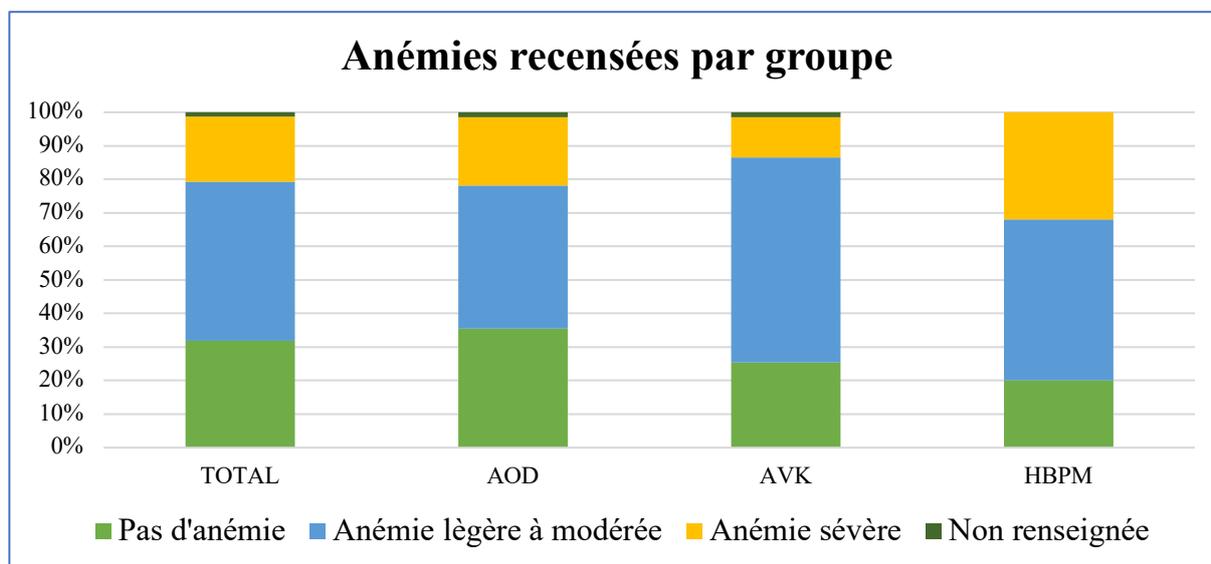


Figure 7 : Anémies

2. International Normalized Ratio (INR)

71,6% des patients sous AVK avaient un INR inférieur à 4 et 2% supérieur à 10. L'INR n'était pas renseigné pour 1 seul patient.

3. Dosage plasmatique des AOD

Le dosage de l'anticoagulant plasmatique a été réalisé seulement dans 54,4% des cas (112 patients). Un dosage de l'AOD supérieur à 400 a été retrouvé chez 5,3% des patients (Fig. 8).

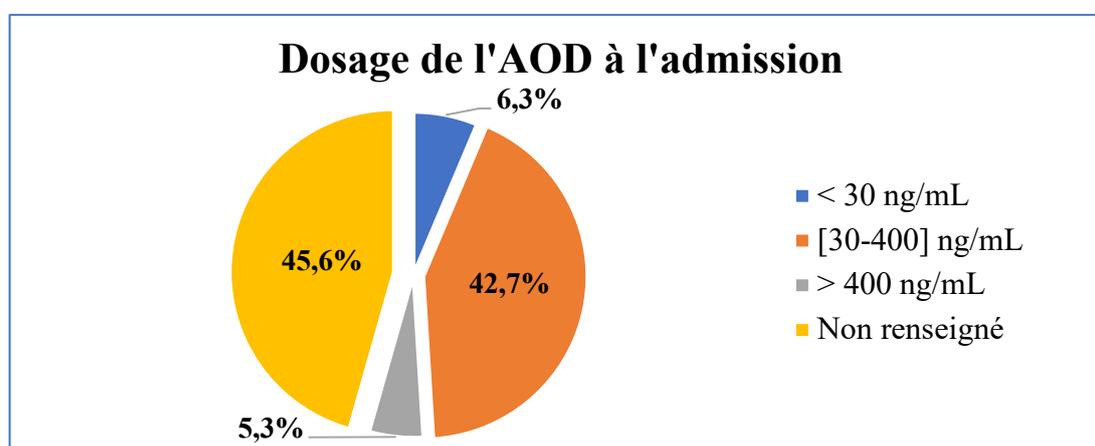


Figure 8 : Concentrations plasmatiques des AOD

IV. Caractéristiques de la prise en charge

CARACTÉRISTIQUES		TOTAL n = 298		AOD n = 206		AVK n = 67		HBPM n = 25	
		n	%	n	%	n	%	n	%
GESTE HÉMOSTATIQUE	Chirurgical	47	15,8%	26	12,6%	16	23,9%	5	20,0%
	Endoscopique	32	10,7%	26	12,6%	4	6,0%	2	8,0%
	Radio inter	6	2,0%	4	1,9%	2	3,0%	0	0,0%
	Médical	18	6,0%	10	4,9%	3	4,5%	13	52,0%
	Total ayant reçu un geste	103	34,6%	66	32,0%	25	37,3%	20	80,0%
TRANSFUSION	CGR	126	42,3%	81	39,3%	30	44,8%	15	60,0%
	Plaquettes	5	1,7%	4	1,9%	1	1,5%	0	0,0%
	PFC	8	2,7%	5	2,4%	1	1,5%	2	8,0%
	Total transfusés	129	43,3%	84	40,8%	30	44,8%	15	60,0%
ANGAGONISATION	Antagonisés	123	41,3%	79	38,3%	39	58,2%	5	20,0%
	Vit K	32		0	0%	32	47,8%	0	0,0%
	CCP	79	26,5%	56	27,2%	21	31,3%	2	8,0%
	Praxbind	4		4	1,9%	0	0%	0	0,0%
	FEIBA	13	4,4%	13	6,3%	0	0%	0	0,0%
	Protamine	1	0,3%	0	0,0%	0	0%	1	4,0%
Oui mais non documentée	2	0,7%	2	1,0%	0	0%	0	0,0%	
INR CONTRÔLE	Non renseigné					14	20,9%		
	≤ 1,5 (obj atteint post PEC)					28	41,8%		
	> 1,5					25	37,3%		
SERVICE DE PEC	Médecine	194	65,1%	146	70,9%	35	52,2%	13	52,0%
	Chirurgie	68	22,8%	36	17,5%	24	35,8%	8	32,0%
	Réa/ soins intensifs	36	12,1%	24	11,7%	8	11,9%	4	16,0%
DURÉE DE SÉJOUR	Moyenne	9,1		8,7		9,9		10,24	
RÉCIDIVE PENDANT LE SÉJOUR	Hémorragique	20	6,7%	11	5,3%	8	11,9%	1	4,0%
	Thrombotique	4	1,3%	3	1,5%	0	0,0%	1	4,0%
	Aucune	274	91,9%	192	93,2%	59	88,1%	23	92,0%
PRONOSTIC	Décès	31	10,4%	20	9,7%	8	11,9%	3	12,0%
	RAD	212	71,1%	148	71,8%	47	70,1%	17	68,0%
	SSR	32	10,7%	25	12,1%	6	9,0%	1	4,0%
	Autre	22	7,4%	13	6,3%	5	7,5%	4	8,0%
	Non renseigné	1	0,3%	0	0,0%	1	1,5%	0	0,0%
REPRISE AC	OUI identique	120	40,3%	83	40,3%	25	37,3%	12	48,0%
	OUI dose réduite	19	6,4%	13	6,3%	5	7,5%	1	4,0%
	OUI changement AC	39	13,1%	21	10,2%	16	23,9%	2	8,0%
	OUI changement + dose réduite	16	5,4%	14	6,8%	2	3,0%	0	0,0%
	NON	63	21,1%	49	23,8%	7	10,4%	7	28,0%
	Non renseigné	6	2,0%	3	1,5%	3	4,5%	0	0,0%
TEMPS D'ARRÊT AVANT REPRISE PREVENTIVE	Moyenne	3,6		3,7		3,4		4	
TEMPS D'ARRÊT AVANT REPRISE CURATIVE	Moyenne	7,6		11,5		16,0		6	
DÉCLARATION CRPV	Oui	10	3,4%	9	4,4%	1	1,5%	0	0,0%
	Non	288	96,6%	197	95,6%	66	98,5%	25	100,0%
RÉCIDIVE HÉMORRAGIQUE POST-PEC	Oui	21	7,0%	12	5,8%	4	6,0%	5	20,0%
	NC	277	93,0%	194	94,2%	63	94,0%	20	80,0%

Tableau 6 : Récapitulatif des caractéristiques de la prise en charge

A. Description de la prise en charge

1. Nature du geste hémostatique

Un geste hémostatique a été réalisé pour 103 patients (34,6% des cas). Les gestes chirurgicaux ont été retrouvés pour 47 patients (15,8% des patients et 45,6% des gestes réalisés). Ce sont les gestes principaux de la prise en charge des hémorragies sous AVK ($p=0,03$)

Les gestes endoscopiques arrivent en deuxième position en termes de fréquence avec 10,7% des patients inclus (Fig. 9).

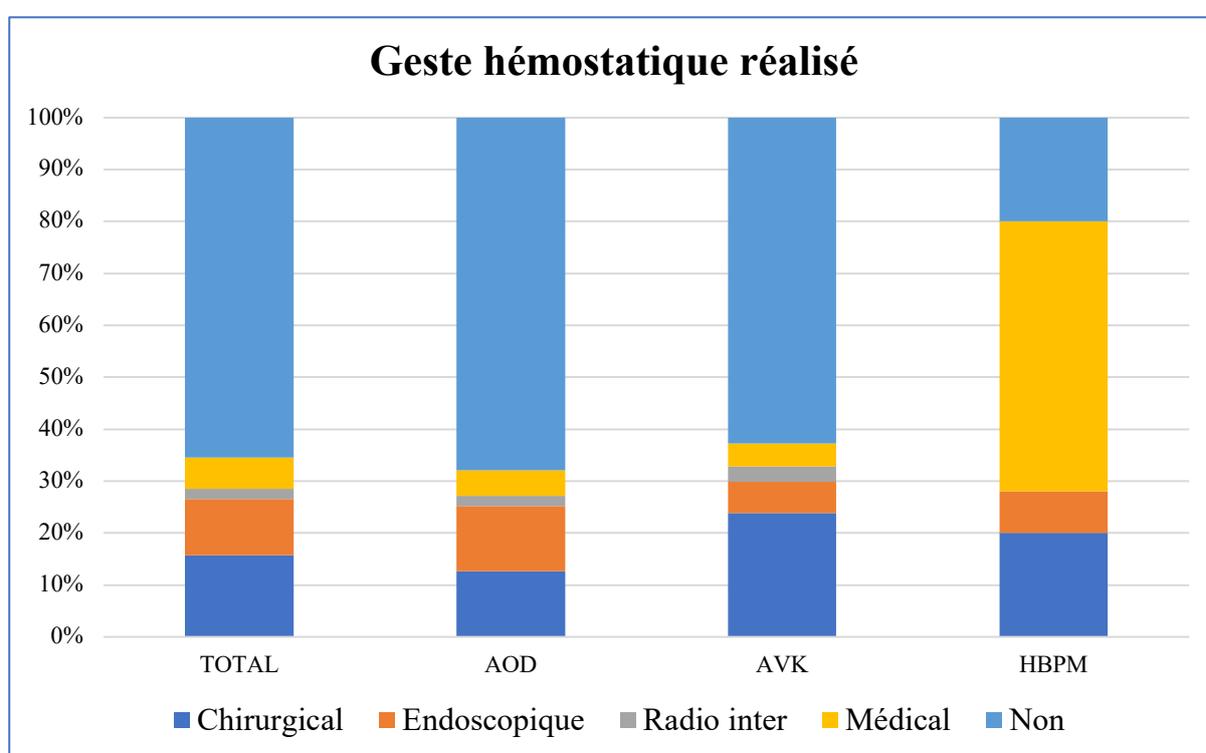


Figure 9 : Geste hémostatique

Les gestes médicaux, principalement des méchages, poses d'agrafes et lavages vésicaux, concernent quant à eux 18 patients (6% des admissions). Ils étaient plus majoritaires chez les patients traités par HBPM. Enfin, des actes de radiologie interventionnelle ont été réalisés chez 6 patients (2%).

2. Transfusions

Au total, 129 patients ont été transfusés (43,3%) dans l'échantillon, 126 ont reçu au moins un culot de globules rouges (CGR), 8 ont reçu du plasma frais congelé (PFC) et 5 ont reçu des concentrés plaquettaires.

3. Antagonisation de l'anticoagulant

Sur l'échantillon total, 41,3% des hémorragies ont été antagonisées, toutes molécules confondues. L'antagonisation était significativement plus fréquente pour les hémorragies sous antivitamines K que sous anticoagulants oraux directs

Parmi les patients sous AOD, 56 (27,2%) ont reçu une administration de complexe prothrombinique (CCP) type Octaplex® et 13 d'entre eux (6,3%) ont reçu du CCP activé (FEIBA®). Sur 11 patients traités par dabigatran, 4 ont reçu de l'idarucizumab (Praxbind®).

Parmi les patients sous AVK, 32 (47,8%) ont reçu de la vitamine K et 21 (31,3%) ont eu une administration de CCP.

Les patients sous HBPM n'ont été que 20% à être antagonisés. Le CCP a été administré à 8% de ce groupe.

4. Reprise de l'anticoagulation

L'anticoagulation curative a été reprise à l'identique dans 40,3% des cas et le même anticoagulant mais à dose réduite (demi-dose ou passage en dose préventive selon les cas) a été poursuivi chez 6,4% des patients.

Pour 13,1% des patients, un nouvel anticoagulant a été initié, davantage pour les patients sous AVK que sous AOD initialement ($p=0,004$). Un changement de molécule ainsi qu'une adaptation de la dose a également été réalisé chez 5,4% des patients.

Enfin, 21,1% des cas ont conduit à l'arrêt de l'anticoagulation, davantage dans le groupe AOD que dans le groupe AVK ($p=0,02$).

Les dates d'arrêt et de reprise de l'anticoagulation préventive étaient renseignées pour 25% des patients et 53% pour l'anticoagulation curative.

La durée d'arrêt de l'anticoagulation présentait dans la population totale une moyenne à 3,6 jours et une médiane à 3 jours avant la reprise d'une anticoagulation à dose préventive. La reprise de l'anticoagulation curative s'est faite en moyenne 7,6 jours après l'arrêt, avec une médiane à 4 jours.

5. Suivi d'INR post-hémorragique

L'INR après la prise en charge de l'hémorragie a été renseigné pour 79,1% des patients sous AVK. Sur les 67 patients admis, 28 (41,8%) avaient un INR inférieur à 1,5.

B. Évolution pendant la prise en charge

1. Service de prise en charge

Les services de Médecine ont pris en charge la majorité des patients de tous les groupes (65,1%), suivis par la Chirurgie (22,8%) et les services de Réanimation et Soins Intensifs (12,1%).

2. Durée de séjour

La durée de séjour moyenne était de 9,1 jours dans l'échantillon total avec une médiane à 6 et un séjour maximum de 106 jours.

Dans le groupe AVK, la durée de séjour était significativement plus importante, avec une moyenne de 9,9 jours, que dans le groupe AOD avec une moyenne de 8,7 jours ($p=0,03$).

3. Récidive hémorragique et thrombotique

Pendant l'hospitalisation, 20 patients (6,7%) ont présenté une récurrence hémorragique et 4 patients (1,3%) une récurrence thrombotique. Après la sortie d'hospitalisation, 21 (7%) récurrences hémorragiques ont été recensées.

Les récurrences hémorragiques étaient principalement observées pour les hémorragies digestives pour lesquelles 22 patients ont présenté un nouveau saignement, soit 20,2% des patients hospitalisés pour ce motif. Quatre hémorragies musculaires et de parois ont également

récidivées soit 8,3%. Nous avons aussi relevé 4 récurrences de saignement cérébral, 2 récurrences hémorragiques urologiques et 2 thoraciques.

4. Pronostic

Parmi les 298 patients hospitalisés, 212 (71,1%) sont rentrés à domicile après les soins, 32 (10,7%) ont été transférés vers un établissement pour soins de suite et de réadaptation (SSR) et 22 (7,4%) ont été transférés dans un autre service ou un autre centre hospitalier.

5. Mortalité

Trente et un patients (10,4%) sont décédés pendant l'hospitalisation pour leur prise en charge.

La majorité des patients décédés avaient une hémorragie cérébrale. Parmi elles, 22,6% des cas (n=21) ont conduit au décès du patient. Les saignements digestifs sont la deuxième localisation mortelle, significativement moins létaux ($p=0,003$), avec 7,3% de cas fatals.

6. Déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV)

Les déclarations d'événements indésirables médicamenteux ont concerné seulement 10 cas sur les 298 inclus, soit 3,4%.

DISCUSSION

Notre étude rétrospective, portant sur l'année 2023, a pour objectif de décrire les épisodes hémorragiques sous anticoagulants, responsables d'une hospitalisation au CHU de Toulouse. Elle s'inscrit dans un contexte de transition majeure dans la prescription des anticoagulants oraux, avec une adoption très significative des anticoagulants oraux directs (AOD) au détriment des antivitamines K (AVK). Cette évolution se reflète directement dans notre cohorte de patients hospitalisés pour hémorragie grave, dont 69 % étaient sous AOD au moment de l'accident, contre seulement 22% sous AVK. Ce renversement de tendance, comparé aux résultats d'une thèse de médecine soutenue en 2016 (M. Roques, 2016), est conforme à l'évolution des recommandations et aux données nationales (87 % d'AOD pour les nouveaux traitements anticoagulants instaurés pour une fibrillation atriale en 2018) [1].

Caractéristiques des patients

La population incluse est âgée (âge moyen de 77 ans), majoritairement masculine, et très souvent polyopathologique, avec une forte prévalence d'insuffisance rénale (31,5 %), hépatique ou encore d'antécédents digestifs à risque (varices œsophagiennes et polypose digestive, chez 20% des patients).

L'insuffisance rénale, qui représente un facteur de risque hémorragique, est plus fréquente dans le groupe AVK, probablement du fait des contre-indications des AOD aux stades les plus sévères. À l'inverse, les patients atteints d'insuffisance hépatique sont plus représentés dans le groupe AOD, ce qui reflète les limitations de prescription des AVK en contexte hépatique sévère.

Plus de 70 % des patients de notre population ont une indication de prescription des anticoagulants dictée par la fibrillation atriale, ce qui justifie la large utilisation des AOD, conformément aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) en 2020, reconduites en 2024 [101,102].

Les patients plus jeunes (< 45 ans) sont davantage représentés dans le groupe AVK, souvent en raison de contre-indications aux AOD (valves mécaniques, insuffisance rénale terminale).

Traitements anticoagulants en cours au moment de l'hémorragie

Soixante-neuf pour cent des patients étaient sous AOD au moment de l'accident, contre seulement 22% sous AVK.

Parmi les AOD, l'apixaban est majoritaire (53,9 %), suivi du rivaroxaban (40,8 %) et du dabigatran (5,3 %). Ce dernier est peu représenté, probablement du fait de restrictions de remboursement et d'un risque d'interaction plus élevé [103]. L'apixaban bénéficie d'un profil de sécurité favorable par rapport à l'AVK, confirmé par les études ARISTOTLE et AMPLIFY [104,105]. Dans le traitement de la maladie thrombo-embolique, les essais RE-COVER [106], EINSTEIN DVT-PE [107,108] et AMPLIFY [104] arrivent à des conclusions similaires avec ces mêmes molécules. Des essais de vie réelle ont également confirmé ces résultats dans la fibrillation atriale [109,110] et dans le traitement aigu de la maladie thrombo-embolique veineuse [111–113].

Les AVK sont essentiellement représentés par la warfarine (58,2 %) et la fluindione (41,8 %), cette dernière étant progressivement abandonnée du fait de son risque immuno-allergique (principalement les six premiers mois de traitement). Sa place actuelle dans la stratégie thérapeutique se limite au renouvellement d'ordonnance chez des patients bien équilibrés [114].

Co-médication

La co-prescription médicamenteuse de molécules augmentant le risque de iatrogénie est très fréquente dans notre population : 21,1 % des patients prennent un antiagrégant plaquettaire, 2,3 % sont sous double anti-agrégation, et 43,6 % sont exposés à un inhibiteur enzymatique.

L'association entre les anticoagulants et un anti-agrégant plaquettaire est un facteur connu de risque hémorragique, modifiable et partiellement évitable si les recommandations sur les antithrombotiques sont respectées [115]. Les recommandations 2024 de l'ESC suggèrent en effet de ne pas associer anticoagulants et antiplaquettaire, sauf pour des rares exceptions, comme les interventions coronariennes percutanées avec pose de stent. Dans ce cas, la trithérapie antithrombotique (anticoagulant + DAPT) ne doit pas dépasser un mois et la bithérapie (anticoagulant + AAP seul) ne doit pas durer plus de douze mois [116].

Les IPP sont utilisés pour 41,3 % de nos patients, souvent en dehors des indications officielles (antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou ulcère gastro-intestinal actif) [65]. Leur utilisation n'est pas dénuée d'effets indésirables et serait associée à la survenue de cancers gastriques et colorectaux [117,118]. Des études de cohortes ont toutefois montré un effet protecteur des IPP pris concomitamment aux anticoagulants oraux (AVK), avec des résultats significatifs en présence d'un traitement gastro-toxique comme les anti-agrégants ou les AINS [119]. Ces mêmes résultats ont été retrouvés avec le dabigatran, en particulier chez les patients avec un antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou d'hémorragie digestive [120].

Certaines molécules comme le lansoprazole sont à l'origine d'une inhibition enzymatique pouvant diminuer l'efficacité antithrombotique des anticoagulants, mais ces interactions ne semblent pas cliniquement significatives. [121,122].

Des modulateurs enzymatiques (essentiellement amiodarone et diltiazem) sont prescrits chez 43,6 % des patients de notre cohorte. Près de 30 % des patients sous AOD reçoivent un inhibiteur de la P-glycoprotéine (PgP), principalement l'amiodarone, puissant inhibiteur de la PgP et modéré du CYP 3A4. L'amiodarone, bien qu'augmentant la clairance rénale du dabigatran, élève paradoxalement sa concentration plasmatique, ce qui pourrait accroître le risque hémorragique [59,123]. Si cette interaction pharmacocinétique est bien documentée, sa traduction clinique reste débattue dans la littérature [124–127]. Une méta-analyse récente de l'ESC sur plus de 400 000 patients démontre un risque d'évènement hémorragique plus important chez les patients pour lesquels l'amiodarone est co-prescrite avec un AOD [128]. D'après une cohorte canadienne en 2021, ce risque non négligeable d'interaction concernerait 1 patient sur 16 avec l'amiodarone et 1 patient sur 9 avec le diltiazem [129].

Les inhibiteurs du CYP2C9, impliqué dans le métabolisme des AVK, sont également très présents dans notre population (un tiers des patients sous AVK). Cette interaction, bien connue, justifie un suivi rigoureux de l'INR [130].

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont peu prescrits dans notre population (4 patients sous fluoxétine et 4 sous paroxétine). Ces molécules sont des inhibiteurs de la PgP qui inhibent aussi l'agrégation plaquettaire [59,71,131], augmentant le risque hémorragique.

Risque hémorragique

L'évaluation du risque hémorragique dans notre population a reposé sur le calcul des scores HAS-BLED et HEMORRH₂AGES, les scores les plus utilisés en littérature afin d'estimer le risque hémorragique des patients sous anticoagulants. Vingt-deux pour cent de notre population avait un risque HAS-BLED ≥ 3 (risque hémorragique élevé). Le pourcentage de patients avec un score de risque élevé était supérieur dans le groupe de patients sous AVK par rapport au groupe sous AOD 34% vs. 18%, $p = 0,03$). Aucune différence n'a été retrouvée pour le score HEMORRH₂AGES. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les scores ont été calculés rétrospectivement, sur des données recueillies en contexte aigu, à partir de dossiers parfois incomplets ou biaisés. De plus, ces outils sont critiqués pour leur faible sensibilité et spécificité [132]. Il est à noter qu'ils ne figurent plus dans les recommandations ESC de 2024 [101,102].

Caractéristiques de l'hémorragie

Dans notre cohorte, les caractéristiques des hémorragies varient nettement selon la classe d'anticoagulant en cause. Les AOD sont principalement associés à des hémorragies du tractus digestif (40,3 %), ce qui concorde avec les données de la littérature, notamment pour le dabigatran et le rivaroxaban [133,134]. À l'inverse, les AVK sont plus souvent à l'origine d'hémorragies intracrâniennes, connues pour leur gravité et leur impact pronostique défavorable [135,136].

Le contexte de survenue de l'hémorragie est précisé seulement dans un peu plus de la moitié des cas. Parmi les circonstances identifiées, les traumatismes, en particulier les chutes chez des patients âgés et fragiles, représentent plus de 20 % des événements. Dans une population majoritairement âgée de plus de 75 ans, le risque de chute doit être pris en compte comme facteur de risque de saignement. L'étude ANAFIE de *Yamashita et al. (2022)* a largement démontré son implication dans les saignements majeurs sous anticoagulants [137]. Viennent ensuite les hémorragies survenues en contexte chirurgical, puis infectieux. En revanche, les erreurs de prise ou les erreurs de relais anticoagulant sont rares dans notre étude, ce qui peut refléter une amélioration des pratiques cliniques, notamment avec l'utilisation des AOD.

Au point de vue biologique, la majorité des patients auxquels un bilan d'hémostase a été effectué, n'étaient pas en surdosage : 71,6% des patients sous AVK avaient un INR <4 et les AOD étaient surdosés (activité anti-Xa supérieure à 400 ng/mL) seulement chez 5,3% des patients [34]. Par ailleurs, le dosage plasmatique n'est pas renseigné pour plus de 45% des patients sous AOD, alors même que ce dosage fait partie des recommandations [51].

Sur le plan biologique, l'évaluation initiale montre une anémie chez plus des deux tiers des patients, dont près de 20 % présentent une anémie sévère (hémoglobine < 8 g/dL). Par ailleurs, 5,4 % des patients sont admis en situation d'instabilité hémodynamique, illustrant le caractère parfois brutal et sévère de ces complications. Ces éléments cliniques renforcent l'importance d'une surveillance étroite des patients à risque, et d'une adaptation individualisée des schémas thérapeutiques anticoagulants.

Caractéristiques de la prise en charge au CHU

La prise en charge des patients hospitalisés pour une hémorragie sous anticoagulant dans notre étude reflète la diversité des situations cliniques, ainsi que l'importance d'une réponse adaptée à la classe médicamenteuse impliquée et à la gravité de l'épisode.

Un geste hémostatique a été réalisé chez 34,6 % des patients. La chirurgie domine dans le groupe AVK, en particulier en cas d'hémorragie intracrânienne, tandis que les gestes endoscopiques (gastrosopies et coloscopies) sont plus fréquents dans le groupe AOD, ce qui est cohérent avec la prédominance des saignements digestifs dans ce dernier.

Une transfusion a été nécessaire dans 43,3 % des cas, principalement de culots globulaires. Contrairement aux données de la littérature qui suggèrent moins de recours aux transfusions avec les AOD (notamment apixaban et rivaroxaban), notre étude ne met pas en évidence de différence significative entre les classes d'anticoagulants [138,139]. Cela pourrait s'expliquer par la variabilité des localisations et des circonstances hémorragiques, ainsi que par les seuils de transfusion adoptés localement.

Les AVK ont été antagonisés chez 32 patients (58%), significativement plus que les AOD (38%, $p=0,004$). Cette différence pourrait s'expliquer par l'absence d'antidote spécifique pour les AOD anti-Xa, qui sont les plus prescrits dans notre population. Contrairement aux

recommandations de la HAS, seuls 14/32 patients sous AVK antagonisés ont reçu également du CCP [26,51,88].

Une mesure de l'INR a été effectuée après la prise en charge, pour 79,1% des patients sous AVK. Chez 53% d'entre eux, l'INR était toujours supérieur à 1,5 [26].

Pour le groupe de patients avec une hémorragie sous AOD, les recommandations suggèrent l'administration de CCP si la concentration plasmatique spécifique en AOD dépasse les 50 ng/mL [51,94]. L'utilisation du CPP ne concerne pourtant que 27,2% de ces patients. Pour le dabigatran, 4/11 patients ont bénéficié d'idarucizumab.

L'antagonisation des HBPM est restée marginale (5 patients, soit 20 %), et un seul d'entre eux a reçu du sulfate de protamine. Cette molécule n'est en effet que partiellement efficace sur les HBPM et son usage reste limité aux situations critiques.

La reprise de l'anticoagulation a été réalisée pour 40% des patients à l'identique, sans changement de molécule ni de dose, chez 13% un changement de molécule a eu lieu. Les patients initialement sous AVK ont plus souvent fait l'objet d'un changement de molécule après l'épisode hémorragique (23% vs 10% sous AOD et 8% sous HBPM), principalement au profit de l'apixaban, probablement en raison d'un meilleur profil de sécurité, en particulier vis-à-vis du risque d'hémorragie intracrânienne [51,140]. Chez 21% des patients aucune anticoagulation n'a été reprise.

Le délai de reprise d'anticoagulation curative médian est de 4 jours, plus court pour les hémorragies digestives, et de 12,5 jours après hémorragie cérébrale, délai qui reste inférieur aux recommandations actuelles (reprise généralement conseillée à partir de 4 semaines) [51]. Ces choix reflètent l'arbitrage entre le risque thrombotique lié à l'arrêt prolongé de l'anticoagulant et le risque hémorragique de reprise trop précoce. Plusieurs études, dont une méta-analyse de la base Cochrane en 2023, décrivent un surrisque hémorragique véhiculé par une reprise précoce, sans impact sur la mortalité [141]. Une reprise avant 4 à 8 semaines serait associée à un surrisque hémorragique, alors qu'une reprise à partir d'un mois diminuerait le risque de récurrence hémorragique, sans augmenter le risque ischémique [142–144].

Enfin, la durée d'hospitalisation est significativement plus longue chez les patients sous AVK ($p=0,03$), probablement en lien avec la gravité des saignements et la nécessité de gestes chirurgicaux plus fréquents.

La mortalité hospitalière s'élève à 10,4 %, taux similaire à celui observé dans l'étude de Roques (2016), mais inférieur à celui rapporté dans des méta-analyses internationales, probablement du fait d'un échantillon plus diversifié et d'une prise en charge optimisée [145,146].

Pharmacovigilance

Dans notre échantillon en 2023, le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) n'a identifié que 21 déclarations pour effet indésirable médicamenteux. Pourtant, la déclaration des effets indésirables liés au médicament est obligatoire pour les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes, que ces effets soient connus et inscrit dans les résumés des caractéristiques des produits ou non. Les principales causes de sous-déclaration seraient le caractère connu de l'effet indésirable, son importance clinique parfois faible et l'incertitude quant au lien de causalité [147]. Pour encourager les déclarations, le CRPV de Toulouse a mis en place une application mobile, VigiBIP, facilitant la notification en complément des moyens conventionnels : internet, mail, fax, courrier et téléphone.

Les accidents hémorragiques sous anticoagulant sont des effets indésirables médicamenteux connus, parfois graves, et à l'origine en 2018 de plus de 8% des hospitalisations liées au médicament [49]. Un certain nombre de ces évènements peut être prévenu par un meilleur respect des recommandations et particulièrement une adaptation plus fine au terrain clinique, depuis la fonction rénale jusqu'à l'environnement médicamenteux.

En 2009, une étude prospective sur plus de 300 déclarations au Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours avait évalué à 9% les effets indésirables complètement évitables et à 8% ceux qui l'étaient partiellement [148]. Bien que les données relevées dans notre étude ne nous aient pas permis d'évaluer la préventabilité de ces accidents hémorragiques, elles montrent une coexistence de facteurs de risque potentiellement évitables dans notre population. À titre d'exemple, l'association au long cours de l'anticoagulation avec une anti-agrégation, voire une double anti-agrégation plaquettaire, souvent par absence de révision du traitement, est responsable d'une majoration significative du risque hémorragique et n'est pas recommandée [116].

Nous retrouvons malgré cela 4,7% d'accidents hémorragiques, sans facteur de risque clinique ou iatrogène isolé, qui semblent inévitables considérant la nécessité d'anticoagulation. Ces

événements apparaissant comme fondamentalement iatrogènes, et dont l'imputabilité pourrait n'être attribuable qu'à l'anticoagulant, renforcent la nécessité de pharmacovigilance.

Limitations

Cette étude descriptive présente néanmoins des limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective, sur dossier, qui ne peut prétendre utiliser des données standardisées, et dont le recueil des données a été considérablement impacté par le contenu, pas toujours exhaustif, des courriers d'hospitalisation. Concernant les antécédents médicaux recueillis, il n'est pas possible de faire la différence entre un antécédent absent ou une donnée manquante, si le rédacteur du dossier n'a pas jugé utile de le mentionner. Aussi, nous avons remarqué que les patients les plus graves, particulièrement ceux qui sont admis en réanimation, présentaient souvent des dossiers médicaux moins complets, notamment pour les informations relatives aux traitements associés et aux comorbidités. Cela est encore plus marqué pour les patients décédés en cours de prise en charge. Nous avons essayé de limiter ces biais au maximum en regroupant des informations médicales émanant de plusieurs comptes-rendus différents et de plusieurs services.

Les comptes-rendus d'hospitalisation contiennent généralement des informations que le médecin rédacteur a jugé pertinent de transmettre au médecin traitant et de conserver dans l'histoire médicale. Cela rend difficile l'évaluation rétrospective de facteurs de risque hémorragique moins connus et pourtant intéressants, à l'instar de la consommation par le patient de produits de phytothérapie, aromathérapie, gemmothérapie et autres compléments alimentaires. D'après l'étude INCA 3, menée entre 2014 et 2015 par l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), 22% des adultes consomment des compléments alimentaires [149]. Ceux-ci pourraient avoir un impact sur la bonne conduite des traitements anticoagulants et être responsables d'interactions cliniquement significatives.

Ensuite, certaines données comme les dosages spécifiques des AOD, les INR ou bien les tests d'hémostase, ont été comparées alors que le délai entre l'évènement hémorragique et la réalisation de la biologie ne peut être garanti équivalent d'un patient à l'autre. La limitation de ce biais ne peut passer que par une étude prospective avec standardisation des évaluations clinico-biologiques.

Enfin, cette étude a été effectuée sur des patients du CHU de Toulouse uniquement et manque de puissance pour mettre en évidence certaines différences, si elles existent, entre les groupes. Une étude observationnelle prospective et multicentrique permettrait de limiter ces biais et d'obtenir des résultats bien plus puissants et pertinents.

Rôle du pharmacien d'officine

La forte incidence des effets indésirables graves associés aux antithrombotiques soulevée par IATROSTAT incite les professionnels de santé à davantage de vigilance pour prévenir les événements évitables et limiter la gravité des non évitables. Cette attention particulière aux médicaments classés à risque, dont font partie les anticoagulants, doit être exercée dès la prescription initiale, généralement par un médecin spécialiste (Cardiologue, Médecin Vasculaire, Urgentiste), jusqu'à la dispensation du médicament en pharmacie d'officine, en passant par le renouvellement par le médecin traitant. Les pharmaciens d'officine ont, dans ce cadre, un rôle majeur à jouer dans la détection des mésusages et des signes plus ou moins précoces d'évènement indésirable. La proximité et la disponibilité des pharmacies d'officine les placent stratégiquement au cœur de cette prise en charge. En effet, depuis 2012, les pharmaciens ont la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques d'accompagnement des patients sous AVK, rejoints en 2014 par les AOD. Ces entretiens permettent au pharmacien d'évaluer l'appropriation du traitement par le patient, sa bonne compréhension et son observance, mais aussi de détecter les éventuels signes de mésusage et les effets indésirables [150]. L'information du patient et la possibilité d'échange constituent un axe majeur de réduction du risque hémorragique. Pourtant selon une étude réalisée dans les Pays de la Loire en 2023, moins d'une pharmacie sur trois pratiquerait ces entretiens et ce, malgré la prise en charge par l'Assurance Maladie [151]. De nouvelles modalités de prise en charge de ces entretiens entrées en vigueur début 2025 devraient permettre de les développer, et ainsi optimiser la dispensation de ces médicaments.

CONCLUSION

Bien que les pratiques de prescription des anticoagulants oraux délaissent progressivement les AVK en faveur des AOD, l'accident hémorragique demeure l'effet indésirable grave attendu de toutes les classes anticoagulantes. L'étude HARM, que nous avons menée au sein du CHU de Toulouse, révèle une population âgée, polypathologique et polymédiquée, pour laquelle le bon usage des anticoagulants est un défi pour limiter le risque iatrogène. Cette étude dresse, conformément à la littérature, l'importance du contexte clinique et médicamenteux sur le risque hémorragique qui doit être indéniablement évalué à l'initiation et tout au long du traitement.

Les situations décrites dans cette étude ont exposé le besoin d'anticoagulants efficaces aux profils de sécurité attractifs, particulièrement dans une société où l'espérance de vie progresse et les indications aux anticoagulants augmentent. Le traitement des populations fragiles nécessite en effet toujours plus de données de vie réelle, que ce travail a pour but d'alimenter.

Compte-tenu de l'évolution des pratiques et du développement des AOD, il pourrait être intéressant, sur une cohorte plus vaste, de comparer les différentes molécules anticoagulantes orales directes entre elles. Une évaluation rigoureuse de l'évitabilité de ces accidents iatrogènes serait également intéressante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gabet A, Chatignoux E, Grave C, Béjot Y, Olié V. Épidémiologie de la fibrillation atriale en France. Incidence des patients nouvellement traités par un anticoagulant oral, évolutions temporelles et disparités territoriales. In: Bilan Épidémiologique Hebdomadaire. Santé Publique France; 2020.
2. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells*. 2022 Oct 13;11(20):3214.
3. Wheelock KM, Ross JS, Murugiah K, Lin Z, Krumholz HM, Khera R. Clinician Trends in Prescribing Direct Oral Anticoagulants for US Medicare Beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2137288.
4. Fredenburgh JC, Weitz JI. News at XI: moving beyond factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost JTH*. 2023 Jul;21(7):1692–702.
5. Reports VMR| GMAAR. Part de marché des nouveaux médicaments anticoagulants oraux, tendances, analyse de l'industrie et prévisions 2024-2030 [Internet]. Verified Market Reports® | Get Market Analysis And Research Reports. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.verifiedmarketreports.com/fr/product/global-novel-oral-anticoagulants-drugs-market-2019-by-manufacturers-regions-type-and-application-forecast-to-2024/>
6. Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire (CEMV), Collège Français de Chirurgie Vasculaire (CFCV). Référentiel de Médecine Vasculaire et de Chirurgie Vasculaire. Presses Universitaires François Rabelais. Vol. 1. 2018.
7. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Jun;3(2):76–83.
8. Li S, Zhang Y. Do Oral Factor Xa Inhibitors have a Role in Patients with Mechanical Heart Valves? *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2022 Nov;22(6):595–600.

9. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1206–14.
10. Eikelboom JW, Weitz JI. Warfarin faring better: vitamin K antagonists beat rivaroxaban and apixaban in the INVICTUS and PROACT Xa trials. *J Thromb Haemost JTH*. 2023 Nov;21(11):3067–71.
11. Hiatt WR, Bonaca MP, Patel MR, Nehler MR, Debus ES, Anand SS, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2219–30.
12. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
13. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir*. 2019 Feb;36(2):249–83.
14. Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux [Internet]. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
15. VIDAL. Vidal – Le site de référence des professionnels de santé [Internet]. Available from: <https://www.vidal.fr>
16. Abdou JK, Auyeung V, Patel JP, Arya R. Adherence to long-term anticoagulation treatment, what is known and what the future might hold. *Br J Haematol*. 2016 Jul;174(1):30–42.
17. Kervarrec C. Les patients sous traitements anticoagulants connaissent-ils leur traitement? Comparaison des antivitamines K versus anticoagulants oraux directs en Seine-Maritime.

18. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–92.
19. Camoin-Jau L, Mariotti A, Suchon P, Morange PE. La thrombopénie induite par héparine : mise au point. *Rev Médecine Interne.* 2022 Jan 1;43(1):18–25.
20. AFSSAPS. Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire. 2011.
21. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med.* 2015 Jan;16(1):11–7.
22. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thromb J.* 2016;14:14.
23. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé : Coagucheck Inrange. 2022.
24. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257–91.
25. Cortina-de-la-Rosa E, Izaguirre-Ávila R, Ramírez-Hernández A, Romero-Arroyo MO, Cortés-Cortés K. Reliability of International Normalized Ratio Results in the CoaguChek Pro II System in a Clinical Setting. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2023;29:10760296231216451.
26. Haute Hautorité de Santé. 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. HAS; 2008.
27. Thromboclic. Ajustement posologique de la warfarine (Coumadine®) [Internet]. 2020. Available from: https://www.thromboclic.fr/medecin/recommandations/AVK/ajustement_posologique_de_la_warfarine.html

28. Thrombocllic. Initiation du traitement par warfarine (Coumadine®) chez les 18 à 70 ans [Internet]. 2020. Available from: https://www.thrombocllic.fr/medecin/recommandations/AVK/initiation_traitement_warfarine_18-70_ans.html
29. Benbouchta K, Mrabet A, Kallel O, El Ouafi N, Bazid Z. Spontaneous massive pectoral hematoma induced by vitamin K antagonist therapy: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;38:324.
30. Candeloro M, Eikelboom JW, Chan N, Bhagirath V, Douketis JD, Schulman S. Carbamazepine, phenytoin, and oral anticoagulants: Drug-drug interaction and clinical events in a retrospective cohort. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Feb;6(2):e12650.
31. Michiels Y, Pillon F, Hennequin D. Les entretiens AVK : bilan d'étape. *Actual Pharm.* 2014 Sep 1;53(538):33–8.
32. Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Rapport sur les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). *Bull Académie Natl Médecine.* 2014 Jun;198(6):1157–95.
33. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(5):285–95.
34. Dunois C. Laboratory Monitoring of Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Biomedicines.* 2021 Apr 21;9(5):445.
35. US. Food and Drug Administration (FDA). PRADAXA® (dabigatran etexilate) capsules, for oral use. 2021.
36. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9;74(1):104–32.
37. US. Food and Drug Administration (FDA). ELIQUIS® (apixaban) tablets, for oral use. 2012.

38. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Nov;154(5):1121–201.
39. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayr WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 Sep;29(5):489–96.
40. Hôpitaux Universitaires de Genève, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2017.
41. Ray WA, Chung CP, Stein CM, Smalley W, Zimmerman E, Dupont WD, et al. Serious Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Using Diltiazem With Apixaban or Rivaroxaban. *JAMA*. 2024 May 14;331(18):1565–75.
42. Shim YK, Kim N. [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease]. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*. 2016 Jun 25;67(6):300–12.
43. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431–41.
44. Aldhaeefi M, Badreldin HA, Alsuwayyid F, Alqahtani T, Alshaya O, Al Yami MS, et al. Practical Guide for Anticoagulant and Antiplatelet Reversal in Clinical Practice. *Pharm Basel Switz*. 2023 Feb 11;11(1):34.
45. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326–35.
46. Andexanet Alfa (Ondexxya): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For adult patients treated with factor Xa inhibitors (rivaroxaban or apixaban) when rapid reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 [cited 2025 Mar 11]. (CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599838/>

47. Milling TJ, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023 Mar 28;147(13):1026–38.
48. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021 Jun;12(3):463–73.
49. Laroche ML, Gautier S, Polard E, Rabier MB, Chouchana L, Lebrun-Vignes B, et al. Incidence and preventability of hospital admissions for adverse drug reactions in France: A prospective observational study (IATROSTAT). *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Sep 7;89(1):390.
50. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Apr;3(4):692–4.
51. Douillet D, Godon A, Rousseau G, Ruiz S, Bounes F. Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence. 2024.
52. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019 Jul 16;140(3):240–61.
53. Grandone E, Aucella F, Barcellona D, Brunori G, Forneris G, Gresele P, et al. Position paper on the safety/efficacy profile of direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease. Consensus document from the SIN, FCSA and Siset. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2020 Nov;18(6):478–85.
54. van den Boom BP, Lisman T. Pathophysiology and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease. *Int J Lab Hematol*. 2022 Sep;44 Suppl 1(Suppl 1):79–88.
55. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 2022 Sep 10;400(10355):846–62.

56. Bosch FTM, Mulder FI, Huisman MV, Zwicker JI, Di Nisio M, Carrier M, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with gastrointestinal cancer using edoxaban. *J Thromb Haemost JTH*. 2021 Dec;19(12):3008–17.
57. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021 Aug;53(8):850–68.
58. Ma F, Wu S, Li S, Zeng Z, Zhang J. Risk factors for anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*. 2024 Jan;39(1):77–85.
59. Sanborn D, Sugrue A, Amin M, Mehta R, Farwati M, Deshmukh AJ, et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Co-Prescribed with Common Interacting Medications. *Am J Cardiol*. 2022 Jan 1;162:80–5.
60. Bellesini M, Bianchin M, Corradi C, Donadini MP, Raschi E, Squizzato A. Drug-Drug Interactions between Direct Oral Anticoagulants and Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Agents: Looking for Evidence Through a Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2020 Nov;40(11):1001–8.
61. Tombolini E, Squizzato A, Podda GM, Aghemo A, Ferri N, Segato S, et al. Drug–Drug Interactions Between DAAs and Anticoagulants or Antiplatelets: A Position Paper of the Italian Anticoagulation Clinics. *Liver Int*. 2025;45(2):e16177.
62. Amaraneni A, Chippa V, Goldin J, Rettew AC. Anticoagulation Safety. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Mar 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519025/>
63. Bannwarth B, Truchetet ME, Kostine M. Tube digestif et traitements anti-inflammatoires (AINS, corticoïdes). *Rev Rhum Monogr*. 2016 Sep 1;83(4):245–8.
64. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1105-1112.e10.

65. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Mar;53(3):300–32.
66. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug;157(2):403-412.e5.
67. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):507–15.
68. Massó González EL, García Rodríguez LA. Proton pump inhibitors reduce the long-term risk of recurrent upper gastrointestinal bleeding: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 1;28(5):629–37.
69. Lin KJ, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):71–9.
70. Chan EW, Lau WCY, Leung WK, Mok MTC, He Y, Tong TSM, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):586-595.e3.
71. Montastruc JL, Bura-Rivière A. Bleeding in patients on concurrent treatment with serotonin reuptake inhibitor (SRI) and acetylsalicylic acid (ASA) compared with ASA alone: a pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2024 Jun;90(6):1529–30.
72. Andrade C, Sharma E. Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Sep;39(3):413–26.
73. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Chai-Adisaksopha C, Tantraworasin A, Phosuya C, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding

- complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):80–97.
74. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1565–75.
 75. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med*. 2014 Jul;127(7):657-663.e2.
 76. Teillet AL. Étude comparative des différents scores hémorragiques chez des patients hospitalisés en médecine interne. 2017.
 77. Gao X, Cai X, Yang Y, Zhou Y, Zhu W. Diagnostic Accuracy of the HAS-BLED Bleeding Score in VKA- or DOAC-Treated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:757087.
 78. 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 Nov;138(5):1093–100.
 79. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006 Mar;151(3):713–9.
 80. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):955–62.
 81. Albaladejo P, Pernod G, Godier A, de Maistre E, Rosencher N, Mas JL, et al. Management of bleeding and emergency invasive procedures in patients on dabigatran: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - September 2016. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Aug;37(4):391–9.

82. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, Reilly P, van Ryn J, Glund S, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation*. 2019 Feb 5;139(6):748–56.
83. Polymeris AA, Karwacki GM, Siepen BM, Schaedelin S, Tsakiris DA, Stippich C, et al. Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC): A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Stroke*. 2023 Sep;54(9):2223–34.
84. Joseph J, Martinez-Devesa P, Bellorini J, Burton MJ. Tranexamic acid for patients with nasal haemorrhage (epistaxis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 31;12(12):CD004328.
85. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jun 20;395(10241):1927–36.
86. Khoo TL, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel CJ, Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol*. 2013 Apr;35(2):222–4.
87. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):145–9.
88. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama CM, Vicaut E, Vigué B, et al. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care Lond Engl*. 2014 Apr 24;18(2):R81.
89. Lindhoff-Last E, Birschmann I, Bidenharn AJ, Kuhn J, Lindau S, Konstantinides S, et al. Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Emergency Situations-Results of the Prospective Observational RADOA-Registry (Reversal Agent Use in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants or Vitamin K Antagonists Registry). *Pharm Basel Switz*. 2022 Nov 19;15(11):1437.

90. Hegemann I, Ganter C, Widmer CC, Becker M, Müller D, Spahn DR. Ongoing redistribution of dabigatran necessitates repetitive application of idarucizumab. *Br J Anaesth*. 2018 Aug;121(2):505–8.
91. Van der Wall SJ, Lopes RD, Aisenberg J, Reilly P, van Ryn J, Glund S, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal in the Management of Patients With Gastrointestinal Bleeding. *Circulation*. 2019 Feb 5;139(6):748–56.
92. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 22;77(24):2987–3001.
93. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, Nahirniak S, Lin Y, Lieberman L, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2018 May;118(5):842–51.
94. Majeed A, Ågren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood*. 2017 Oct 12;130(15):1706–12.
95. Chaudhary R, Singh A, Chaudhary R, Bashline M, Houghton DE, Rabinstein A, et al. Evaluation of Direct Oral Anticoagulant Reversal Agents in Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2240145.
96. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 1994 Oct;5(5):795–803.
97. May CC, Cua S, Smetana KS, Powers CJ. Supraprophylactic Anti-Factor Xa Levels Are Associated with Major Bleeding in Neurosurgery Patients Receiving Prophylactic Enoxaparin. *World Neurosurg*. 2022 Jan;157:e357–63.
98. Godier A, Gouin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. Gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs. *SFAR*; 2014.

99. L'assurance Maladie. Surpoids et obésité : calcul d'IMC et bilan médical [Internet]. [cited 2025 Feb 3]. Available from: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/calcul-imc-bilan-medical>
100. L'assurance Maladie. Les symptômes et le diagnostic de l'anémie [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/assure/sante/themes/anemie/symptomes-diagnostic>
101. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314–414.
102. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
103. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence : PRADAXA (dabigatran). 2020.
104. 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*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.
105. 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*. 2011 Sep 15;365(11):981–92.
106. 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*. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
107. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous

- thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013 Sep 20;11(1):21.
108. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
 109. Van den Ham HA, Souverein PC, Klungel OH, Platt RW, Ernst P, Dell’Aniello S, et al. Major bleeding in users of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A pooled analysis of results from multiple population-based cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Oct;30(10):1339–52.
 110. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2494–503.
 111. Goldhaber SZ, Ageno W, Casella IB, Chee KH, Schellong S, Singer DE, et al. Safety and effectiveness of dabigatran in routine clinical practice: the RE-COVERY DVT/PE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Feb;53(2):399–409.
 112. Bertoletti L, Gusto G, Khachatryan A, Quignot N, Chaves J, Moniot A, et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism: A Nationwide Comparative Cohort Study in France. *Thromb Haemost*. 2022 Aug;122(8):1384–96.
 113. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ*. 2018 Jul 4;362:k2505.
 114. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence : PREVISCAN (fluidione). 2019.
 115. Gorog DA, Gue YX, Chao TF, Fauchier L, Ferreiro JL, Huber K, et al. Assessment and mitigation of bleeding risk in atrial fibrillation and venous thromboembolism: A Position Paper from the ESC Working Group on Thrombosis, in collaboration with the European Heart Rhythm Association, the Association for Acute CardioVascular Care and the Asia-

- Pacific Heart Rhythm Society. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2022 Nov 22;24(11):1844–71.
116. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3415–537.
117. Richman CM, Leiman DA. Can We StoP Worrying about Long-term PPIs and Gastric Cancer Risk? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2023 Sep 1;32(9):1127–9.
118. Ho PH, Hsiao HC, Chen CW, Chen HM, Lim SN, Yeh CT, et al. Anticoagulant drugs with or without proton pump inhibitor and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 9;22(1):225.
119. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Reduced Risk of Warfarin-Related Serious Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastroenterology*. 2016 Dec;151(6):1105-1112.e10.
120. Chan EW, Lau WCY, Leung WK, Mok MTC, He Y, Tong TSM, et al. Prevention of Dabigatran-Related Gastrointestinal Bleeding With Gastroprotective Agents: A Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):586-595.e3.
121. Henriksen DP, Stage TB, Hansen MR, Rasmussen L, Damkier P, Pottegård A. The potential drug-drug interaction between proton pump inhibitors and warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Dec;24(12):1337–40.
122. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2004 Aug;32(8):821–7.
123. Voukalis C, Lip GYH, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Dec;12(12):1445–61.

124. Stöllberger C, Schneider B, Finsterer J. Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants for the prevention of ischemic stroke and embolism in atrial fibrillation: a narrative review of adverse events. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023 Apr;16(4):313–28.
125. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, 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 Oct 3;318(13):1250–9.
126. Lupercio F, Romero J, Peltzer B, Maraboto C, Briceno D, Villablanca P, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Direct Oral Anticoagulants and Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2018 May;131(5):573.e1-573.e8.
127. Shurrab M, Jackevicius CA, Austin PC, Tu K, Qiu F, Singh SM, et al. Association Between Concurrent Use of Amiodarone and DOACs and Risk of Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2023 Jan 1;186:58–65.
128. Michael F, Quevilllon T, Maisonneuve S, Jackevicius CA, Crystal E, Parkash R, et al. Risk of bleeding with the concurrent use of amiodarone and DOACs: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024 Dec 24;
129. Shurrab M, Koh M, Jackevicius CA, Qiu F, Conlon M, Caswell J, et al. Prescribing of two potentially interacting cardiovascular medications in atrial fibrillation patients on direct oral anticoagulants. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Jun;34:100788.
130. Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, Chung MK, Perez A, Dukes J, et al. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Jun;15(6):e007956.
131. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, Bruno A, de Leon J. Clinically relevant drug interactions between newer antidepressants and oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Jan;16(1):31–44.
132. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*. 2020 Mar 5;135(10):724–34.

133. Radadiya D, Devani K, Brahmabhatt B, Reddy C. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: Does type and dose matter? - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e50–8.
134. Karcioğlu O, Zengin S, Ozkaya B, Ersan E, Yılmaz S, Afacan G, et al. Direct (New) Oral Anticoagulants (DOACs): Drawbacks, Bleeding and Reversal. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022;20(2):103–13.
135. 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 Mar 15;383(9921):955–62.
136. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017 Nov 28;359:j5058.
137. Yamashita T, Suzuki S, Inoue H, Akao M, Atarashi H, Ikeda T, et al. Two-year outcomes of more than 30 000 elderly patients with atrial fibrillation: results from the All Nippon AF In the Elderly (ANAFIE) Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Mar 2;8(2):202–13.
138. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 27;63(20):2141–7.
139. Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Büller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Sep;13(9):1590–6.
140. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, Lokhnygina Y, Mahaffey KW, Halperin JL, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014 May;45(5):1304–12.

141. Perry L, Berge E, Bowditch J, Forfang E, Rønning O, Hankey GJ, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jan 26;1(1):CD012144.
142. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, Carlberg B, Van Rompaye B, Wiklund PG, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017 Feb;48(2):314–20.
143. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015 Feb 24;313(8):824–36.
144. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2860–6.
145. Roques M. Caractéristiques et prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux au CHU de Toulouse en 2016. [Toulouse]: Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017.
146. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 22;77(24):2987–3001.
147. Lefort A. Les médecins généralistes sous-déclarent les effets indésirables liés aux médicaments : quelles pistes pour améliorer les actions de pharmacovigilance ? Résultats d'une enquête en Aquitaine en 2018. Université de Bordeaux; 2019.
148. Jonville-Béra AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B, et al. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring centre. *Drug Saf*. 2009;32(5):429–40.
149. ANSES. Rapport d'expertise collective : Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3). 2017.

150. L'assurance Maladie. L'accompagnement pharmaceutique des patients sous AOD [Internet]. 2025 [cited 2025 Mar 30]. Available from: <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/aod>
151. Moreau J. Mise en place des entretiens pharmaceutiques à l'officine : Quels enjeux, quels besoins et quels obstacles pour les équipes officinales ? Enquête auprès des pharmaciens des Pays de la Loire. Université d'Angers; 2024.

ANNEXES

Annexe 1 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage asymptomatique en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible¹

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> pas de saut de prise pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²) 	<ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

¹ Haute Autorité de Santé. 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. HAS; 2008.

Annexe 2 : Exemple de schémas d'initiation de dose de warfarine chez le sujet de 18 à 70 ans²

INR cible 2, J1=1^{er} jour de traitement AVK

	Dose mg avant INR	INR matin (Entre ... et ...)	Saut de prise (jour)	Dose mg après INR	Intervalle entre 2 INR (nb de jours)
J1	0	1-1,40	0	5 mg	2
J4	5 mg	1-1,30	0	8 mg	3
J4	5 mg	1,30-1,60	0	7 mg	3
J4	5 mg	1,60-1,90	0	6 mg	3
J4	5 mg	1,90-2,20	0	5 mg	3
J4	5 mg	2,20-2,60	0	4 mg	3
J4	5 mg	2,60-3	0	3 mg	3
J4	5 mg	3-3,60	0	2 mg	3
J4	5 mg	3,60-4,40	1	1 mg	3
J4	5 mg	>4,40	2	0	1

Ref adaptée de Crowther 1999

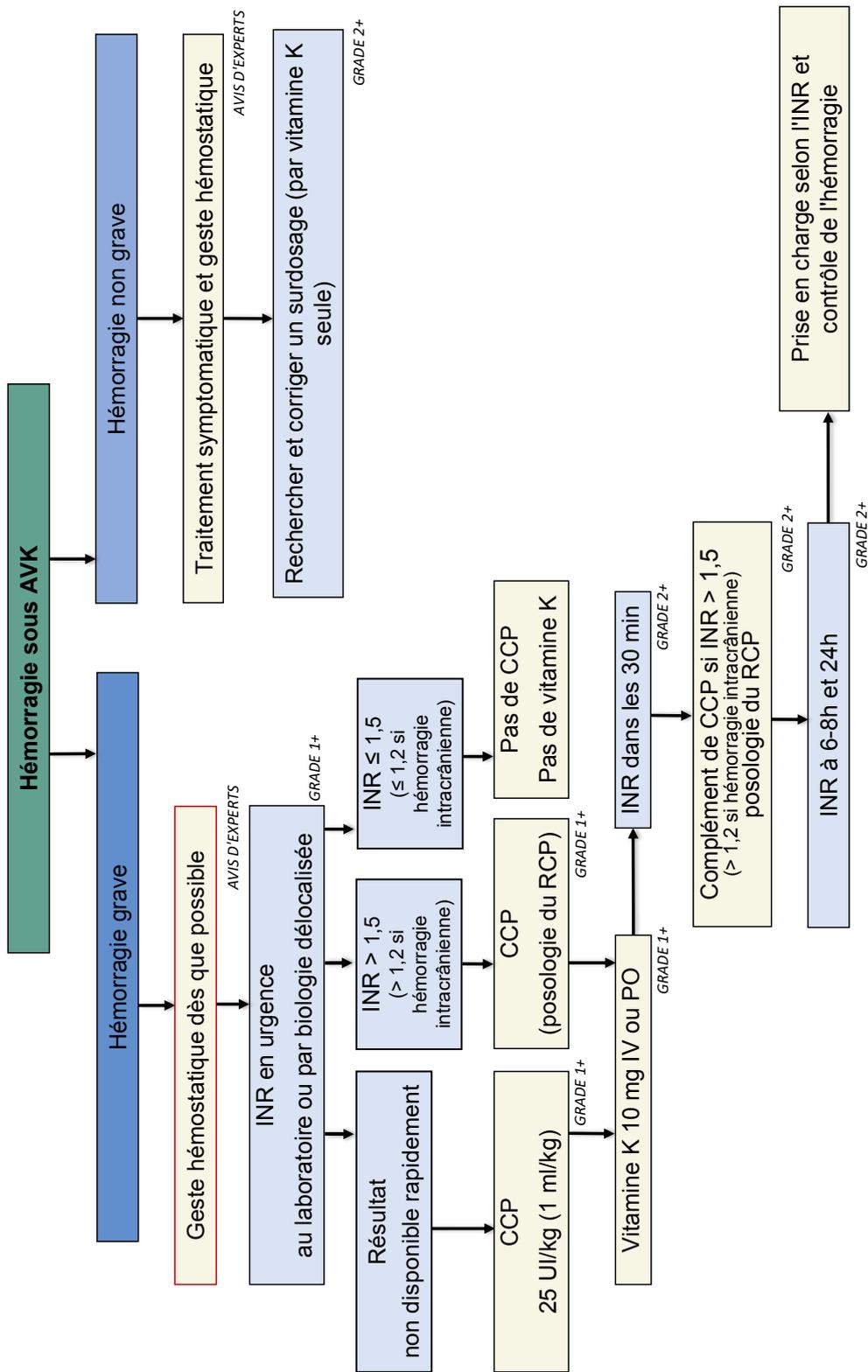
² Thromboclic. Initiation du traitement par warfarine (Coumadine®) chez les 18 à 70 ans [Internet]. 2020.

Annexe 3 : Exemple de schémas d'ajustement de dose de warfarine en dehors de la période d'induction³

INR cible 2,5	
INR < 1,5	Augmenté la dose hebdomadaire de 15%. Contrôle INR à J7. Discuter la mise en route d'un traitement héparinique.
1,5 ≤ INR < 2	Ne rien changer ou augmenter le dose hebdomadaire de 10%. Contrôle INR à J7.
2 ≤ INR ≤ 3	Ne rien changer.
INR < 4	Ne rien changer ou diminuer le dose hebdomadaire de 10%. Contrôle INR à J7.
4 ≤ INR < 6	Saut d'une prise. Suivi INR quotidien. Reprise AVK quand INR est dans la cible thérapeutique. Diminuer la dose hebdomadaire de 15 à 20%. Monitoring de l'INR.
6 ≤ INR < 10	Arrêt AVK. 2 mg de vitamine K par voie orale. Suivi INR quotidien. Reprise AVK quand INR est dans la cible thérapeutique. Diminuer la dose hebdomadaire de 15 à 20%. Monitoring de l'INR.
INR ≥ 10	Arrêt AVK. 5 mg de vitamine K par voie orale. Monitoring de l'INR.

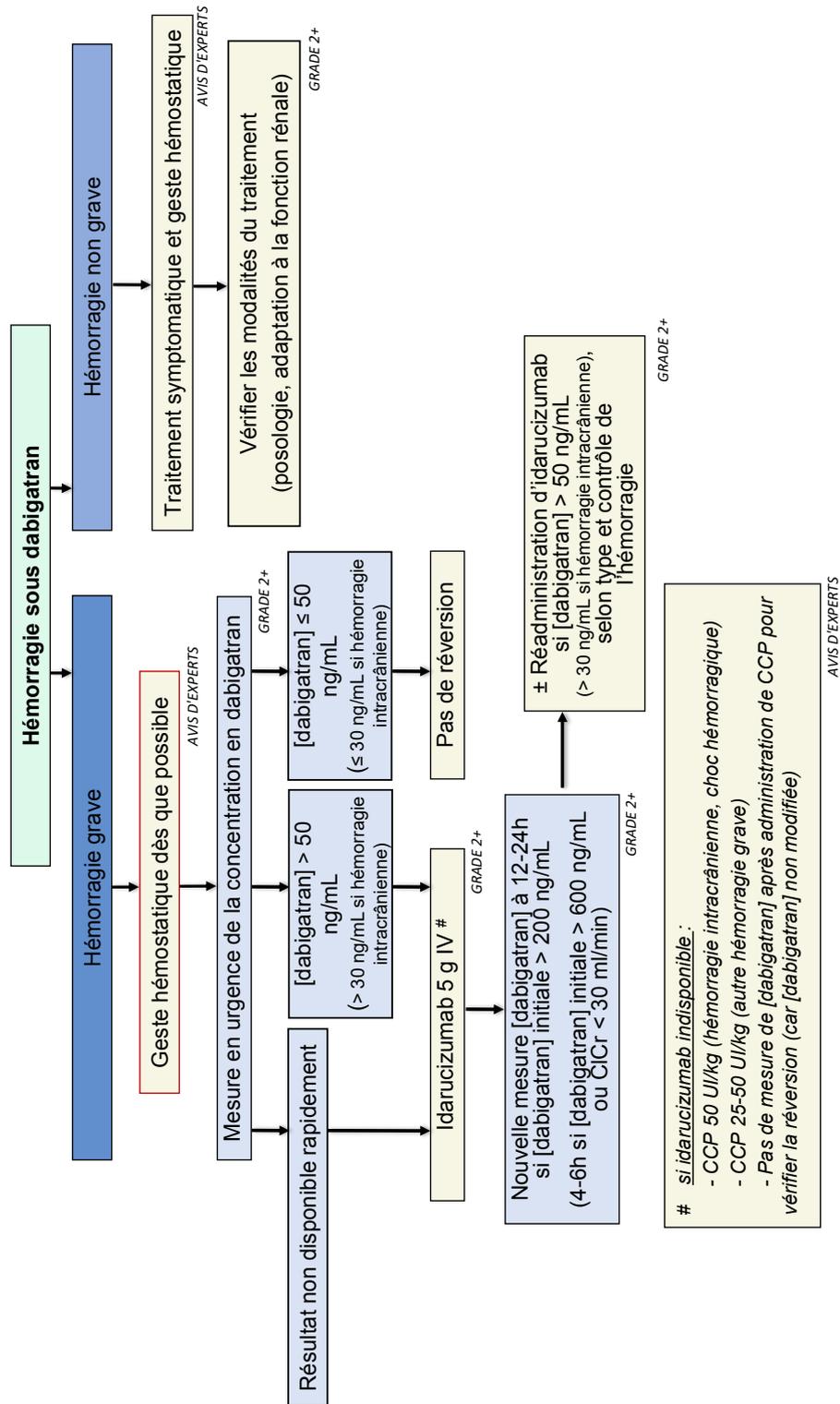
³ Thromboclic. Ajustement posologique de la warfarine (Coumadine®) [Internet]. 2020.

Annexe 4 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK⁴



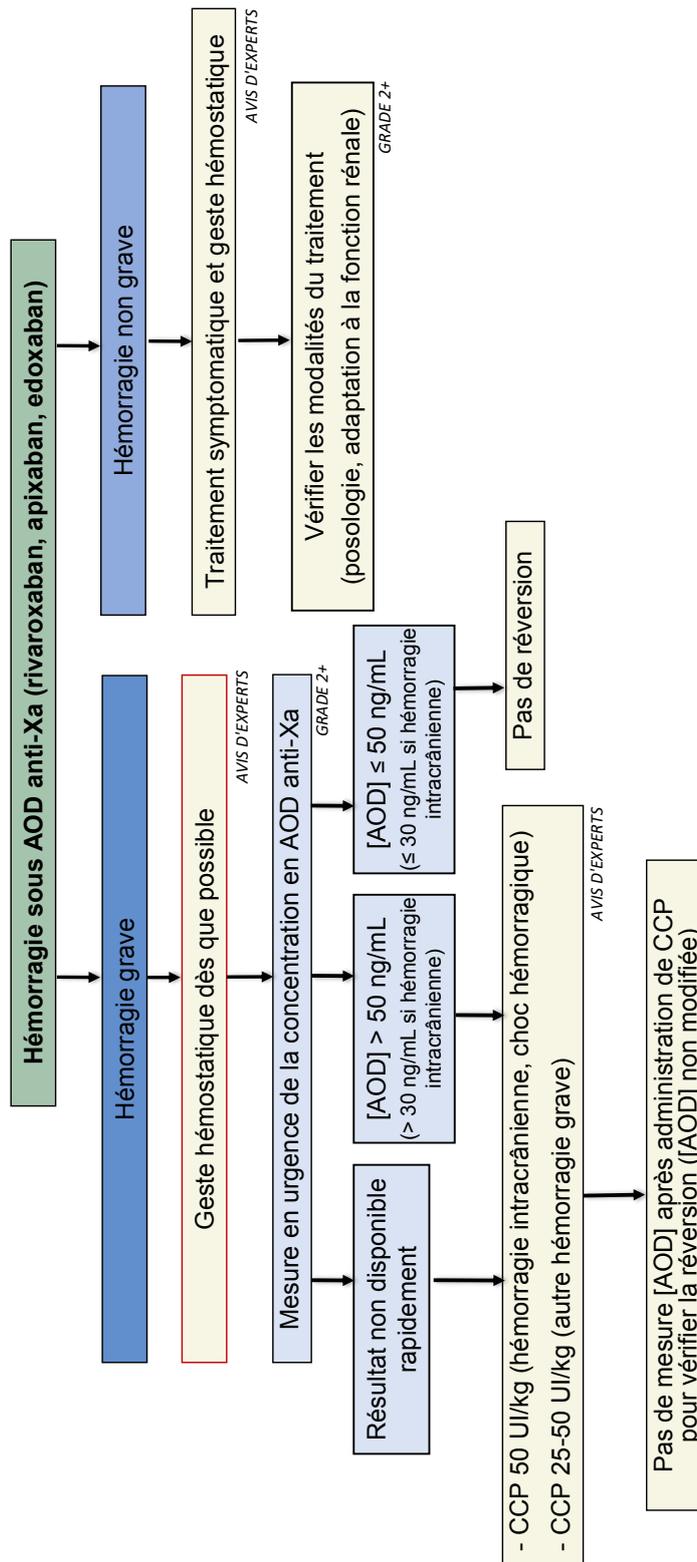
⁴ Douillet D, Godon A, Rousseau G, Ruiz S, Bounes F. Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence, RFE (SFMU, SFAR, GIHT, SFTH). 2024.

Annexe 5 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous dabigatran (Pradaxa®)⁵



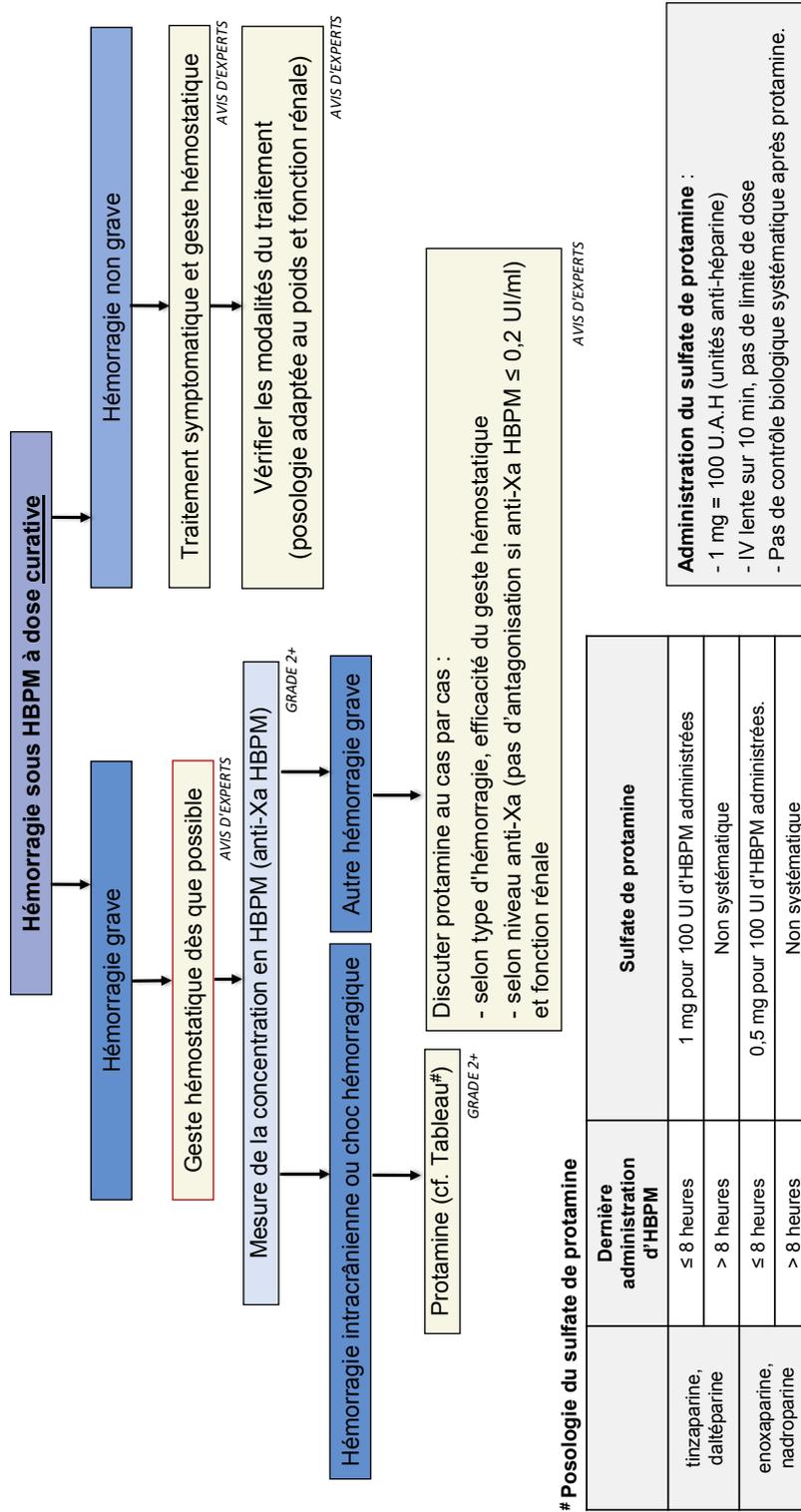
⁵ Douillet D, Godon A, Rousseau G, Ruiz S, Bounes F. Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence, RFE (SFMU, SFAR, GIHT, SFTH). 2024.

Annexe 6 : Prise en charge des accidents hémorragiques sous AOD anti-Xa⁶



⁶ Douillet D, Godon A, Rousseau G, Ruiz S, Bounes F. Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence, RFE (SFMU, SFAR, GIHT, SFTH). 2024.

Annexe 7 :Prise en charge des accidents hémorragiques sous HBPM⁷



⁷ Douillet D, Godon A, Rousseau G, Ruiz S, Bounes F. Recommandations sur la gestion de l'anticoagulation dans un contexte d'urgence, RFE (SFMU, SFAR, GIHT, SFTH). 2024.

Annexe 8 : Grilles utilisées pour le calcul des scores HAS-BLED et HEMORR2HAGES⁸

HAS-BLED		HEMORR2HAGES	
Age > ou = 65 A	+ 1 point	Age > ou = 75 A	+ 1 point t
ATCD AVC	+ 1 point	ATCD saignement	+ 1 point + 2 points si digestif
ATCD saignement ou prédisposition	+ 1 point	Anémie <i>Ht < 30% et/ou Hb < 10g/gl</i>	+ 1 point
Atteinte fonction rénale <i>Créatinine > 200 mcml/l</i>	+ 1 point	DFG < 30 ou Insuffisance hépatique	+ 1 point
Atteinte fonction hépatique <i>Cirrhose ou bilirubine > 2N et transaminases > 3N</i>	+ 1 point	Cancer actif	+ 1 point
HTA PAS > 160 mmHg	+ 1 point	HTA PAS > 160 mmHg	+ 1 point
Alcoolisme chronique	+ 1 point	Mutation CYP2C9	+ 1 point
Toxicomanie ou médicaments <i>Antiagrégants, AINS</i>	+ 1 point	Alcoolisme	+ 1 point
Labilité des INR (période dans la fourchette < 60%)	+ 1 point	Thrombopénie ou équivalent	+ 1 point
		Risque de chute : démence, Parkinson, désordre psychiatrique	+ 1 point

⁸ Teillet AL. Étude comparative des différents scores hémorragiques chez des patients hospitalisés en médecine interne. 2017.

TITLE

CLINICAL PRESENTATION AND COURSE OF BLEEDING COMPLICATIONS WITH ANTICOAGULANTS AT TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL IN 2023

ABSTRACT

Background: Antithrombotic drugs are the second cause of hospitalization due to adverse drug reaction, according to the French study IATROSTAT (2018), where anticoagulants count for a highly significant part. The advent of new oral anticoagulant in the early 2010s initiated a progressive revision in the practices of these treatments at high iatrogenic risk. The main aim of this study called HARM 2023 (*Hemorrhage Anticoagulant Risk Monitoring 2023*) is to report the characteristics of bleeding complications. Secondary objectives include describing bleeding management characteristics and comparing DOACs, VKAs and LMWHs.

Methods: A descriptive, retrospective and monocentric study was performed at Toulouse University Hospital. All patients hospitalized for a major bleeding on anticoagulant from the 1st of January to the 31st of December 2023 were included. These patients were identified by the Medical IT Department by dint of the Hospital Information System Medicalization Program. Files complying with predefined inclusion criteria were then analyzed, enabling the setting of a database for statistical analysis.

Results: Among 894 patients initially listed, 298 were included : 206 had DOACs, 67 had VKAs and 25 had LMWHs with an average age of 77 years. The main indication was atrial fibrillation (79.1%), followed by venous thromboembolism. Kidney failure (31,5%) was the second most common comorbidity after hypertension (65.8%). Antiplatelet drugs were associated for 63 patients. 22.1% of patients had HAS-BLED score equal or greater than 3. No comorbidity or comedication increasing bleeding risk were found for 4.7% of patients. The most common bleeding location was gastrointestinal (36.6%), followed by intracranial hemorrhages (31.2%) and muscles or walls bleeds (16.1%). First bleeding context was traumatic. 103 patients (34.6%) underwent a hemostatic procedure, mostly surgical, and 41.3% of anticoagulants underwent reversal. Hospitalization average length of stay was 9.1 days, longer for VKAs than for DOACs ($p=0.03$). A curative dosage of anticoagulant could be resumed in 7.6 days post-event on average. Study showed a mortality of 10.4%.

Conclusions: Despite significant changes of medical practices in favor of DOACs, anticoagulant drugs are still related to several bleeding complications. In order to reduce hemorrhagic risk and prevent iatrogenic events in an older population showing comorbidities and polypharmacy, a meticulous assessment of clinical context and medication is required.

DISCIPLINE: PHARMACY

KEYWORDS: Direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; low molecular weight heparins; bleeding; hemorrhage; reversal; adverse drug reaction

Thesis director: Professor Alessandra BURA-RIVIERE

RESUME en français

Contexte : Les antithrombotiques représentent la deuxième cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux (IATROSTAT 2018) avec une part très importante des anticoagulants, oraux ou injectables. L'arrivée sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux au début de la décennie précédente a initié une évolution des pratiques d'utilisation de ces médicaments à haut risque iatrogène. L'objectif principal de cette étude intitulée HARM 2023 (*Hemorrhage Anticoagulant Risk Monitoring 2023*) est de décrire les caractéristiques des accidents hémorragiques sous anticoagulants. Les objectifs secondaires visent à décrire les caractéristiques de la prise en charge de ces événements hémorragiques et de comparer les AOD, AVK et HBPM.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective et monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, incluant, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2023, tous les patients hospitalisés pour un événement hémorragique grave sous médicament anticoagulant. Ces patients, issus de plusieurs services, ont été isolés par le Département de l'Informatique Médicale (DIM) via le Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI). Les dossiers qui répondaient aux critères d'inclusion ont ensuite été analysés, permettant la construction d'une base de données, avant analyse statistique.

Résultats : Parmi les 894 patients recensés, 298 ont été inclus : 206 étaient sous AOD, 67 sous AVK et 25 sous HBPM avec une moyenne d'âge de 77 ans. L'indication principale était la fibrillation atriale (79,1%). L'insuffisance rénale était la comorbidité la plus fréquente (31,5%) après l'hypertension artérielle (65,8%). Un antiagrégant plaquettaire était concomitant pour 63 patients. Un score HAS-BLED supérieur ou égal à 3 était retrouvé pour 22,1% des patients. 4,7% des patients ne présentaient aucune comorbidité ou co-médication favorisant l'hémorragie. La localisation hémorragique préférentielle était digestive (36,6%), puis cérébrale (31,2%) et musculaire ou de paroi (16,1%). La circonstance principale était traumatique (20,8%). 103 patients (34,6%) ont bénéficié d'un geste hémostatique, majoritairement chirurgical, et 41,3% des anticoagulants ont été antagonisés. La durée de séjour était de 9,1 jours en moyenne, plus longue pour les patients sous AVK que sous AOD ($p=0,03$). Une anticoagulation à dose curative était reprise en moyenne 7,6 jours après l'évènement. La mortalité de l'échantillon était de 10,4%.

Conclusion : Malgré le changement des pratiques en faveur des AOD, les anticoagulants demeurent associés à de nombreux accidents hémorragiques. La population âgée, poly pathologique et polymédiquée majoritairement concernée par ces antithrombotiques, nécessite une évaluation rigoureuse du contexte clinique et médicamenteux pour limiter le risque hémorragique et prévenir ces événements iatrogènes.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Anticoagulants oraux direct ; antivitamines K ; héparines de bas poids moléculaires ; hémorragie, antagonisation ; effet indésirable médicamenteux

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de santé - Département des sciences pharmaceutiques, Université de Toulouse
35 chemin des Maraichers, 31 062 TOULOUSE Cedex

Directrice de thèse : Professeur Alessandra BURA-RIVIERE