

Année 2015

2015 TOU3 1701

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE BIOLOGIE MEDICALE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR :

Vincent MEMIER

Interne des hôpitaux

le 9 Avril 2015

**Observatoire national des Gestes Invasifs et des Hémorragies chez les
Patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux (GIHP NACO) :
Expérience du CHU de Toulouse**

DIRECTEUR DE THESE : Pr Pierre SIE

JURY :

Mr le Pr Vincent MINVILLE

Président

Mr le Pr Pierre SIE

Assesseur

Mr le Dr Alain VIGUIER

Assesseur

Mr le Dr Vincent BOUNES

Assesseur

Mme le Dr Sophie VOISIN

Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAVAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch.	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-Entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémi. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E)	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactériologie, Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. BIETH E.	Génétique	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CONGY N.	Immunologie	M. CHASSAING N.	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. GANTET P.	Biophysique	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. HAMDJ S.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme GUYONNET S.	Nutrition
M. KIRZIN S.	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. PILLARD F.	Physiologie	Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

À notre jury de thèse,

Mr le Pr Vincent MINVILLE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie-Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

J'ai une très grande admiration pour votre spécialité clinique où s'intrique médecine, science, physiopathologie et urgence. Vous avez pris part à ma formation et je vous en suis reconnaissant, considérant mon parcours atypique comme une richesse. Par votre présence, je veux transmettre le témoignage de ma profonde estime aux anesthésistes qui ont participé à mon apprentissage (Dr Pouymayou, Dr Mazerolles, Dr Chaminade, Dr Izard, Dr Chauchepat, Dr Dougnac, Dr Canut, Dr Rougé...). J'ai apprécié votre contact cordial ainsi que vos remarques pertinentes dans l'étude des fonctions plaquettaires dans le sepsis, fruit d'une collaboration entre l'hémostase et l'anesthésie-réanimation qui, je le souhaite, se poursuivra par l'aboutissement de nouveaux projets.

Veillez recevoir ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux

Mr le Pr Pierre SIE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hématologie-Hémostase

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse et vous remercie de m'avoir confié ce projet,

Votre implication universitaire et hospitalière d'expertise, de recherche et d'enseignement, force le respect de tous. J'ai la chance de pouvoir être votre élève. Votre enseignement autant biologique que clinique, érudit et passionné, est captivant.

Je loue votre bienveillance ainsi que votre soutien entier à mon égard. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde admiration.

Ema apprécie beaucoup ses petits chaussons !

Mr le Dr Alain VIGUIER

Praticien Hospitalier

Neurologie

Vous acceptez de siéger dans ce jury et je vous en remercie,

L'éclairage de ce travail par votre expertise en neurologie vasculaire m'est précieux,

Soyez assuré de mon profond respect

Mr le Dr Vincent BOUNES

Praticien Hospitalier

Anesthésie Urgence

Je vous remercie d'apporter votre expertise en médecine d'urgence ainsi qu'en pharmacopidémiologie dans ce jury,

J'ai apprécié votre formation sympathique et joviale lors de mon stage d'externe au SAMU,

Soyez assuré de ma sincère considération

Mme le Dr Sophie VOISIN

Praticien Hospitalier

Hémostase

C'est un très grand honneur de t'avoir dans ce jury,

Je te remercie pour la joyeuse énergie positive que tu déploies au laboratoire,

Ton implication, ton expérience et ta gentillesse font l'unanimité.

Tes encouragements m'ont donné la force de suivre cette voie passionnante qu'est l'hémostase et je t'en remercie chaleureusement !

DEDICACES PERSONNELLES

Un grand merci à mes « maîtres » qui m'ont apporté leur formation :

Au Pr et Doyen honoraire Hugues Chap. Je me souviens de votre bienveillance, de votre enseignement depuis ma 1^{ère} année de médecine jusqu'à ma reconversion en biologie dans votre service de Biochimie, ainsi que de votre annuelle et légendaire galette des rois au champagne ! Veuillez recevoir ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Au Dr Danis, médecin généraliste qui m'a donné l'envie d'être Docteur déjà tout petit !

Pour l'anesthésie-réanimation :

Dr Jacques Pouymayou, qui confirme que la Médecine est un Art (et l'anesthésie en l'occurrence), médecin esthète qui endort ses patients au bloc en leur sifflotant de grands airs d'opéra... avec toutefois l'aide d'un peu d'Hypnovel® ! Vous avez mon plus grand respect. Merci également au Dr Chaminade, Dr Izard, Dr Rougé, Dr Canut, Dr Dougnac, Dr Mazerolles, Dr Chaucheprat, Dr Crognier, Dr Vinour, ainsi qu'à toute l'équipe du bloc opératoire de l'Institut Claudius Régaud, du bloc opératoire et des soins intensifs de Larrey.

Pour la biologie médicale :

Aux Dr Josette Fauvel, Dr Céline Verdier, Dr Bertrand Nassar, Dr Hamdi, Dr Botella, ainsi que les techniciennes de l'HPLC !

Aux Pr Magnaval, Pr Berry, Pr Valentin, Dr Iriart, Dr Cassaing, Dr Fillaux, Dr Christine Roques et aux goûters, pique-niques, apéro avec l'équipe sympathique de Parasito !

Au Dr Jean-Marie Merseille pour son enseignement pointu en hématologie, ainsi qu'à toute l'équipe du CH de Montauban.

Au Dr Guerrero, pour son expertise de la variabilité et de l'incertitude en biologie, ainsi que pour sa clinique de l'hémostase : vous m'avez beaucoup appris. Aux Dr Cécile Demur, Dr Duchayne, Dr Corre, Dr Demas, pour une formation à la cytologie de haut vol ! Au Pr Delabesse, Dr Cambus, Dr Fillola, Dr Laharrague, Dr Vergez pour ma formation élargie en hématologie. Je tiens à remercier également tous les techniciens d'hématologie qui m'ont appris tant et qui m'apprennent encore : Cédric et Elodie qui m'ont beaucoup aidé pour mon Master 2 (le laveur de plaque ELISA, quel bonheur !), Claude pour ma formation initiale à la cytologie, Kiki pour ses conseils toujours pratiques en hémostase (ton expérience est irremplaçable), Mimi, Chloé, Pascal, Céline, Christophe, Marine, Blandine, Virginie, Mélanie, Lina, Sarah, Carine, Caty, Audrey... Merci aussi pour les nombreuses heures passées à faire les congélations pour la plasmathèque de dabigatran ! Merci enfin aux secrétaires et infirmières,

anciennes, Marie-Do et Marie-France, et nouvelles, Amélie et Marie-René pour leur aide notamment dans la commande aux archives des dossiers de patients.

A l'équipe du Centre Régional de l'Hémophilie, notamment au Dr Claeysens et au Dr Thiercelin-Legrand d'avoir accepté de me recevoir à leurs consultations. Merci d'avoir pu profiter de votre expertise clinique dans ce domaine.

Au Pr Payrastre et à son équipe pour mon stage de M2. Je remercie tout particulièrement l'aide et la gentillesse de Marina, PA, Gaëtan, Jean-Marie, Christiane, et Jean-Jérôme !

A l'équipe du Laboratoire CBM Muret et St Lys où j'ai appris l'expérience enrichissante d'un biologiste polyvalent au courant de ces week-ends de remplacement.

A mes amis,

car sans eux la vie c'est pas joli joli (poil au ...)

Aux plus anciens, les prals du huit au carré : 20 ans déjà. Pffiou !

A Julien, économiste de renom (mais ouiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiii, mon ami de quasi 30 ans) qui comme moi vient d'Angeville et donc a été élevé à la dure (je pense notamment à la cantine de St Arroumex) mais heureusement nourri aussi par les délicieux œufs et les canards d'Eliette et Gilbert... Plein de bonheur sur Milan pour toi et Anna-Lisa. On peut venir ?

A Laurent (aux cheveux coucher de soleil) et Benoit (Ramon P.) : comment vous séparer... ainsi qu'à leur chéries Aurélia et MC. Un jour, vous aussi, vous saurez utiliser windows XP. Un jour.

A Phanou, pivot légendaire du CAC Handball aux oreilles parfois rouge, qui enseigne windows XP et les proxy. En vain.

A J B, métro ...euhhh non, Tisséo-sexuel du 82 !

A Sebebe, Pr Gendarme au grand cœur, amoureux inconditionnel de Pelut.

A Guindoule, et sa chérie Emilie (qui n'aime pas le fromage, cela va sans dire). La plus redoutable de toutes les doublettes des concours de pétanque du sud-ouest de Garganvillar.

A Xavier l'homme aux 100 000 blagues. Parfois drôles. Parfois. Pas tout le temps. Courage à Pauline.

A Mouss (jobi joba), qui laissa un souvenir impérissable près du Lac de St Porquier mais qui hante toujours mes nuits. Mustapha viens, viens ! Aïe ! Courage à Camille.

Aux membres de la Kolok infernale : bonheur, amour, et joie de vivre !

A SankuKats, Toulouso-Madrilèno-Japonio-Mayotto-Rugbyo-Judo-Runningo-BarbielsPunko-Globetrottero-Anarchisto-et cætero... Quand est-ce qu'on boit un coup dans ta maison sur pilotis ? A bientôt sur Barcelone ou Bamako.

A Takma, à peu près la même chose que Kats mais en mode discret samouraï.

A Guigui, guiguiboy, le véritable Pyrénéen de l'Aveyron. J'aimerais bien avoir ton avis sur l'origine du gâteau à la broche. Beco à Sophie et Anna !

Aux amis de la fac :

Aux Smarty's ! Vous quittez votre petit village de Horgues pour la grande ville de Villefranche de Rouergue : attention, c'est Chicago là-bas ! Il me tarde les soirées dans votre Manoir !

A Vinzou Papi Lopezinou, mon petit Lapinou. Je me souviendrai à jamais de cette triste histoire des 2 pizzas dans un four. Tu es le plus grand humoriste que la terre n'ait jamais porté. Enfin, humoriste de Millau quoi. Bravo à Marion.

A Manu et Greg pour ces soirées ligues des champions. Et si j'avais acheté des olives non fourrées, qui sait, peut-être Monaco aurait gagné...

A la grande prêtresse Aïcha, qui cherche encore à s'inscrire en 2^{ème} année.

A Tianou, grand chambellan de l'aligot de Montbazens et orthopédiste de génie. Oui ça existe.

A Daudé le magnifique, mais malheureusement Moissagais.

A Kro, c'était finalement bien sympa de redoubler comme des blaireaux la 2^{ème} année... Vive la dune du Pyla, vive les soirées espagnoles !

A Vincent le téméraire, pour le Québec, pour les sorties en Vélo !

A Julie qui s'est formé aux urgences les plus rudes notamment dans cette contrée sauvage que sont les urgences de Moissac, et à toute la diaspora espagnole : JuanK et Xavi qui chaque jour sauvent l'humanité des collisions avec les météorites et satellites. Et à Machete.

Et j'en oublie... Caro G et Flo, Anaïs, Fabien, Sylvain, Michael, Pierre, Pierre, Guilhem, Patrick, JeanBono, Clément, Prim...

A mes cointernes : merci pour votre participation au recueil du registre !

Yannick, Mr le Professeur, grand amateur de restauration mais qui n'est jamais un mauvais perdant. Sauf au Ping-pong. Arnaud et Marie-Lise : on en a fait suer des gamins ! Marie et Carole les 2 patronnes de CBM, Jessica – reine des plannings, Brice et John qualitatifs avant tout et amateurs de Beinsport et RMC découverte, Aurélie pour sa bonne humeur et son enseignement en bactério, Yvan le Crevettier, Dalinda, Valentine fan de Teheiura, Michael, David, Marie, Anne-So, Simon, Laurie Popo, Angèle, Christophe, Barnie, Youssef, Julien, Thomas, Agnès, Carole, Benjamin (guérisseur d'écroutelles), Jérôme, Armelle, Camille, Aurélie... Et tous les autres ! Et à JB qui, avec sa bonne humeur, a persuadé Julie que la bio c'est fait pour moi !

A ma famille,

A ma Maman et mon Papa, je vous remercie pour votre amour et de m'avoir permis de faire ces longues et passionnantes études. Je vous aime.

A Quentin et Mélanie, petit frère et petite sœur qui sont déjà si grands !

A Véronique et Jean-Paul, merci de rendre heureux mes parents.

A Papi Jack et Mamie Germaine : c'est un bonheur et une grande fierté de vous dédicacer cette thèse.

A Sylvie et JJ qui m'ont intégré avec simplicité et bonheur dans leur Lescar familial.

A Robert et Nicole pour leur accueil toujours chaleureux sur la côte basque.

A Adé et Malo, parce qu'ils sont bien rigolo !

A Mamie Tatou...

A Julie qui est le bonheur de ma vie,

Tu es un petit personnage fascinant et exceptionnel : médecin, chercheuse, enseignante (MD PhD !), addictologue, pharmaco-épidémiologiste, cuisinière hors pair de tarte banane-chocolat, clown auguste et clown blanc, danseuse, aimante amante, maman... Je te remercie de me supporter chaque jour : je ne serai jamais arriver jusqu'ici sans toi.

A Ema qui me rend si fier,

Tu es un plus petit personnage, tout aussi fascinant et exceptionnel ! Merci de m'avoir aidé à rester éveillé toutes ces nuits pour l'écriture de ma thèse.

Je vous aime

CITATION

« La Médecine est une science sociale, et la politique n'est rien de plus que la médecine pratiquée en grand » Rudolf Virchow (1821 – 1902)

« [...] peut-être... mais ça ne changera pas le goût du Tajine » Auteure anonyme, 1890.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	3
RESUME	4
ABSTRACT	5
1 INTRODUCTION	6
1.1 OBJECTIF	15
2 METHODE	16
2.1 SCHEMA DE L'ETUDE	16
2.2 INTERVENTION	16
2.3 PARTICIPANTS	16
2.3.1 <i>Recrutement</i>	16
2.3.2 <i>Critères d'inclusion</i>	16
2.3.3 <i>Critères de non inclusion</i>	17
2.4 RECUEIL DES DONNEES	17
2.4.1 <i>Critère d'évaluation principal</i>	17
2.4.2 <i>Définition des expositions</i>	17
2.4.3 <i>Définition des évènements</i>	18
2.4.4 <i>Définitions des covariables ou score étudiés</i>	18
2.5 ANALYSE STATISTIQUE	22
2.5.1 <i>Variables mesurées et méthodes de mesures</i>	22
2.5.2 <i>Analyse descriptive</i>	22
2.5.3 <i>Données manquantes</i>	22
2.5.4 <i>Mesure des évènements</i>	22
2.5.5 <i>Responsable des analyses</i>	24
2.5.6 <i>Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés</i>	24
2.5.7 <i>Nombre de sujets nécessaire</i>	24
2.6 ASPECTS REGLEMENTAIRES	25
2.7 ETUDE DE LA CONCORDANCE DES DOSAGES BIOLOGIQUES	25
2.8 EVALUATION D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE DOSAGE DU DABIGATRAN STA® - ECAII (DIAGNOSTICA STAGO®)	26
2.8.1 <i>Présentation et principe du test STA® - ECAII (Diagnostica STAGO®)</i>	26
2.8.2 <i>Présentation et principe du test actuel du laboratoire Hemoclot Thrombin Inhibitor (Hyphen® Biomed)</i>	26
2.8.3 <i>Population d'étude et conservation des plasmas</i>	26
2.8.4 <i>Comparaison des 2 dosages</i>	27
3 RESULTATS	28
3.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES	28
3.1.2 <i>Groupe geste invasif</i>	30
3.1.3 <i>Groupe hémorragie</i>	34
3.2 PRISE EN CHARGE : RESPECT DES PROPOSITIONS DU GIHP ?	36
3.2.1 <i>Dosage spécifique</i>	39
3.2.1.1 <i>Etude de la concordance des dosages biologiques</i>	39
3.2.1.2 <i>Cinétique d'élimination</i>	39

3.2.1.3	Evaluation d'une nouvelle technique de dosage du dabigatran STA® - ECAII (Diagnostica STAGO®)	41
3.2.2	<i>Délai</i>	44
3.2.3	<i>Médicaments procoagulants</i>	45
3.3	DEVENIR ET EVENEMENTS	46
3.3.1	<i>Complication hémorragique dans le groupe geste invasif : benefice des propositions du GIHP ?</i>	48
3.3.2	<i>Complications hémorragique : bénéfice des procoagulants ?</i>	51
3.3.3	<i>Evènements cardiovasculaires ou thromboemboliques : rôle des procoagulants ?</i>	54
4	DISCUSSION	60
4.1	POPULATION D'ETUDE : HOMOGENEITE DES PRATIQUES	60
4.2	EVALUATION DU RISQUE : QUID DE LA BIOLOGIE ?	61
4.2.1.1	Evaluation d'une nouvelle technique de dosage du dabigatran STA® - ECAII (Diagnostica STAGO®)	63
4.3	ROLE DES PROCOAGULANTS : UNE PLACE POUR UN ANTIDOTE SPECIFIQUE ?	63
5	CONCLUSION	67
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68
7	ANNEXES	73

ABREVIATIONS

ACC : anticoagulant circulant	HPLC : <i>high-performance liquid chromatography</i>
ACFA : arythmie complète par fibrillation atriale	HR : <i>hazard ratio</i>
AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	HSA : hématome sous arachnoïdien
AINS : anti inflammatoire non stéroïdien	HTA : hypertension artérielle
AIT : accident ischémique transitoire	HTP : hypertension portale
AMM : autorisation de mise sur le marché	IMC : indice de masse corporelle
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament	INR : <i>international normalized ratio</i>
AOD ou ACOD : anticoagulants oraux directs	IRM : imagerie par résonance magnétique
ASA : <i>American Society of Anesthesiologists</i>	IVA : (artère) inter ventriculaire antérieure
AVC : accident vasculaire cérébral	LC-MS : <i>liquid chromatography–mass spectrometry</i> ou chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
AVK : antagonistes de la vitamine K	MTEV : maladie thromboembolique veineuse
BAV : bloc atrio-ventriculaire	NACO : nouveaux anticoagulants oraux
CCP : complexe prothrombinique	NNT : Nombre de sujet Nécessaire de Traiter
CCTIRS : comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé	OAP : œdème aigu du poumon
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	OMS : organisation mondiale de la santé
CIC : centre d'investigation clinique	PAC : Port-a-Cath® ou cathéter à chambre implantable
CMF : Chirurgie Maxillo-Faciale	PAS, PAM : pression artérielle systolique, moyenne
CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés	PFC : plasma frais congelé
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés	PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
COFRAC : comité français d'accréditation	PPSB : complexe prothrombinique composé des facteurs de coagulation humains Prothrombine II, Proconvertine VII, facteur Stuart X, facteur anti hémophilique B IX
CV : coefficient de variation	Q1, Q3 : 1 ^{er} quartile, 3 ^{ème} quartile
eCRF : <i>electronic Case Report Form</i>	RCP : résumé des caractéristiques du produit
EMA : <i>European Medicines Agency</i>	ROC : <i>Receiver Operating Characteristic</i>
EP : embolie pulmonaire	RR, RRa : risque relatif, risque relatif ajusté
FA : fibrillation atriale	SCA : Syndrome coronarien aigu
GIHP NACO : (observatoire des) Gestes Invasifs et des Hémorragies chez les Patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux	SNIIRAM : système national d'information inter-régimes d'assurance maladie
GIHP : groupe d'intérêt en hémostase périopératoire	SPC, APC : sans/avec produit de contraste
HAS : haute autorité de santé	TCA : temps de céphaline avec activateur
Hb : hémoglobine	TDM : tomодensitométrie (scanner)
HBPM : héparine de bas poids moléculaire	TP : taux de prothrombine
HIC : hémorragie intracrânienne	TQ : temps de quick
HIP : hémorragie intra-parenchymateuse	TT : temps de thrombine
HSD : hématome sous dural	TVP : thrombose veineuse profonde
	WFNS : <i>World Federation of Neurological Surgeons</i>

1 INTRODUCTION

La thrombose est la formation d'un caillot de sang ou thrombus (vient du grec *thrombos* θρόμβος « caillot » ou « grumeau ») dans un vaisseau sanguin, obstruant le flux dans la circulation sanguine. Lorsque le thrombus est assez large il entraîne la réduction de perfusion d'un tissu, son hypoxie voir sa nécrose. La thrombose est favorisée par l'association de trois facteurs, classiquement décrite par la triade de Virchow (Rudolf Virchow, 1821 – 1902) :

- La composition du sang : hypercoagulabilité ou thrombophilie
- La qualité de la paroi du vaisseau : lésion de la cellule endothéliale
- La nature du flux circulatoire : stase, turbulence

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est représentée par les thromboses veineuses profondes (TVP) dont la complication majeure est le détachement du caillot migrant aux vaisseaux du poumon entraînant une embolie pulmonaire (EP). Elle est favorisée par la stase veineuse et l'hypercoagulabilité (chirurgie, cancer, syndrome inflammatoire, thrombophilie biologique...). La MTEV est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle de 1‰ aux USA, incidence qui augmente de façon exponentielle avec l'âge atteignant 0,5% à l'âge de 80 ans¹. Un tiers des patients présente une embolie pulmonaire avec une mortalité importante (15,3%).

La fibrillation atriale correspond à une action non coordonnée des cellules myocardiques qui entraîne une contraction rapide et irrégulière des oreillettes favorisant une stagnation du sang et ainsi la formation de thrombi à potentiel embolique. La complication majeure est l'accident ischémique cérébral. C'est une pathologie dont la fréquence augmente avec l'âge passant de 0,9% avant 55 ans à 9% des patients de plus de 80 ans². L'arythmie complète par fibrillation atriale (ACFA) est le trouble du rythme le plus fréquent, 33,5 millions de personnes dans le monde en sont atteintes³. Elle représente un risque majeur et indépendant d'accident vasculaire cérébral (AVC) responsable d'un AVC sur 6⁴. Les AVC sont la 2^{ème} cause de mortalité mondiale (6,7 millions de mort par an en 2012 selon l'OMS) et la 1^{ère} cause de handicap et de dépendance.

Ces 2 pathologies, la MTEV et l'ACFA, ayant pour caractéristique la formation de thrombus, nécessitent des traitements anticoagulants. Depuis plus de 50 ans les antagonistes de la vitamine K (AVK) restent le traitement de référence par inhibition de la production de facteurs vitamine K dépendants (Prothrombine II, Proconvertine VII, Facteur anti hémophilique B IX, Stuart X, Protéine C et S). Ces traitements, initialement décrits au début des années 1950 comme de « nouveaux anticoagulants »⁵ par opposition à l'héparine sont associés à un risque élevé d'hémorragies, avec une marge thérapeutique étroite nécessitant une surveillance biologique fréquente (INR : *international normalized ratio*). Ces

complications sont bien connues du fait d'un recul important. Néanmoins, il a fallu attendre 2008 pour que des recommandations de prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK, basées sur le dosage d'INR et sur l'utilisation d'antidote (vitamine K ou complexe prothrombinique PPSB) soient publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS)⁶.

Ces médicaments redoutablement efficaces (également utilisés comme raticide⁷) sont la 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effet indésirable grave et représentent plus de 6000 morts par an en France (rapport ANSM 2012⁸). De plus, ils présentent des interactions avec de nombreux médicaments, les aliments riches en vitamines K avec une consommation excessive d'alcool. De ce fait, un traitement alternatif moins contraignant, plus sûr et plus commode était attendu.

Les alternatives aux AVK, les « anticoagulants oraux directs » (AOD) ou également appelés « nouveaux » anticoagulants oraux (NACO) sont disponibles en France depuis 2012 dans le traitement de la FA non valvulaire et de la MTEV ; ils ciblent spécifiquement la thrombine (facteur IIa) : dabigatran Pradaxa[®] (études RE-LY⁹ et RE-COVER¹⁰) ou le facteur Xa : rivaroxaban Xarelto[®] (études ROCKET AF¹¹ et EINSTEIN^{12,13}). Un 3^{ème} AOD, l'apixaban Eliquis[®], appartenant à la même classe thérapeutique que le rivaroxaban, est également indiqué dans la prise en charge de la FA non-valvulaire depuis 2013 (étude ARISTOTLE¹⁴) et très récemment dans la MTEV. Enfin, l'edoxaban (Lixiana[®]) est en phase réglementaire dans les mêmes indications. Les NACO avaient reçu leur 1^{ère} AMM dans la prévention de la MTEV lors de la chirurgie orthopédique programmée (prothèse totale de hanche ou de genou) : rivaroxaban grâce aux études RECORD 1¹⁵ et RECORD 3¹⁶, apixaban grâce aux études ADVANCE 2 et 3^{17,18} et dabigatran grâce aux études RE-MODEL et RE-NOVATE^{19,20}.

Le rivaroxaban a une biodisponibilité proche de 80 % avec un pic plasmatique rapide 2 à 4 heures après l'ingestion²¹. Sa demi-vie est comprise entre 7 et 11 heures, compatible avec une administration en une prise par jour. Son élimination est mixte, majoritairement hépatique (2/3) mais également rénale pour un tiers. Ainsi, ce produit est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et non recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère, dans les posologies validées en prophylaxie. L'apixaban, autre inhibiteur direct du Facteur Xa a une biodisponibilité proche de 60 % avec un pic plasmatique obtenu 3 à 4 heures après la prise et une demi-vie d'environ 12 heures²².

L'apixaban présente des voies d'élimination comparables au rivaroxaban (25 % pour le rein, 75 % par le foie et l'intestin), avec une contre-indication d'utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère et d'insuffisance hépatocellulaire. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives sont d'ores et déjà connues, notamment avec les inhibiteurs puissants du CYP450 3A4 et d'une protéine d'efflux P-glycoprotéine (P-gp).

Le dabigatran est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine, administrable par voie orale, dont la particularité pharmacocinétique est qu'il se présente sous la forme d'une prodrogue, le dabigatran étexilate (Pradaxa®). Le dabigatran étexilate est un promédicament rapidement transformé en dabigatran actif, notamment sous l'action d'estérasas plasmatiques. Sa biodisponibilité par voie orale est faible, de l'ordre de 6%. La liaison aux protéines plasmatiques est estimée à 35%. Au cours de son métabolisme, le dabigatran subit une étape de glucuronidation : l'acylglucuronide de dabigatran est un métabolite actif, qui représente 15 à 25% du dabigatran plasmatique total. Il est éliminé à 80% par le rein sous forme active. Le pic de concentration est atteint entre 1 et 4 heures suivant sa prise et la demi-vie du dabigatran est de l'ordre de 11 à 14 heures chez le sujet sain ; elle s'allonge avec le degré d'insuffisance rénale pour atteindre 27 heures en moyenne chez l'insuffisant rénal sévère (RCP), avec de larges écarts entre les valeurs extrêmes témoignant d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle^{21,23,24}. Du fait de son élimination rénale, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Des interactions médicamenteuses significatives sont décrites avec les médicaments interagissant fortement avec la P-gp (amiodarone, verapamil...).

L'un des avantages de ces médicaments est la prescription à dose fixe, sans surveillance de la coagulation. Il apparaît cependant que les NACO, de par leur activité anticoagulante propre, influencent les tests d'hémostase classiques, notamment ceux basés sur des méthodes fonctionnelles chromométriques²⁵. En effet, ils allongent le Temps de Quick (TQ), diminuent le Taux de Prothrombine (TP), allongent le Temps de Céphaline avec Activateur (TCA), diminuent les facteurs (dosage basé sur leur activité coagulante), surestiment l'activité de l'antithrombine, des protéines C et S, et rendent de faux positifs lors des recherches d'AntiCoagulant Circulant (ACC : allongement des temps de coagulation peu ou pas corrigé par l'épreuve du mélange avec plasma témoin). Il existe néanmoins des tests spécifiques qui évaluent la concentration plasmatique des NACO, tests basés sur leurs activités (rivaroxaban et apixaban : activité anti-Xa ; dabigatran : activité anti thrombine) ou sur leur concentration brute (méthode HPLC couplée à la spectrométrie de masse)²⁶.

Hormis cette approche biologique particulière, l'utilisation de ces NACO aurait des bénéfices cliniques nets dans les essais cliniques en réduisant notamment la survenue d'hémorragie cérébrale²⁷. Néanmoins, l'incidence des hémorragies majeures des sites extracrâniens n'est que peu ou pas réduite dans les essais. Par ailleurs, l'inconvénient reste le peu de recul de ces nouveaux traitements. Pour autant, de par leurs facilité d'utilisation et des résultats d'essais cliniques « encourageants », la consommation des AOD n'a cessé d'augmenter depuis leur mise sur le marché avec 117 millions de doses définies journalières en 2013⁸. En France, une étude observationnelle (projet NACORA : *nouveaux anticoagulants oraux et risques associés*) sur les bases de données de l'assurance maladie (SNIIRAM / PMSI) menée

conjointement par la CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) sur une cohorte de plus de 22 000 patients sous NACO (dabigatran ou rivaroxaban) retrouve un taux d'incidence d'environ de 3 pour 100 personne-années pour les hémorragies majeures (dabigatran 2,75 ; rivaroxaban 3,44 ; AVK 3,89 ; exprimé pour 100 personne-années), taux d'incidence diminué par rapport aux AVK (HR ajusté à 0,68 [0,52 ; 0,89] pour le dabigatran et 0,95 [0,73 ; 1,24] pour le rivaroxaban)²⁸. Un registre allemand basé à Dresden²⁹ (1776 patients) retrouve un taux d'incidence similaire d'hémorragies majeures sous rivaroxaban (3,4 pour 100 personne-années). Aux USA, une étude sur les bases de données de remboursement (Medicare) sur plus de 67000 patients retrouve un taux d'incidence d'hémorragie majeure sous dabigatran à 4,27 pour 100 personne-années³⁰. Bien que la plupart des études cliniques et des études observationnelles « post-marketing » montre une diminution des hémorragies intra-cérébrales avec les NACO par rapport aux AVK^{28,30-33}, ces hémorragies majeures (notamment gastro-intestinales) imposent une prise en charge adaptée.

Néanmoins, il n'existe pas de recommandations validées pour la gestion du risque hémorragique. De plus, il n'y a pas d'antidote spécifique disponible à ce jour. Devant la diffusion attendue de ces médicaments dans la population générale, des propositions de prise en charge ont été publiées pour gérer ce type d'accident. Un groupe d'experts français (GIHP : Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) a émis tout d'abord des recommandations d'encadrement de gestes invasifs programmés³⁴, reprises ensuite par les instances de santé publique françaises (AFSSAPS)³⁵. Ces recommandations sont basées sur l'estimation du risque hémorragique du geste invasif, et sur une fenêtre thérapeutique en connaissance de la pharmacocinétique d'élimination du NACO (1/2 vie) : arrêt de 24h si risque hémorragique faible ou arrêt de 5 jours si risque hémorragique important (plus ou moins associé à un relais par HBPM selon le risque thrombotique).

Pour la prise en charge en urgence, le GIHP a publié des propositions³⁶ pour la gestion des hémorragies actives (figure 1) ou des chirurgies en urgence (figure 2).

Elles reposent d'une part sur la mesure du taux plasmatique du médicament, ou par un protocole dégradé reposant sur les tests d'hémostase de routine (TP, TCA) si le dosage spécifique n'est pas disponible (figure 3).

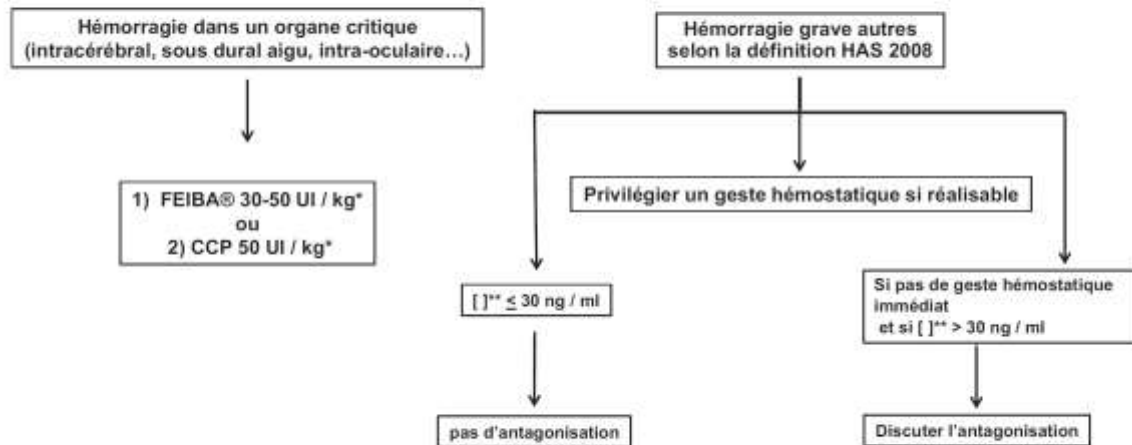
D'autre part, il est préconisé l'utilisation de stratégies de réversion, pharmacocinétiques (délai à respecter avant acte invasif si possibilité clinique, dialyse pour le dabigatran d'élimination rénale), ou utilisation hors AMM d'agents procoagulants. Ces agents procoagulants sont des concentrés de complexe prothrombinique (CCP) à facteurs non activés (Kanokad[®] LFB, Octaplex[®] Octapharma, Confidex[®] CSL Behring), ou de CCP activé

(Feiba® Baxter). Le facteur VIIa humain recombinant (Novoseven®, NovoNordisk) n'est pas retenu dans cette indication. En l'absence d'antidote spécifique, il est proposé empiriquement de tenter de réduire l'effet anticoagulant des NACO à l'aide de ces médicaments seulement en cas d'hémorragie active dans un organe critique ayant un pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie cérébrale ou intra-oculaire par exemple), ou lors d'un acte invasif urgent (qui n'aurait pas pu être repoussé) s'accompagnant d'un saignement actif non contrôlé.

Figure 1. Prise en charge d'une hémorragie selon les propositions du GIHP³⁶

Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement dispose d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

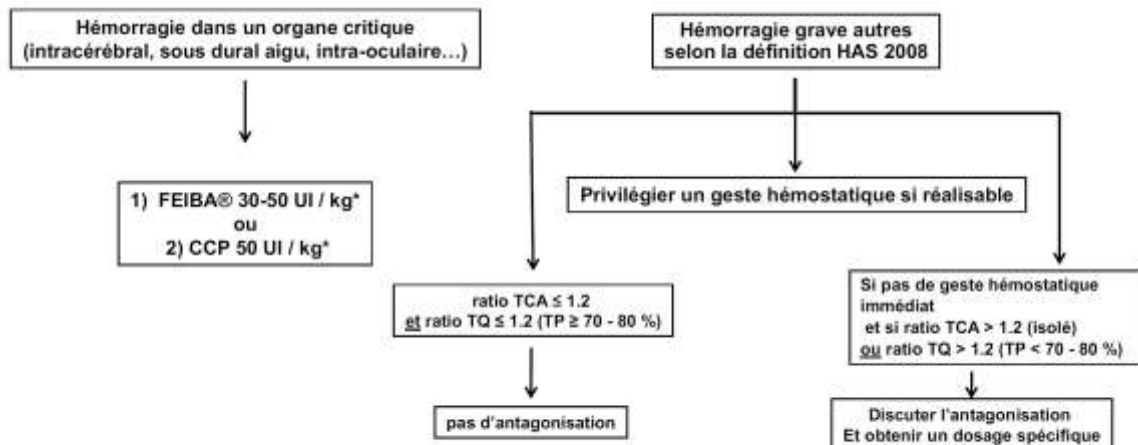


* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
 ** [] signifie concentration
 *** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
 Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Hémorragie et Dabigatran (Pradaxa®) ou Rivaroxaban (Xarelto®)

Votre établissement ne dispose pas d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®)

Il s'agit d'une solution dégradée en cas d'indisponibilité immédiate de dosage spécifique



* Fonction de la disponibilité. Pas de données disponibles sur le risque thrombotique des fortes doses de CCP ou de FEIBA, chez ces patients
 ** CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg
 Le rFVIIa n'est pas envisagé en première intention

Figure 2. Prise en charge d'une chirurgie en urgence sous NACO sur la base de la détermination de la concentration plasmatique selon les propositions du GIHP³⁶

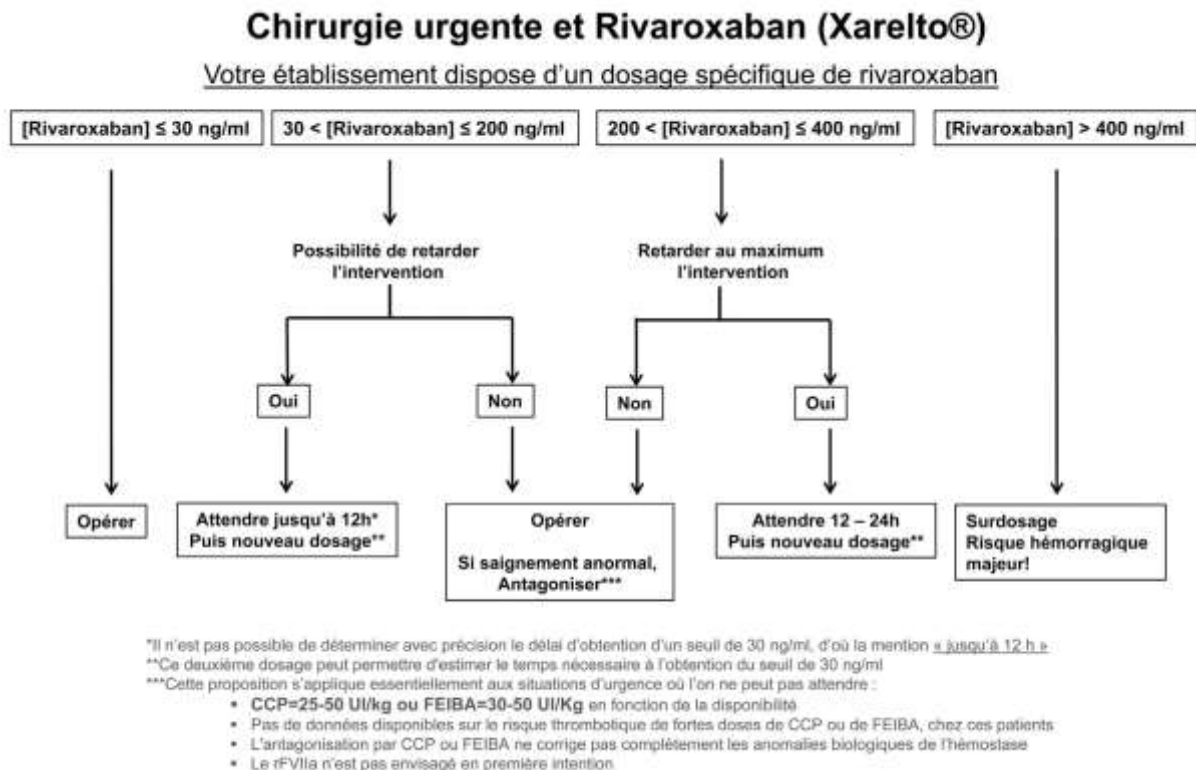
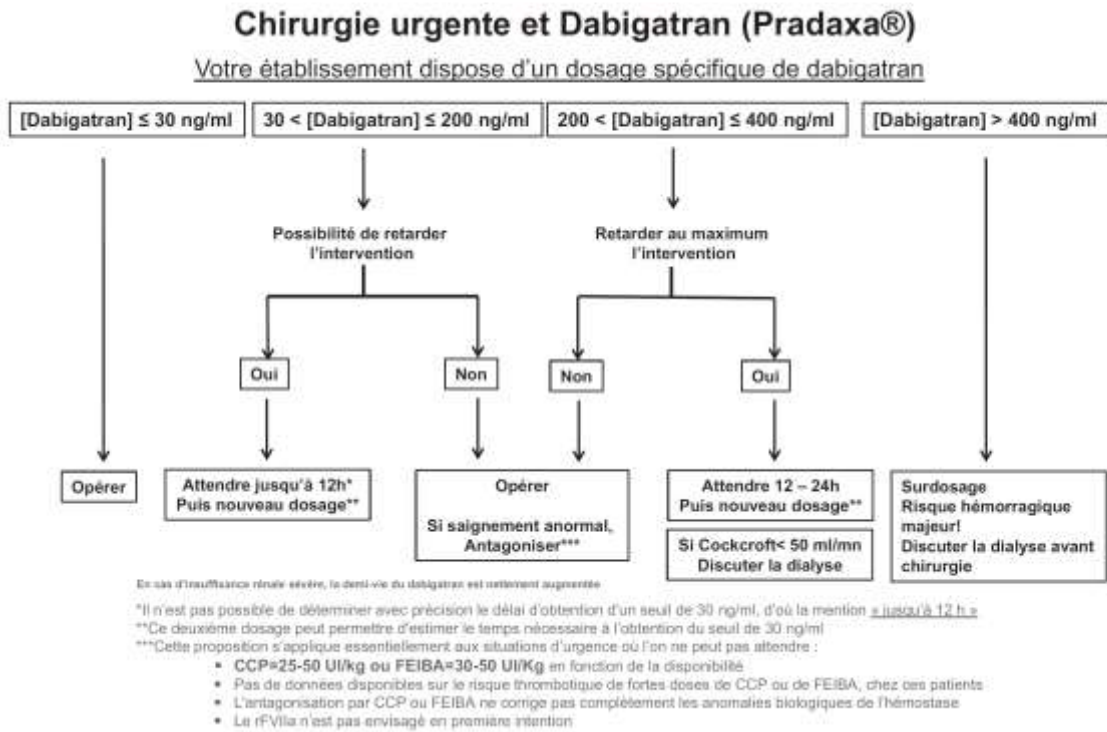
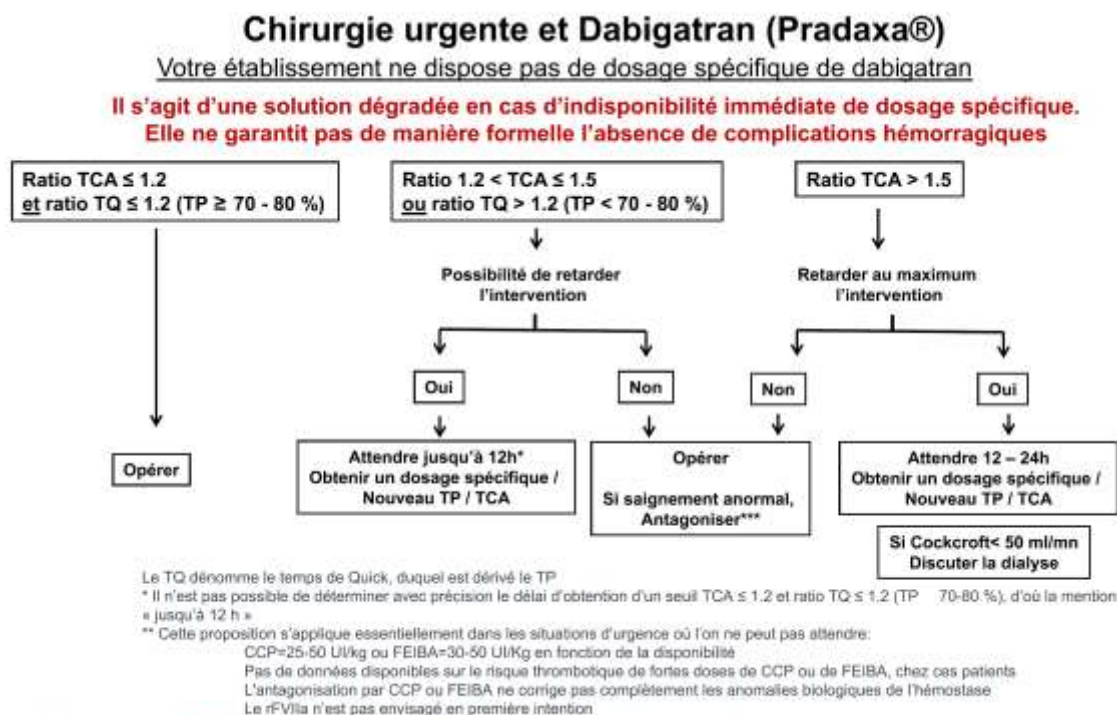
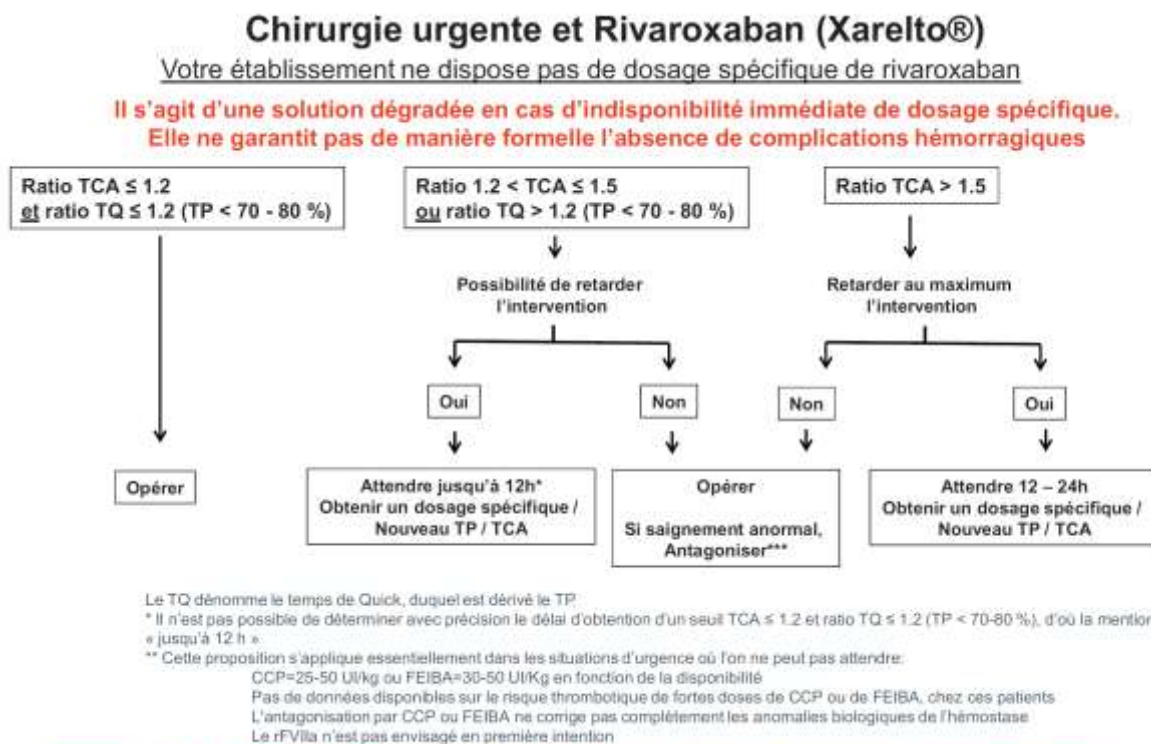


Figure 3. Prise en charge d'une chirurgie en urgence sous NACO sur la base de la détermination du TP/TCA selon les propositions du GIHP³⁶



Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés par d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse du temps de thrombine (TT), si disponible, qui si elle est normale, permet d'exclure la présence de dabigatran.



Remarque : Les TP-TCA peuvent être perturbés pour d'autres raisons que l'anticoagulant. On pourra recourir, dans un second temps, à l'analyse de l'activité antiXa, si disponible, qui si elle est normale, permet d'envisager une concentration de rivaroxaban < 30 ng / ml.

D'une part, ces propositions sont basées sur l'extrapolation de seuil de sécurité hémostatique d'après les protocoles des essais cliniques de ces médicaments, notamment par l'analyse descriptive issue de l'essai RE-LY⁹ de patients sous dabigatran et ayant eu un geste invasif³⁷. Dans le rapport initial de l'agence européenne du médicament (EMA : *European Medicines Agency*), le promoteur a signalé qu'une concentration inférieure à 48 ng/mL de dabigatran équivaut à l'élimination d'au moins 75 % du dabigatran et doit être atteint avant une intervention à risque hémorragique³⁸. Le GIHP a été plus prudent en considérant un seuil à 30 ng/mL³⁶. Il existe cependant une imprécision dans la mesure des concentrations faibles de dabigatran par les techniques usuelles automatisées de dosage avec notamment une limite de linéarité à 50 ng/mL pour le dosage Hemoclot Thrombin Inhibitor de Hyphen ® BioMed (comparaison à la technique de référence par chromatographie en phase liquide et spectrométrie de masse : LC-MS/MS)³⁹. Ces mêmes limites existent avec les Xabans.

D'autre part, ce consensus d'experts s'est basé sur l'analyse de l'efficacité potentielle des procoagulants extrapolées de données expérimentales animales⁴⁰⁻⁴³, sur des publications in vivo/ex vivo chez le volontaire sain^{44,45}, et sur le rapport de quelques cas cliniques⁴⁶. Ainsi, l'attitude publiée par le GIHP reste pour le moment simplement une proposition de faible niveau de preuve pour aider à la gestion de ces situations délicates.

Il reste donc à évaluer quelle prise en charge paraît adaptée, notamment par des études de « vraie vie », pour permettre l'élaboration de recommandations futures basées sur des niveaux de preuve plus importants.

C'est un des objectifs de l'observatoire national GIHP NACO (Gestes Invasifs et des Hémorragies chez les Patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux).

1.1 OBJECTIF

L'objectif de l'observatoire national est de bénéficier d'un retour d'expérience clinique documenté et exhaustif permettant d'étayer des recommandations de prise en charge de meilleur niveau de preuve. Un des critères de jugement est l'influence des propositions du GIHP sur l'incidence des complications cardiovasculaires et/ou hémorragiques au cours de l'hospitalisation et à un mois. Ce critère s'appuiera notamment sur la gestion des procoagulants dans ces situations. Ici, notre objectif est de décrire plus spécifiquement la situation au CHU de Toulouse.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer la concordance des dosages biologiques (bilan d'hémostase classique et dosage spécifique) effectués dans le laboratoire d'hématologie
- d'évaluer une nouvelle technique de dosage du dabigatran (STA® ECAII) plus adaptée aux concentrations faibles (limite inférieure de linéarité à 15 ng/mL)

2 METHODE

La méthodologie de l'observatoire national consiste dans l'ouverture d'un site internet (www.gihp-naco.fr) sous la forme de cahier d'observation clinique en ligne ou eCRF (electronic Case Report Form) accessible aux sites participants, dont le modèle est présenté en annexe 1. Le CRF électronique génère un numéro incrémental et unique pour chaque centre. Les informations recueillies concernent les données démographiques et médicales anonymisées, les modalités de prise en charge et le devenir du patient à 30 jours. Elles resteront la propriété du GIHP. L'étude est indépendante des firmes apportant un concours financier à sa réalisation.

2.1 SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique francophone.

2.2 INTERVENTION

Aucun risque supplémentaire du fait de la recherche n'est attendu pour les patients participants à cette étude seulement observationnelle.

2.3 PARTICIPANTS

2.3.1 RECRUTEMENT

Recrutement exhaustif des patients des centres participants volontaires.

A Toulouse, le recrutement a été permis par :

- le signalement ponctuel au laboratoire d'Hémostase par les services potentiellement impliqués : urgence, déchocage, réanimation, chirurgie, neurologie, gastro-entérologie, pharmacie (délivrance de procoagulants)
- la requête systématique, par les internes du laboratoire d'hématologie, de l'indication de tout bilan biologique d'hémostase sous NACO

2.3.2 CRITERES D'INCLUSION

Sont proposés pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- Age \geq 18 ans

- Traitement au long cours (dans l'indication fibrillation atriale ou traitement de l'embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde) par un anticoagulant parmi la liste suivante : dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban
- Prise en charge en vue d'une chirurgie ou de la réalisation d'une procédure invasive urgente
ou
- Prise en charge et hospitalisation pour une hémorragie active

2.3.3 CRITERES DE NON INCLUSION

Ne pourront pas être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :

- Femme enceinte
- Refus de participation à l'étude : inscription dans registre de non inclusion
- indication de l'anticoagulant pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie de la hanche ou du genou

2.4 RECUEIL DES DONNEES

Le recueil prospectif des données est centralisé au laboratoire d'hématologie pour le CHU Toulouse avec l'aide des différents services cliniques. Le patient a été suivi pendant les 30 jours après hospitalisation, même si il est sorti avant cette période (appel du médecin traitant si sortie à domicile, appel des autres services d'hospitalisation qui ont pris en charge le patient).

2.4.1 CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Il s'agit de l'association entre la conformité aux propositions du GIHP, basées notamment sur l'utilisation de médicament procoagulant, et la survenue de complication à 1 mois.

2.4.2 DEFINITION DES EXPOSITIONS

La conformité aux propositions du GIHP est jugée par un critère composite reposant sur :

- l'utilisation d'un dosage spécifique (ou l'évaluation de l'absence de traitement par un temps de thrombine TT pour le dabigatran ou par un Anti-Xa pour le rivaroxaban)
- le respect des délais entre la dernière prise et le geste en cas d'arrêt
- le respect des stratégies de réversion (utilisation des procoagulants si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait)

2.4.3 DEFINITION DES EVENEMENTS

Les complications considérées comme évènement sont :

- Evènement cardiovasculaire majeur :
 - ✓ Syndrome coronarien aigu
 - ✓ Choc cardiogénique
 - ✓ OAP
 - ✓ Ischémie aiguë d'origine thromboembolique (membre, mésentérique)
 - ✓ AVC ischémique ou AIT
 - ✓ TVP ou EP
 - ✓ Décès d'origine cardiovasculaire ou thromboembolique

- Evènement hémorragique majeur :
 - ✓ Dans le groupe geste invasif : saignement per ou post opératoire inhabituel (reprise chirurgicale d'hémostase, perte Hb de 2g/L, transfusion)
 - ✓ Dans le groupe hémorragie : complication hémorragique avec poursuite du saignement malgré la stratégie de réversion par un médicament procoagulant, ou si pas de stratégie de réversion : perte d'Hb ≥ 2 g/dL, transfusion, nécessité de geste hémostatique
 - ✓ Décès d'origine hémorragique

La recherche d'évènements n'est pas réalisée en aveugle des expositions (risque préopératoire, traitement anti-thrombotique, chirurgie à risque, utilisation de procoagulant, etc.), mais l'absence d'hypothèse spécifique sur une exposition donnée permet de penser que cette recherche est semblable pour chacun des patients inclus.

2.4.4 DEFINITIONS DES COVARIABLES OU SCORE ETUDIES

- ✓ **Hémorragie « grave »** : définie par la HAS pour les accidents hémorragiques sous AVK⁴⁷

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

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, 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 (HIC) et intraspinal
 - Hémorragie intra-oculaire et rétro-orbitaire
 - Hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
 - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
 - Hémorragie digestive aiguë
 - Hémarthrose.

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

✓ Score ASA

Le score ASA, ou Physical status score, a été publié en 1941 par la société américaine des anesthésistes *American Society of Anesthesiologists (ASA)*^{48,49}. Il est utilisé en médecine pour exprimer l'état de santé préopératoire d'un patient. Il permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri-opératoire. Allant de 1 à 5, c'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale.

Score	Caractéristiques
1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère
3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine d'effort, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante
4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)
5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures, sans intervention chirurgicale. (« Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention »)

✓ Score HAS BLED⁵⁰

Il s'agit d'un score composé de facteurs de risque cliniques de saignement dont le maximum est de 9 points :

Caractéristiques cliniques	Points
HTA	1
AVC	1
Saignement	1
INR labile sous AVK	1
Age > 65 ans	1
Ethylisme	1
Médicaments	1
Dysfonction rénale	1
Dysfonction hépatique	1

L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg.

Le saignement est défini par un antécédent de saignement.

Médicaments : antiplaquettaires, AINS ou autre médicaments d'action anti thrombotique.

La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou créatinine plasmatique \geq à 200 $\mu\text{mol/L}$.

La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale).

Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :

Score 0 : incidence hémorragique à 1,13 % personnes-années

Score 1 : incidence hémorragique à 1,02 % personnes-années

Score 2 : incidence hémorragique à 1,88 % personnes-années

Score 3 : incidence hémorragique à 3,72 % personnes-années

Score 4: incidence hémorragique à 8,70 % personnes-années

Score \geq à 5 : incidence hémorragique \geq 12,5 % personnes-années

Un score > 3 indique un «haut risque» nécessitant une prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti thrombotique.

✓ Scores CHADS₂ ou CHA₂DS₂-VASc

Les scores de risque embolique sont des échelles permettant d'estimer le risque d'embolie artérielle lors d'une fibrillation auriculaire sans maladie valvulaire mitrale. Ils permettent d'aider à la décision de la mise en place d'un traitement anticoagulant ou non.

Le score CHADS₂ a été développé en 2001⁵¹.

	Caractéristique	Points
C	Insuffisance cardiaque (le C étant pour le terme anglais <i>Congestive heart failure</i>)	1
H	Hypertension artérielle	1
A	Âge supérieur à 75 ans	1
D	Diabète	1
S ₂	antécédent d'accident vasculaire cérébral (le S étant pour le terme anglais de Stroke, le 2 en indice étant le «poids» de ce paramètre)	2

Le score CHA₂DS₂-VASc a été développé en 2010⁵².

	Caractéristique	Points
C	Insuffisance cardiaque (le C étant pour le terme anglais <i>Congestive heart failure</i>) ou fraction d'éjection diminuée.	1
H	Hypertension artérielle	1
A ₂	Âge supérieur à 75 ans, le 2 en indice étant le «poids» de ce paramètre	2
D	Diabète	1
S ₂	antécédent d'accident vasculaire-cérébral (le S étant pour le terme anglais de Stroke, le 2 en indice étant le «poids» de ce paramètre)	2
V	antécédent de maladie vasculaire (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde...)	1
A	Âge compris entre 65 et 74 ans	1
Sc	Femme (Sc étant l'acronyme du terme anglais « <i>Sex category</i> »)	1

Le score CHA₂DS₂-VASc comporte plusieurs nouveaux critères dont le sexe féminin et l'antécédent de maladie vasculaire, apportant une différence notable d'appréciation du risque. Les scores 0 ou 1 du CHADS₂ sont donc reclassifiés avec le CHA₂DS₂-VASc de manière plus fiable. Le score est constitué par la somme des points du score choisi. Un score ≥ 2 est considéré comme un risque non négligeable de complication embolique et doit faire discuter l'introduction d'un traitement anticoagulant oral.

2.5 ANALYSE STATISTIQUE

2.5.1 VARIABLES MESUREES ET METHODES DE MESURES

Une analyse a été réalisée dans chacun des deux sous-groupes de patients : geste invasif urgent et hémorragie active.

2.5.2 ANALYSE DESCRIPTIVE

L'analyse descriptive a porté sur l'ensemble des variables recueillies.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type si la distribution est normale, et en médiane et intervalle interquartile pour les distributions non normales. Elles ont été comparées entre les groupes par un test t de Student (si la distribution est normale) ou un test de Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Elles ont été comparées entre les groupes par un test de Fischer ou un test de Chi 2 selon les conditions d'applicabilité de ces tests.

2.5.3 DONNEES MANQUANTES

Les données manquantes ont été précisées dans la description des patients, de leur prise en charge et dans l'enregistrement des évènements. Il n'a pas été prévu de méthode de remplacement des données, ces données manquantes étant rares.

2.5.4 MESURE DES EVENEMENTS

Pour le registre national, les analyses prévues seront faites par le CIC de Grenoble après procédures habituelles de data management et gel de base.

- La fréquence des évènements sera exprimée par la mesure de taux d'incidence (nombre d'évènements survenant par personne et par unité de temps) aux différents temps du suivi.
- Mesure de l'association entre exposition (gestion des anticoagulants, risque lié à la chirurgie, risque lié à la réversion des anticoagulants) et les complications hémorragiques, cardiovasculaires, ou le décès. Ces associations seront mesurées par l'utilisation du test du Log-rank en analyse univariée puis par un modèle de Cox dans un modèle multivarié. Les variables retenues dans le modèle seront les facteurs de risque de complications vasculaires liées à la pathologie qui indique l'emploi des NACOs, à la chirurgie, résumés par les scores décrits précédemment, la gestion du traitement antithrombotique, l'administration d'agents procoagulants (avec un risque α en analyse univariée $<0,20$).

- Un calcul de fraction de risque attribuable pourrait être envisagé selon les résultats, de manière à estimer le nombre d'évènements qui pourraient être évités notamment selon les différentes stratégies thérapeutiques.

Pour le registre Toulousain, nous avons mesuré :

- La fréquence des évènements à 1 mois
- L'association entre des variables d'intérêt et la survenue d'évènement cardiovasculaire ou hémorragique par régression logistique univariée puis multivariée. Pour l'analyse multivariée, une procédure de sélection des variables pas à pas descendante a été choisie pour identifier les facteurs associés à la survenue de complication.

Les variables explicatives testées en univarié sont des paramètres ayant notamment un rôle avéré ou suspecté dans la survenue :

- ✓ De complications cardiovasculaires ou thromboemboliques :

utilisation de procoagulants, respect des propositions du GIHP, score CHA₂DS₂-VASc (étant une combinaison des variables : âge, sexe, insuffisance cardiaque, HTA, âge, diabète, antécédent d'AVC, antécédents vasculaires), indication du NACO (MTEV), IMC, insuffisance rénale, bras d'inclusion, antécédent de néoplasie, durée d'hospitalisation, syndrome inflammatoire, chirurgie du membre inférieur, score ASA

- ✓ De complications hémorragiques (définies différemment selon le bras d'inclusion) :

utilisation de procoagulants, respect des propositions du GIHP, sexe, score HAS-BLED (étant une combinaison des variables : âge, médicaments favorisant le saignement, antécédent d'hémorragie, INR labile sous AVK, HTA, antécédent d'AVC, éthylisme, dysfonction rénale ou hépatique), IMC, durée d'hospitalisation, syndrome inflammatoire, bilan d'hémostase perturbé (ratio du TQ ou du TCA > 1,20), taux de plaquettes inférieur à 100 G/dL, concentration plasmatique du NACO et surdosage avéré, chirurgie du membre inférieur, score ASA

Les variables significatives à un seuil de risque $\alpha < 0,20$ ont été incluses dans le modèle multivarié. Nous avons décidé de forcer certaines variables dans notre modèle du fait de leur pertinence clinique :

- ✓ Score CHA₂DS₂-VASc, score HAS-BLED, bilan d'hémostase perturbé (ratio du TQ ou du TCA > 1,20), chirurgie du membre inférieur, utilisation de procoagulants, respect des propositions du GIHP
- La survenue d'évènement cardiovasculaire ou hémorragique en fonction de l'exposition aux propositions du GIHP et notamment l'utilisation de procoagulants a été étudiée par une analyse de survie (courbe de Kaplan-Meier) avec comparaison par test du Log-rank et mesure de l'association par un modèle de Cox univarié.

2.5.5 RESPONSABLE DES ANALYSES

Pour le registre national, l'analyse des données est sous la responsabilité du :

Pr Jean Luc Bosson : rédacteur du plan d'analyse statistique

Pr Jean Luc Bosson, Mlle Céline Genty : personnes chargées de réaliser l'analyse

Pour le registre toulousain, ces analyses ont été réalisées par moi-même.

2.5.6 LIEU D'ANALYSE DES DONNEES ET LOGICIELS UTILISES

Pour le registre national, la gestion des données, l'analyse statistique et l'archivage de la base de données (après procédure de gel de base) se fera sous la responsabilité du statisticien du Centre d'Investigation Clinique du CHU de Grenoble. L'analyse statistique se fera avec le logiciel STATA® version 12 ou supérieur.

Pour le registre toulousain, ces analyses ont été effectuées sur le logiciel Microsoft Excel® 2010 avec l'aide du logiciel STATA® (version 11) pour les tests statistiques et les analyses multivariées. Les analyses de survie, les analyses de courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*), et les représentations graphiques type *forest plot* ont été effectuées sur le logiciel GraphPad Prism® (version 5.02).

2.5.7 NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE

Pour le registre national, le protocole stipule qu'en l'absence de données dans le domaine il est impossible de faire une évaluation rationnelle du nombre de sujets nécessaire. Les principes retenus sont d'avoir dans les 2 grandes situations, un nombre suffisant de cas de patients avec respect des recommandations GIHP pour donner l'incidence à 1 mois de

complications (*outcome* clinique) avec une précision de plus ou moins 5 %. Il a donc été prévu d'inclure dans un premier temps 300 patients. A partir des données issues de ces 300 premiers patients seront réalisées une estimation de la répartition entre prise en charge d'un accident hémorragique constitué et gestion d'un patient sous NACO en vue d'un geste invasif urgent, et une estimation du taux de suivi des recommandations GIHP ainsi que du taux de complications. Une estimation de nombre de sujets nécessaire sera calculée sur la base de ces estimations à partir des données des 300 premiers patients.

Au niveau local, tous les patients identifiés comme correspondant au critère d'inclusion ont été inclus dans le registre.

2.6 ASPECTS REGLEMENTAIRES

Tous les événements indésirables enregistrés dans le registre national, tant les hémorragies sous NACO que les événements indésirables des médicaments procoagulants utilisés sont déclarés à la Pharmacovigilance de chaque centre hospitalier conformément à la réglementation. Il est prévu par le centre investigateur d'adresser un bilan annuel des déclarations faites sur la base de données à chaque centre hospitalier pour permettre aux centres de pharmacovigilance d'obtenir une exhaustivité renforcée des déclarations.

Les eCRF sont conformes aux conditions prévues par la réglementation française (avis de la CNIL et du CCTIRS).

Une lettre d'information et de non opposition (annexe 2) est remise à chacun des patients.

2.7 ETUDE DE LA CONCORDANCE DES DOSAGES BIOLOGIQUES

Nous avons analysé tous les dosages biologiques spécifiques des NACO effectués depuis 2012 au laboratoire d'hématologie : extraction le 23/09/2014 à partir de la base de données MOLIS® (logiciel du laboratoire) grâce à l'utilisation du logiciel BOWeb® pour effectuer l'équation de recherche.

L'étude de corrélation a été effectuée sur les bilans ayant à la fois un dosage spécifique et le bilan d'hémostase classique (TCA, TQ, TP) : même échantillon plasmatique identifié par un seul numéro MOLIS®. L'analyse est principalement graphique avec calcul de l'équation de la droite de régression linéaire et du coefficient de détermination (R^2) par le logiciel Microsoft Excel® 2010.

2.8 EVALUATION D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE DOSAGE DU DABIGATRAN STA® - ECAII (DIAGNOSTICA STAGO®)

2.8.1 PRESENTATION ET PRINCIPE DU TEST STA® - ECAII (DIAGNOSTICA STAGO®)

Le test STA® - ECAII est basé sur le clivage de la prothrombine par l'écarine (une métalloprotéase issue d'un venin de serpent *Echis carinatus*) en meizothrombine, produit intermédiaire de la conversion en thrombine. La meizothrombine, n'est pas inhibé par l'antithrombine plasmatique mais clive un substrat chromogénique, entraînant la libération de paranitroaniline qui sera mesurée par photométrie à 405 nm.

Ce clivage est inhibé par les inhibiteurs directs de la thrombine, dont le dabigatran, de manière proportionnelle à leur concentration. La quantité de paranitroaniline libérée est donc inversement proportionnelle à la quantité de dabigatran dans le plasma.

Les performances du test annoncées par le fabricant sont une linéarité de 15 à 460 ng/mL avec une précision estimée à 3,6% et 2,0% de CV (coefficient de variation) pour l'épreuve de répétabilité et 5,2% et 3,1% CV pour l'épreuve de reproductibilité (respectivement pour un échantillon à 59 ng/mL et 203 ng/mL de dabigatran).

2.8.2 PRESENTATION ET PRINCIPE DU TEST ACTUEL DU LABORATOIRE HEMOCLOT THROMBIN INHIBITOR (HYPHEN® BIOMED)

Il s'agit d'un test chromométrique. Après mélange du plasma à tester à un pool de plasma normal, la coagulation est initiée par ajout de thrombine humaine. Le temps de coagulation obtenu s'allonge en proportion de la concentration de l'inhibiteur de la thrombine (dabigatran dans le cas qui nous occupe).

Les performances du test sont une linéarité de 50 à 500 ng/mL avec une précision estimée par le fournisseur à 2,2% de CV pour l'épreuve de répétabilité et 5,3% CV pour l'épreuve de reproductibilité (pour un échantillon à 120 ng/mL de dabigatran).

2.8.3 POPULATION D'ETUDE ET CONSERVATION DES PLASMAS

Conservation systématique dans le laboratoire d'hématologie des plasmas dans le cadre d'une collection biologique de patients sous dabigatran (d'avril 2014 à fin janvier 2015).

Après double centrifugation (2000G pendant 15 minutes à 20°C) dans les 4 heures suivant le prélèvement, les plasmas obtenus ont été congelés et conservés à -20°C.

Les tests usuels d'hémostases (TQ et évaluation du TP avec le réactif Néoplastine® CI ; TCA avec le réactif CK Prest® STAGO©) ont été effectués sur plasma frais (avant congélation). Ces valeurs ont été extraites du logiciel du laboratoire Molis® ainsi que des données standard de démographie (âge et sexe des patients).

2.8.4 COMPARAISON DES 2 DOSAGES

Les plasmas ont été décongelés à 37°C au bain-marie puis dosés lors de 2 sessions (30 décembre 2014 et 30 janvier 2015) sur le même automate STA-R de STAGO® par les 2 techniques (STA® - ECAII de STAGO® et la technique actuelle du laboratoire en comparaison Hemoclot Thrombin Inhibitor de Hyphen® Biomed) après calibration et passage des contrôles comme indiqué par les fournisseurs. Sur le même échantillon a été mesuré le temps de thrombine (TT, réactif STA® Thrombin).

La comparaison des résultats est basée sur l'étude de la droite de régression linéaire, de la détermination du coefficient de corrélation, et de l'établissement d'un diagramme des différences avec pour limite de suivis les recommandations du COFRAC® (soit 4,24 fois l'écart-type σ de la fidélité intermédiaire)⁵³.

Une analyse de stabilité a été réalisée en comparant les taux obtenus au cours de ces séries avec ceux mesurés sur les mêmes plasmas avant congélation pour certains patients.

3 RESULTATS

De juin 2013 à mars 2015, le registre Toulousain a permis d'inclure 82 patients dans l'observatoire national du GIHP NACO.

3.1 DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Le tableau 1 représente les données démographiques classées par bras d'inclusion (geste invasif ou hémorragie).

Tout d'abord, les patients de cette cohorte sont âgés (80 ans de médiane), en léger surpoids (IMC à 26 kg.m⁻² en moyenne) avec une insuffisance rénale au moins modérée (plus de 50% des patients avec une clairance \leq 60mL/min, estimation de Cockroft). Ces patients âgés sont soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses, en majorité pharmacocinétiques (76% des patients). On notera cependant que les patients avec au moins un médicament qui favorise le saignement de par sa propriété intrinsèque (interaction pharmacodynamique) sont plus nombreux dans le groupe geste invasif (33% des patients versus 18% des patients du groupe hémorragie ; p=0,122).

Les patients traités par rivaroxaban représentent 65 % de l'effectif toulousain. La posologie est souvent réduite (43% des patients à la dose de 15 mg/j) mais c'est pour le dabigatran qu'elle est majoritairement réduite (81% à 110mg/j). Ce traitement a été initié en majorité depuis plus de 6 mois. L'indication est peu surprenante chez ces patients âgés : ACFA pour 90%. Il y a peu de prescription hors AMM : 96% de ces patients ont un score CHADS₂ \geq 2, sans différence significative entre les 2 groupes.

Tableau 1. Données démographiques du registre Toulousain.

Caractéristiques	Total n=82 (100%)	Groupe « Hémorragie » n=49 (60%)	Groupe « Geste Invasif » n=33 (40%)	p
Âge, années				
Moyenne ± ET	77,5 ± 9,1	76,0 ± 9,1	79,7 ± 8,8	0,037
Médiane [Q1 ; Q3]	80 [73 ; 84]	79 [72 ; 83]	82 [75 ; 86]	
Sexe (femme), n (%)	43 (52%)	19 (39%)	24 (73%)	0,003
IMC, kg/m², Moyenne ± ET	26,0 ± 5,1	26,5 ± 5,2	25,2 ± 4,9	0,240
Insuffisance rénale, n (%)	46 (56%)	27 (55%)	19 (58%)	
Modérée (clairance 60-31 mL/min)	41 (50%)	25 (51%)	16 (48%)	0,379
Sévère (clairance 30-16 mL/min)	3 (4%)	2 (4%)	1 (3%)	
Terminale (clairance ≤ 15 mL/min)	2 (2%)	0 (0%)	2 (6%)	
Clairance de la créatinine (Estimation de Cockcroft), mL/min, Médiane [Q1 ; Q3]	56,2 [42,1 ; 77,0]	59,3 [43,2 ; 82,9]	52,3 [41,3 ; 71,9]	0,109
Rivaroxaban, n (%)	53 (65%)	37 (76%)	16 (48%)	
20 mg/j	29 (55%)	23 (62%)	6 (38%)	
15 mg/j	23 (43%)	13 (35%)	10 (63%)	
15 mg x2/j	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	
Dabigatran, n (%)	26 (32%)	11 (22%)	15 (45%)	0,029
150 mg x2/j	4 (15%)	2 (18%)	2 (13%)	
110 mg x2/j	21 (81%)	9 (82%)	12 (80%)	
75 mg x2/j	1 (4%)	0 (0%)	1 (7%)	
Apixaban, n (%)	3 (4%)	1 (2%)	2 (6%)	
5 mg x2/j	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	
2,5 mg x2/j	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)	
Indication, n (%)				0,642
ACFA	74 (90%)	44 (90%)	30 (91%)	
MTEV	8 (10%)	5 (10%)	3 (9%)	
Score CHADS*₂, n (%)	71 (96%)	42 (95%)	29 (97%)	0,795
Score HAS-BLED** > 3, n (%)	46 (56%)	29 (59%)	17 (52%)	0,490
Initiation traitement, n (%)				0,236
< 1 semaine	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)	
1 semaine à 1 mois	13 (16%)	9 (19%)	4 (13%)	
1 à 6 mois	21 (27%)	16 (33%)	5 (16%)	
> 6 mois	43 (54%)	22 (46%)	21 (68%)	
Interactions médicamenteuses, n (%)				
Pharmacocinétiques	62 (76%)	38 (78%)	24 (73%)	0,618
Pharmacodynamiques	20 (24%)	9 (18%)	11 (33%)	0,122

* Les patients avec ACFA ont tout d'abord été qualifiés par le score CHADS2. Ceux qui ont un score inférieur à 2 ont été requalifiés par le score CHA2DS2-VASc.

** Le score HAS-BLED permet de prédire le risque hémorragique. Il est basé sur plusieurs critères :

HTA, Dysfonction rénale ou hépatique, AVC, antécédent de saignement, INR labile, Age > à 65 ans, prise d'alcool chronique, médicament d'action anticoagulante ou anti-agrégante.

3.1.2 GROUPE GESTE INVASIF

Dans le groupe geste invasif, il y a une majorité de femmes (73 %), âgées (82 ans de médiane) avec une clairance souvent plus basse que dans le groupe hémorragie (52,3 mL/min versus 59,3 mL/min ; $p=0,109$). Cela s'explique par l'incidence importante de la fracture du col fémoral dans cette population sujette à l'ostéoporose, événement qui représente la majorité des inclusions dans le groupe geste invasif (47% des patients de ce groupe cf figure 4). L'âge avancé et les comorbidités associées font classer ces patients majoritairement ASA 3 (tableau 2). La majorité de ces gestes sont de la chirurgie orthopédique.

- L'histoire clinique de Mme COO22 en est l'illustration : il s'agit d'une femme de 83 ans (62 kg pour 1,64m) sous dabigatran 110 mg 2x/j pour ACFA (CHADS à 3 chez cette patiente hypertendue et diabétique) qui est hospitalisée en orthopédie après chute mécanique de sa hauteur pour fracture du col du fémur droit (Garden IV). A l'entrée, le bilan d'hémostase est perturbé en raison de la prise du dabigatran le jour même (TP 83%, TQ Ratio=1,15, TCA Ratio=2,49, TT Ratio=10,5) et il est décidé de décaler l'intervention de 48h après arrêt du NACO au vu du sur risque hémorragique. Le matin de l'intervention, le bilan d'hémostase s'est normalisé (TP 93%, TCA Ratio=1,18, TQ Ratio=1,09, TT Ratio=1,69, dosage spécifique dabigatran=0 ng/mL), l'intervention se passe sans complication sous anesthésie générale. En postopératoire une anticoagulation curative est reprise à J1 par HBPM (Lovenox® 0,4 2x/j) puis à J3 par dabigatran 110 2X/j sans complication notable dans le suivi des 30 jours.



Il y a peu de gestes pour lequel l'urgence est immédiate dans ce registre Toulousain.
On notera :

- un patient (VIM1) sous dabigatran (dosage à 0 ng/mL) en péritonite sur gangrène de Fournier opéré immédiatement,
- une patiente (VEC41) de 79 ans avec ponction articulaire non compliquée du genou gauche pour suspicion d'arthrite fébrile également sous dabigatran (TP 71% TCA Ratio=1,37, TQ Ratio=1,24, dosage non fait),
- une patiente (CAA69) de 91 ans rentrée pour fracture bi malléolaire avec subluxation instable ouverte (punctiforme), ostéosynthésée par embrochage sans retard sous sédation simple, sous rivaroxaban (taux à 184 ng/mL) pour TVP/EP récente (1mois) sans complication notable. L'anticoagulation a été reprise à dose préventive à J1 par Innohep® jusqu'à l'ablation des broches (J20) puis reprise d'une anticoagulation curative par Lovenox® poursuivie par rivaroxaban à J27.
- Une patiente (PLC76) de 79 ans présentant un syndrome occlusif qui a posé l'indication d'une laparotomie exploratrice (suspicion bride digestive), retrouvant un hématome vieilli de la paroi du grêle de 1 cm associé à un hémopéritoine de faible abondance, sans lésion viscérale associée. Cette patiente était sous dabigatran pour FA avec un TP à 79%, un ratio du TCA à 1,12 et un Temps de Thrombine à 58 secondes (pas de dosage spécifique). L'anticoagulation curative a été reprise à J4 postopératoire par Lovenox® 0,4 2x/j avec un relais par coumadine à J25.
- une patiente (GAH50) sous rivaroxaban avec une plaie de la face dorsale du pouce et de l'index avec section tendineuse (TP 86% TCA Ratio=0,94, TQ Ratio=1,08, dosage non fait) dont l'intervention sous garrot et le postopératoire se sont déroulés sans complication particulière. La dernière prise de rivaroxaban 15mg remontait à 24h préopératoire et a ensuite été repris à J1 postopératoire.

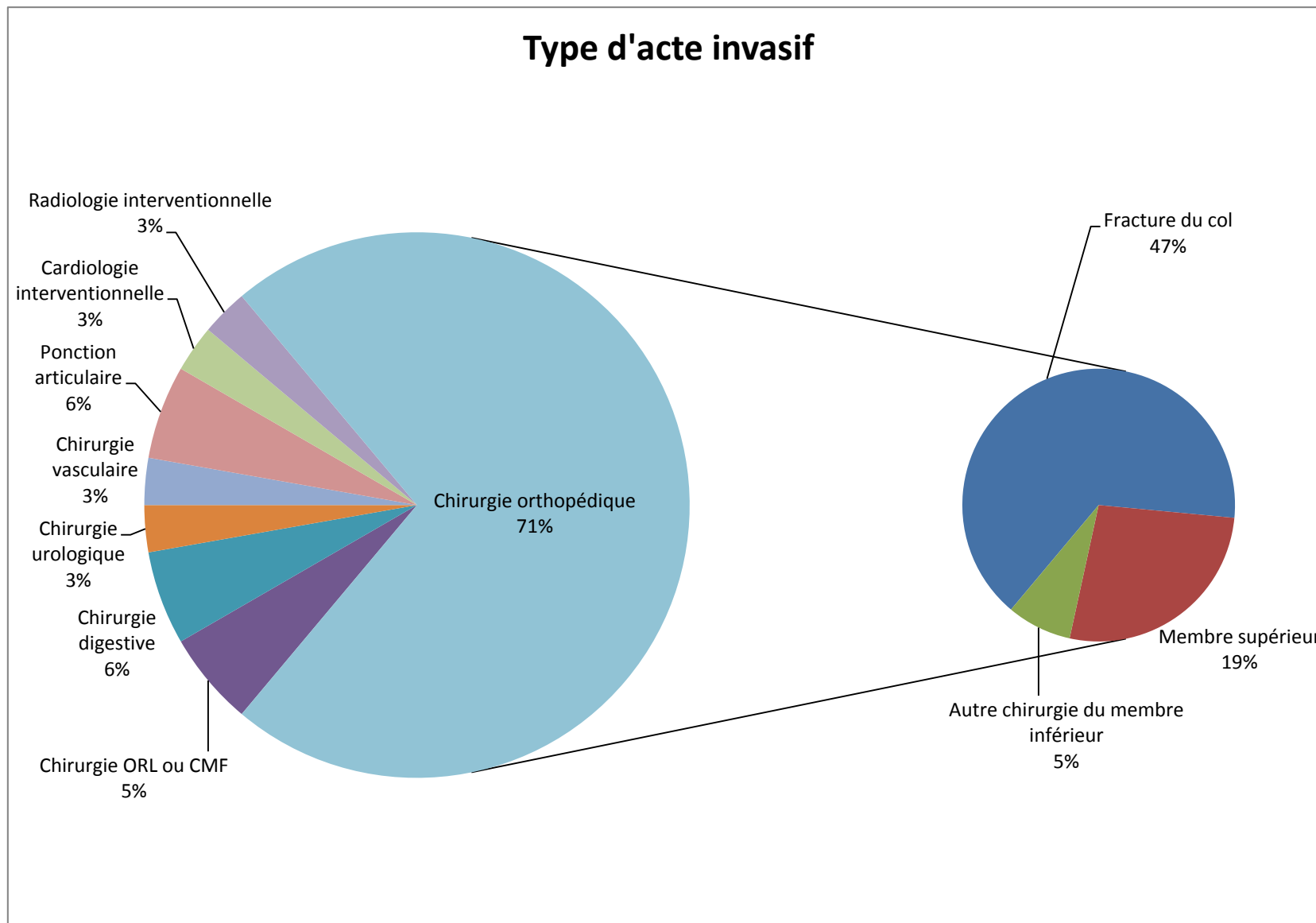
Tableau 2. Données démographiques du groupe Geste Invasif.

Caractéristiques	Groupe « Geste Invasifs »
Nombre de sujets, n	33
Score ASA*, n (%)	
ASA=1	0 (0%)
ASA=2	15 (45%)
ASA=3	17 (52%)
ASA=4	1 (3%)
ASA=5	0 (0%)
Type d'anesthésie, n (%)	
Anesthésie générale	24 (73%)
Anesthésie locale	1 (3%)
Anesthésie loco-régionale	8 (24%)
Sédation	1 (3%)
Retard de l'acte invasif, n (%)	28 (85%)
Délai d'attente**, heure, Médiane [Q1 ; Q3]	48 [24 ; 48]
Dernier dosage avant chirurgie, ng/ml	
Rivaroxaban, Médiane [Q1 ; Q3]	25 [20 ; 27]
Dabigatran, Médiane [Q1 ; Q3]	0 [0 ; 31]
Délai d'attente supplémentaire après l'atteinte du seuil de sécurité selon les propositions du GIHP, n (%)	
moins de 24h	18 (55%)
entre 24 et 48h supplémentaire	7 (21%)
supérieur à 48h	3 (9%)
Evènement hémorragique, n (%)	8 (24%)
Pendant chirurgie, n(%)	2 (6%)
Augmentation durée du geste	1 (3%)
Modification technique chirurgicale	1 (3%)
Augmentation des transfusions per opératoire	0 (0%)
Après chirurgie, n(%)	6 (18%)
Hématome de paroi	4 (12%)
Débit des drains augmentés	2 (6%)
Reprise chirurgicale d'hémostase	0 (0%)
Augmentation des transfusions post opératoire	2 (6%)
Délai évènement après chirurgie, jour, Moyenne ± ET	1,7 ± 2,7

* Score ASA (score de l'American Society of Anesthesiologists ou Physical status) : score permet de qualifier l'état clinique pré opératoire des patients. C'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale

** Délai d'attente : correspond au retard en raison du traitement par NACO (différence entre l'heure possible d'intervention si même patient sans NACO et l'heure réelle d'intervention)

Figure 4. Diagramme en secteurs du type d'actes invasifs



3.1.3 GROUPE HÉMORRAGIE

Dans le groupe hémorragie on retrouve une majorité d'hommes (58%) plus jeunes (76 ans de moyenne) avec le plus souvent du rivaroxaban (76% des sujets du groupe hémorragie versus 48% des sujets du groupe geste invasif ; $p < 0,05$) à des doses majoritairement pleines (62% des patients du groupe hémorragie à la dose de 20mg/j versus 63% à la dose de 15mg/j dans le groupe geste invasif). Ce phénomène se retrouve dans les taux de rivaroxaban qui sont plus élevés dans le groupe hémorragie que dans le groupe geste invasif (129ng/mL versus 30ng/mL ; $p = 0,011$ cf tableau 4). On notera en comparaison la survenue moindre d'hémorragies chez les patients sous dabigatran dans cet observatoire.

Il s'agit d'hémorragies définies comme « graves » par la HAS pour les accidents hémorragiques sous AVK (98% des patients du groupe cf tableau 3). Ces hémorragies sont majoritairement spontanées et 45% sont de quantité importante (perte d'hémoglobine ou transfusion). La localisation intracérébrale est fréquente représentant presque la moitié des inclusions (figure 5).

Parmi, ces hémorragies « graves », il y a des situations frontières entre l'hémorragie active et la nécessité d'un geste invasif urgent. C'est le cas par exemple des hématomes sous duraux traumatiques avec engagement cérébral qui nécessitent une craniectomie décompressive en urgence.

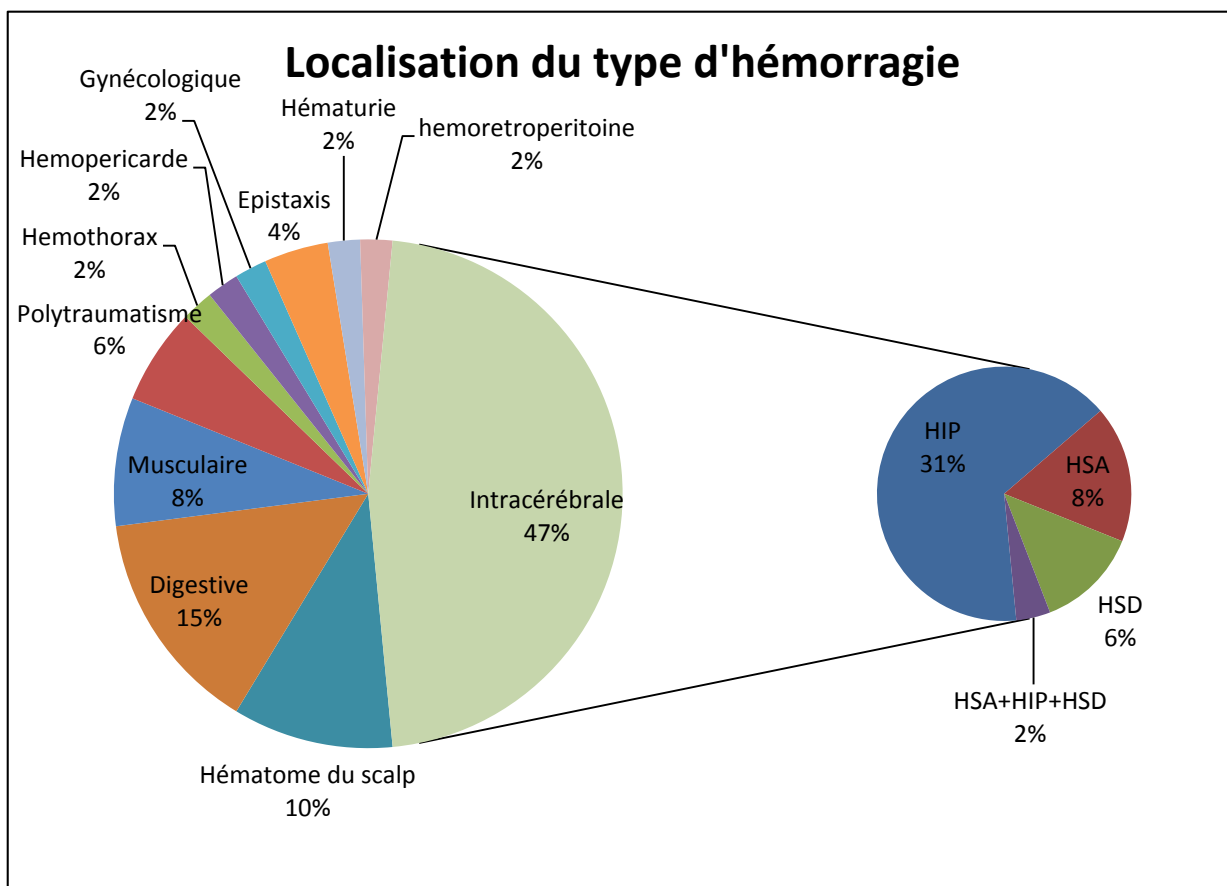
- Un autre exemple est celui de Mr ADP 49 : il s'agit d'un homme de 59 ans en surpoids (IMC=29 kg/m²) sous rivaroxaban 20mg 2x/j pour ACFA (CHADS à 2 devant une HTA et une insuffisance cardiaque avec défibrillateur automatique implantable pour cardiomyopathie hypertrophique) avec un score HAS BLED à la limite du haut risque hémorragique (HAS BLED = 3 devant l'HTA, l'antécédent d'INR labile sous AVK, la prise chronique d'alcool). Il bénéficie 3 semaines avant l'évènement d'une ablation de FA qui déclenche la formation d'un épanchement péricardique évoluant vers un hémopéricarde avec pré-tamponnade. Son bilan d'entrée est le suivant (TP 30%, TQ Ratio=2,08, TCA Ratio=1,50, rivaroxaban = 158 ng/mL). Le patient est transféré en urgence en chirurgie cardio-vasculaire. Devant la nécessité d'un drainage péricardique et l'activité anticoagulante efficace du rivaroxaban il est décidé d'utiliser un procoagulant avant le geste (Feiba® 40UI/kg). Il n'y a pas de complication et l'anticoagulation curative est reprise par héparine IVSE à J1 relayé par des AVK (Coumadine®) à J15.

Tableau 3. Données démographiques du groupe Hémorragie.

Caractéristiques	Groupe « Hémorragie »
Nombre de sujets, n	49
Type d'hémorragie, n (%)	
Spontanée	36 (73%)
Traumatique	13 (27%)
Gravité*, n (%)	48 (98%)
Hémorragie de quantité importante, n (%) Perte ≥ 2 g/L d'Hb ou transfusion CG	22 (45%)

*Gravité définie par HAS en 2008 pour accident sous AVK : si hémorragie extériorisée non contrôlable, si transfusion, si nécessité d'un geste hémodynamique urgent, si localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (intra cérébrale, intraoculaire, hémothorax...), si instabilité hémodynamique

Figure 5. Diagramme en secteurs de localisation du type d'hémorragie

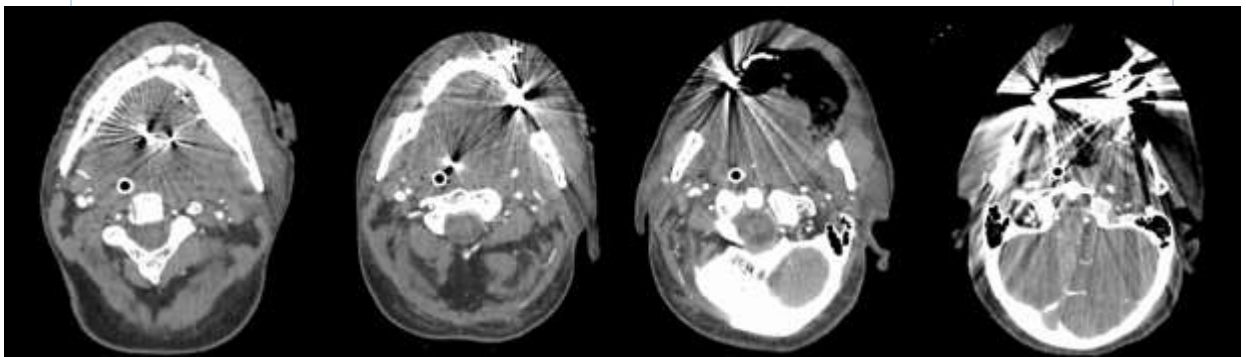


HIP = Hémorragie intra-parenchymateuse ; HSD = hématome sous dural ; HSA = hématome sous arachnoïdien

3.2 PRISE EN CHARGE : RESPECT DES PROPOSITIONS DU GIHP ?

Le tableau 4 rapporte la prise en charge de ces patients. Un tiers des patients seront transfusés. La dialyse reste anecdotique dans notre observatoire (4 patients de l'observatoire, tous ces patients étant sous dabigatran).

- Ce fut le cas de Mr PIJ43, un patient de 75 ans hospitalisé après tentative d'autolyse par traumatisme balistique sous mentonnier (coup de fusil) traité par dabigatran 110 mg 2X/j pour une ACFA emboligène. Il est transféré par le SAMU au déchocage. A l'entrée, le patient présente des signes de choc hémorragique (saignement actif sous mentonnier, hypotension réfractaire au remplissage mis en place par le SAMU, tachycardie, marbrures des membres inférieurs, Hb=7,9 g/dL). De plus il est en surdosage en dabigatran, manifestement volontaire (1943 ng/mL ; TP 6% ; TQ Ratio = 8,52 ; TCA Ratio = 4,51). Il bénéficiera dans les toutes premières heures de transfusion de culots globulaires (n=9), plaquettaires (n=8), de PFC (n=3), d'Exacyl®(3g), de fibrinogène (6g), de gluconate de Ca²⁺, et de procoagulants (Octaplex® 85 UI/kg au total en 2 injections), ce qui permettra d'amender partiellement ce saignement. Il est pris au bloc opératoire en urgence pour hémostase et mise en place d'une plaque mandibulaire. En postopératoire immédiat, devant le surdosage patent en dabigatran et l'insuffisance rénale fonctionnelle (clairance Cockroft estimée à 43mL/min) il est mis en place 1 séance d'exposition extra-rénale par hémodialyse intermittente de 6h (sans anticoagulation machine) pour passer ainsi à une concentration de dabigatran à 112 ng/mL, séance renouvelée 1 fois pour obtenir une concentration à 49 ng/mL. La suite de l'hospitalisation s'est déroulée sans complication majeure avec un relais par HBPM préventif à J4 puis curatif à J15.



TDM cervico-facial : artefacts d'imagerie (multiples plombs de fusils) et hématome sous mandibulaire

Les propositions du GIHP - en terme de délai avant geste invasif, d'appréciation de la concentration plasmatique du NACO par un dosage spécifique, et de l'utilisation ciblée de procoagulants - ont été globalement suivies (62% des patients), notamment dans le groupe geste invasif (79% des patients).

On notera que la proposition qui a fait le plus défaut dans le groupe hémorragie est la réalisation d'un dosage de la concentration plasmatique du NACO (ou son approche par un temps de thrombine pour le dabigatran ou un anti-Xa pour le rivaroxaban) restant cependant majoritaire (61% des patients du groupe hémorragie versus 91% du groupe geste invasif ; $p=0,003$).

Tableau 4. Prise en charge des patients du registre Toulousain.

Caractéristiques	Total	Groupe « Hémorragie »	Groupe « Geste Invasif »	p
	n=82 (100%)	n=49 (60%)	n=33 (40%)	
Dosage NACO, n(%)	50 (61%)	30 (61%)	20 (61%)	0,955
Rivaroxaban, n(%)	35 (43%)	24 (49%)	11 (33%)	
Valeur*, ng/mL, Médiane [Q1 ; Q3]	98 [46 ; 176]	129 [75 ; 195]	30 [25 ; 85]	0,011
Dabigatran, n(%)	15 (18%)	6 (12%)	9 (27%)	
Valeur*, ng/mL, Médiane [Q1 ; Q3]	130 [94 ; 277]	149 [119 ; 331]	90 [31 ; 171]	0,201
Transfusion, n(%)	23 (28%)	17 (35%)	6 (18%)	0,103
Culots globulaires, n(%)	22 (27%)	16 (33%)	6 (18%)	
Plasmas frais congelés, n(%)	6 (7%)	5 (10%)	1 (3%)	
Culots plaquettaires, n(%)	5 (6%)	4 (8%)	1 (3%)	
Fibrinogène, n(%)	3 (4%)	3 (6%)	0 (0%)	
Dialyse, n (%)	4 (5%)	2 (4%)	2 (6%)	0,683
Procoagulants, n (%)	23 (28%)	22 (45%)	1 (3%)	<0,001
Feiba®, n (%)	14 (17%)	14 (29%)	0 (0%)	
UI/kg Médiane [Q1 ; Q3]	40 [38 ; 46]	40 [38 ; 46]	[;]	
Octaplex®, n (%)	14 (17%)	13 (27%)	1 (3%)	
UI/kg Médiane [Q1 ; Q3]	46 [36 ; 86]	45 [33 ; 86]	50 [50 ; 50]	
Respect des propositions du GIHP**, n(%)	51 (62%)	25 (51%)	26 (79%)	0,076
Proposition de délai # (geste invasif)			28 (85%)	
Proposition de dosage spécifique ##	60 (73%)	30 (61%)	30 (91%)	0,003
Proposition d'utilisation de procoagulants si nécessaire ###	66 (80%)	35 (71%)	31 (94%)	
Nécessaire et fait	19	19	0	
Non nécessaire et non fait	48	16	32	
Non-respect des propositions d'utilisation des procoagulants	9 (11%)	7 (9%)	2 (2%)	0,148
Nécessaire et non fait	6	6	0	
Fait et non nécessaire	2	1	1	

* La valeur du dosage du NACO en ng/mL correspond à la valeur du 1er bilan fait dans l'hospitalisation.

** Respect des propositions du GIHP : critère combiné (proposition de délai si geste invasif, proposition de dosage spécifique, proposition de procoagulants dans certaine situation si nécessaire)

Proposition de délai : dans le groupe geste invasif, retarder l'intervention si possible

Proposition de dosage : si concentration NACO évaluée par dosage spécifique voir approchée par TT ou AntiXa

Proposition d'utilisation de procoagulants : si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait

3.2.1 DOSAGE SPECIFIQUE

Ainsi, la plupart des patients vont bénéficier d'un dosage spécifique du NACO (61%). Le dosage le plus représenté est le dosage du rivaroxaban s'expliquant par la majorité de patients sous rivaroxaban dans cet observatoire.

Comme nous l'avons vu plus haut le taux apparaît significativement plus haut dans le groupe hémorragie (tableau 4). En valeur brute, le taux du dabigatran (médiane à 130 ng/mL [94 ; 277]) chez les patients de l'observatoire est plus élevé que celui du rivaroxaban (médiane à 98 ng/mL [46 ; 176]) mais cette différence n'est pas significative ($p=0,27$).

3.2.1.1 ETUDE DE LA CONCORDANCE DES DOSAGES BIOLOGIQUES

Après extraction des résultats des mesures effectués au laboratoire depuis 2012 (annexe 3), on retrouve une différence ici significative ($p<0,01$) entre les taux de rivaroxaban ($n=93$; moyenne à 103 ng/mL \pm 112) et de dabigatran ($n=120$; moyenne à 217 ng/mL \pm 354).

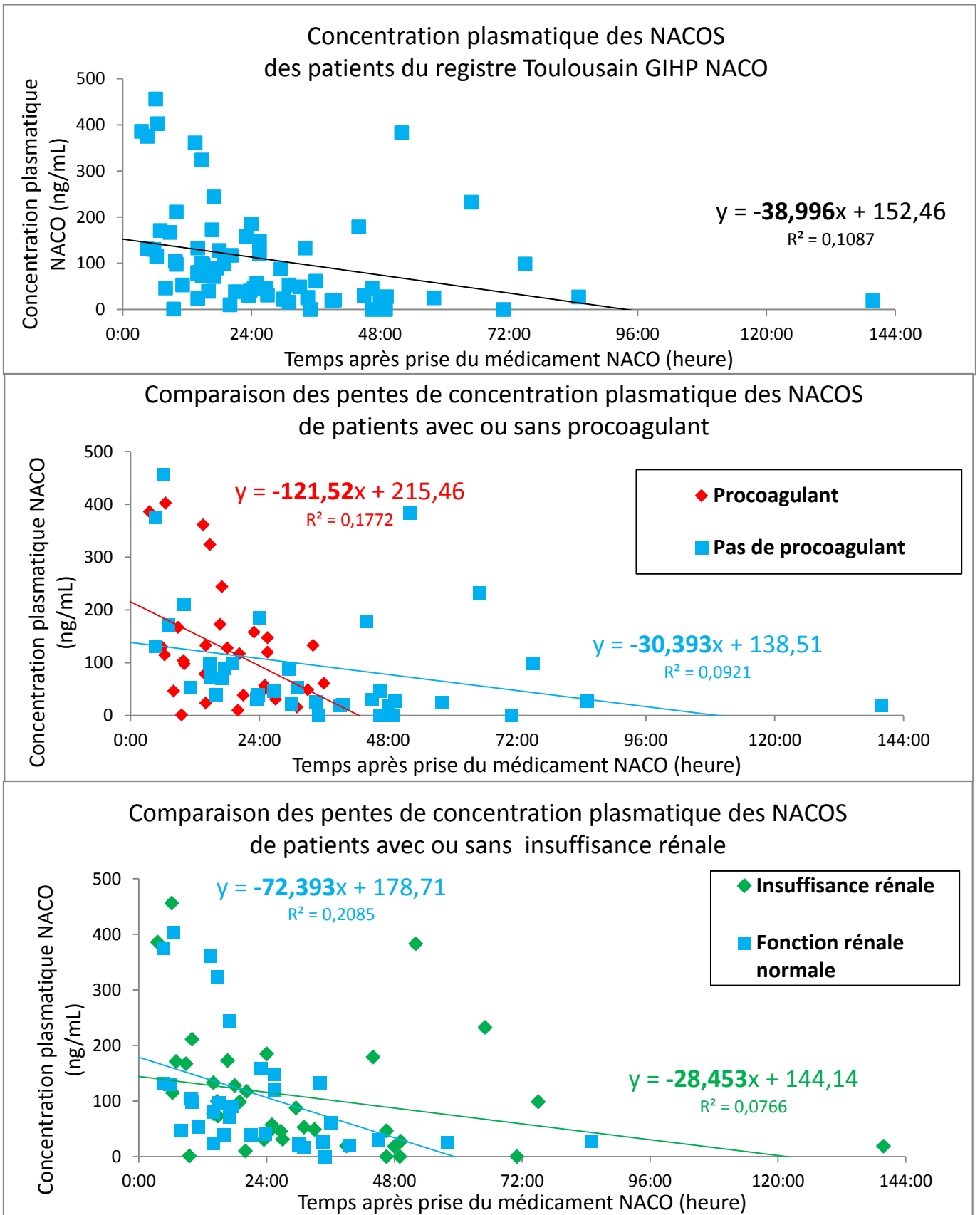
On notera l'intérêt du dosage spécifique dans ces situations : en effet il n'existe qu'une faible corrélation entre les bilans d'hémostase de routine (TP, TCA) et le taux de médicament (annexe 4).

3.2.1.2 CINETIQUE D'ELIMINATION

Parmi les concentrations plasmatiques obtenues chez les patients du registre, seulement 15% sont inférieures à 30 ng/mL 24h après la prise du médicament, alors que près de 70 % le sont à 48h.

On notera sur la figure 6 que la pente des concentrations plasmatiques au cours du temps écoulé depuis la dernière prise du NACO est plus abrupte (diminution de 121 ng/mL par 24h) chez les patients qui ont reçu un médicament procoagulants. Comme attendu nous notons une élimination plus lente du médicament (diminution de 28 ng/mL par 24h) chez les patients insuffisants rénaux, par comparaison à ceux dont la fonction rénale était normale (clairance créatinine > 60 mL/min). Ce résultat a été confirmé par une analyse de sensibilité sur une population plus restreinte en comparant les patients avec procoagulants seulement s'ils sont insuffisants rénaux aux patients sans procoagulant seulement s'ils ont une fonction rénale normale (hypothèse la plus défavorable pour l'action des procoagulants : annexe 5).

Figure 6. Comparaison des pentes de concentration plasmatique des NACOS des patients du registre Toulousain. n=71 dosages



3.2.1.3 EVALUATION D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE DOSAGE DU DABIGATRAN STA® - ECAII (DIAGNOSTICA STAGO®)

Le taux de dabigatran a pu être mesuré pour 64 plasmas de patients du CHU de Toulouse : 43 hommes (67%) et 21 femmes (33%), avec une moyenne d'âge à 77 ans ($\pm 9,7$).

53 plasmas ont pu être retenus pour l'analyse (exclusion de patients hors domaine de mesure du réactif STA® - ECA II) avec des concentrations de dabigatran qui s'étendent de 0 à 460 ng/mL (moyenne à 121 ± 106 ng/mL).

L'analyse de la droite de régression linéaire retrouve une corrélation quasi parfaite entre les 2 réactifs ($R^2=0,99$). Néanmoins, si l'on s'intéresse aux concentrations faibles (inférieures à 50 ng/mL) la corrélation est moins évidente ($R^2=0,89$), la mesure du dabigatran avec le réactif Hemoclot Thrombin Inhibitor étant hors linéarité (figure 7).

Le diagramme des différences représenté en figure 8 montre une répartition hétérogène autour de l'axe des abscisses tout au long de la gamme de concentration dans les limites de suivi prédéfinies.

L'étude de stabilité a pu être faite sur 8 patients (dont le dosage avait été effectué auparavant sur plasma frais avant congélation) et retrouve une stabilité médiane acceptable de + 2,87% [-6,4% ; +6,8%] (cette déviation médiane positive étant aléatoire et non systématique).

Nous retrouvons une corrélation mauvaise des temps de coagulation classiques avec les dosages spécifiques des NACOS (annexe 6).

Figure 7. Comparaison de dosages du dabigatran (Hemoclot Thrombin Inhibitor HYPHEN® Biomed versus STA®-ECAII Diagnostica STAGO®)

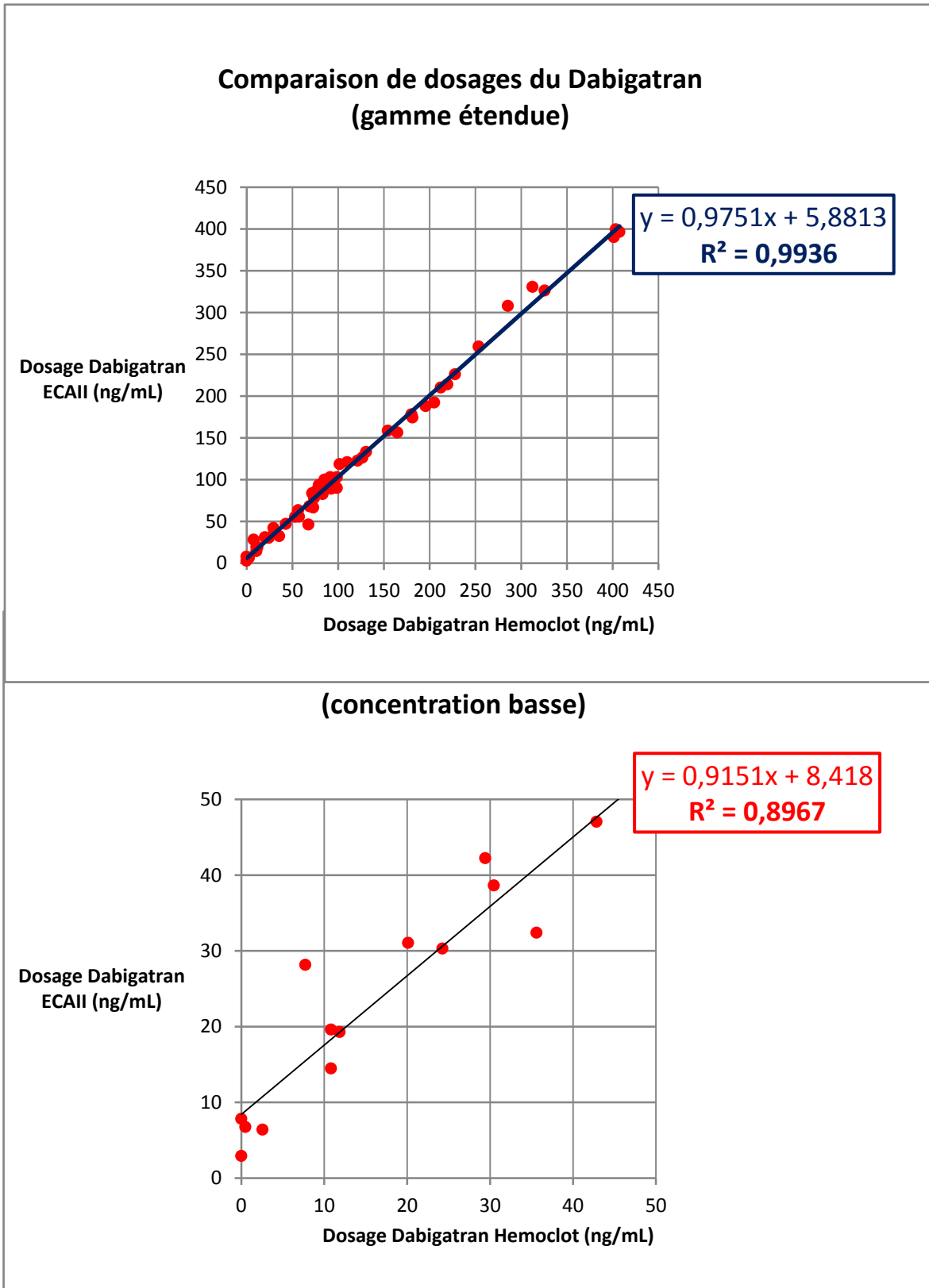
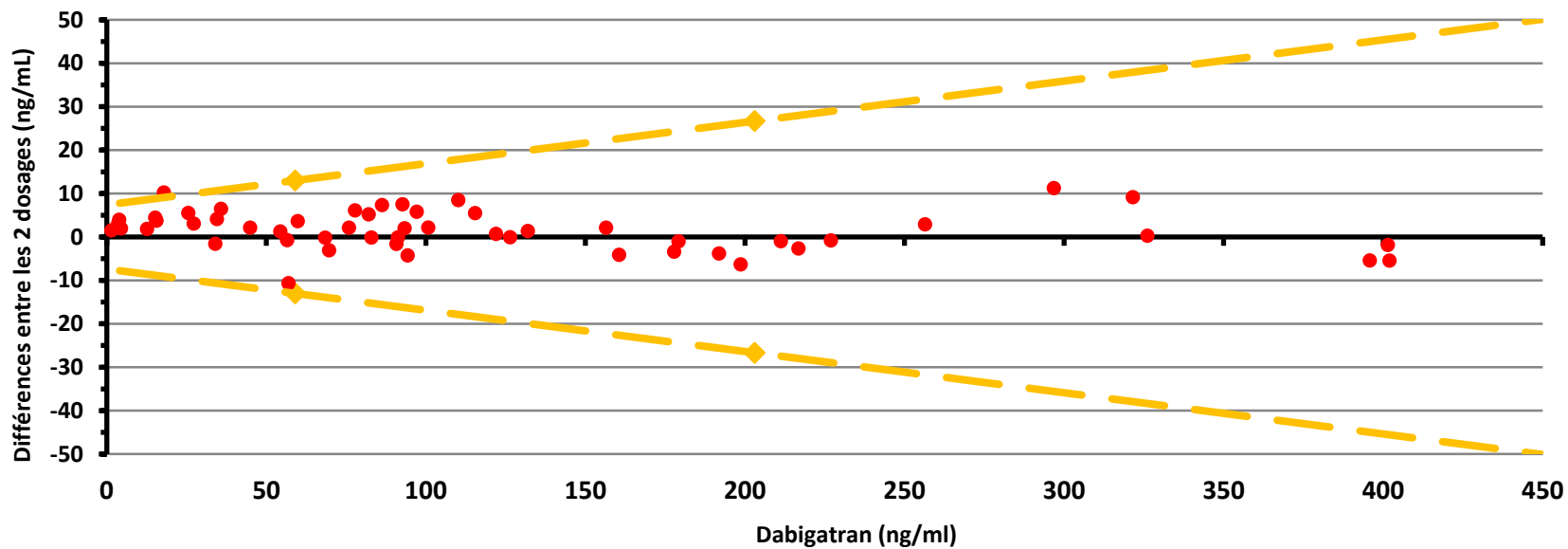


Figure 8. Comparaison de dosages du dabigatran (Hemoclot Thrombin Inhibitor HYPHEN®Biomed versus STA®-ECAII Diagnostica STAGO

Diagramme des différences (dosage Hemoclot vs ECAII)



	Valeur (ng/mL)	%	ET (ng/mL)	Limites de suivi (=4,24 *ET)	
CV ECAII	59	5,2	3,068	13,01	-13,01
CV ECAII	203	3,1	6,293	26,68	-26,68
CV Hemoclot	120	5,3	6,36	26,97	-26,97

3.2.2 DELAI

Chez les patients inclus pour la nécessité d'un geste invasif urgent, la proposition du GIHP de décaler l'intervention (en fonction du taux) a été respectée majoritairement (tableau 4). Seul 5 patients ont eu un geste quasi immédiat en raison de l'urgence. Ce délai avant intervention (en moyenne 48h) a permis d'obtenir des dosages quasi nul du NACO (rivaroxaban 25 ng/mL [20 ; 27] et dabigatran 0 ng/mL [0 ; 31]). Ainsi, environ 1/3 des patients ont pu bénéficier d'une anesthésie locorégionale (contre indiquée si anticoagulation curative).

Cependant, malgré un taux ayant atteint le seuil de sécurité (≤ 30 ng/ml) selon les propositions du GIHP, un délai supplémentaire de plus de 24h avant intervention a été observé chez 30% des patients. Les équipes médico-chirurgicales appliquant probablement ici un principe de précaution supplémentaire potentiellement non nécessaire.

- Ce fut le cas pour Mme LAE51 88 ans, hospitalisée pour une fracture sous trochantérienne sous rivaroxaban 15mg/j pour ACFA (CHADS 4). Le traitement anticoagulant est stoppé et à 24h, le taux est à 25ng/mL. Néanmoins, devant une indication préférentielle de rachianesthésie, cette intervention a été décalée de 72h supplémentaires. L'intervention se déroule avec 4 jours de retard sans complications. L'anticoagulation curative est reprise à J1 post opératoire par HBPM (Lovenox® 0,5 2x/j) puis relais rivaroxaban à J15.



3.2.3 MEDICAMENTS PROCOAGULANTS

Les procoagulants (administrés chez 28% des patients) ont été majoritairement utilisés dans le groupe hémorragie (22 patients contre 1 seul patient dans le groupe geste invasif ; $p=0,001$ cf tableau 4) et essentiellement chez les patients avec une hémorragie intracérébrale ($n=13$). On note une répartition homogène dans le choix du procoagulant. Le Feiba® a été prescrit à 40 UI/kg [38 ; 46] et l'Octaplex® à 46 UI/kg [36 ; 86], différence non significative ($p=0,624$). Le Feiba® a été préférentiellement prescrit pour les patients sous rivaroxaban (11 patients soit 79% des prescriptions de Feiba®) versus dabigatran (3 patients soit 21% des prescriptions de Feiba®). On notera cependant que 6 patients n'ont pas reçu de procoagulant alors que cela pouvaient être jugé nécessaire selon les propositions du GIHP. Il s'agit pour la plupart de ces patients d'une hémorragie dans un organe critique, en l'occurrence intra cérébrale et plus particulièrement intra-parenchymateuse mais dont le pronostic vital ou fonctionnel est discutable (hémorragie de taille minime type pétéchie).

15 des 23 patients ayant bénéficié de procoagulants ont eu un arrêt du saignement actif soit dans 65% des cas (9 patients ont un arrêt partiel et 6 un arrêt total).

- On notera l'exemple de Mme VEH38, 88 ans sous rivaroxaban (20mg 1x/j) pour ACFA emboligène (CHADS à 4), rentrée aux urgences pour un déficit brutal hémicorps gauche causée par un hématome spontané capsulo-thalamique droit fusant vers le mésencéphale avec effraction ventriculaire. Le bilan d'entrée retrouve un dosage du rivaroxaban à 147 ng/mL (TP 57% ; TCA Ratio = 1,17 ; TQ Ratio = 1,36). Devant cette hémorragie dans un organe critique il est décidé d'utiliser un procoagulant (Feiba® 45 UI/kg en 1 dose). L'état clinique de la patiente reste stable et le scanner de contrôle à J3 montre un hématome stable non évolutif. Un mois plus tard, il y a une nette résorption de l'hématome au scanner, la patiente étant toujours en rééducation sous HBPM préventif.
- Une situation plus compliquée fut le cas de Mr RAA31, 79 ans sous rivaroxaban (15mg 1x/j) pour ACFA (CHADS₂ à 1 et CHA₂DS₂-VASc à 2) hospitalisé pour un hématome sous dural post traumatique (chute de son escabeau). Il présente un déficit de l'hémicorps droit et une confusion (score de Glasgow à 14). Le rivaroxaban est dosé à 77 ng/mL et il reçoit du Feiba® (45 UI/kg en 1 fois) puis est placé en observation dans le service de neurochirurgie. A 48h, malgré l'absence de rivaroxaban plasmatique (anti-Xa <0,1), la situation se dégrade avec majoration de l'effet de masse et engagement sous-falcique. L'hématome est évacué au bloc opératoire en urgence (utilisation locale de Tachosil®, une éponge hémostatique composée de fibrinogène, thrombine, et collagène). Le post opératoire est simple et l'indication de l'anticoagulation curative est levée.

3.3 DEVENIR ET EVENEMENTS

Les patients de ce registre ont été hospitalisés pour une durée plutôt longue avec une médiane de 9 jours (tableau 5). Environ 1/3 des patients ont perdu plus de 2g/dL d'hémoglobine quel que soit le bras d'inclusion. Cela signe la complexité de ces situations et de leur prise en charge. Cet épisode va changer significativement l'indication initiale d'une anticoagulation curative par NACO, d'autant plus si le patient est hospitalisé pour un évènement hémorragique (65% de changement versus 36% dans le groupe geste invasif ; $p < 0,001$). En effet, environ 1/3 de ces patients bénéficieront d'un relais pour un AVK qui permet une surveillance biologique régulière, 1/3 auront toujours une anticoagulation préventive à J30 (type HBPM), et 1/3 n'auront plus d'anticoagulation (partagé entre une anti-agrégation plaquettaire et l'absence totale de traitement à visée hémostatique). Pour remarque, nous observons peu de diminution de la posologie initiale du NACO, celle-ci étant déjà majoritairement réduite chez ces patients âgés (tableau 1).

Sur les 10 décès du registre Toulousain, 9 sont dans le bras « Hémorragie ». La médiane de survenue de ces décès est très précoce au décours de l'hospitalisation (3^{ème} jour [0 ; 7]). En effet, il s'agit la plupart du temps de décès d'origine neurologique pour des patients avec une hémorragie intra cérébrale majeure au-delà de toute possibilité d'intervention médico-chirurgicale.

- Ce fut le cas de Mr DUH27, 74 ans également sous rivaroxaban (15 mg/j) pour ACFA (CHADS à 4), hospitalisé pour un hématome spontané majeur (fronto pariétal droit profond avec compression ventriculaire et engagement sous falcique) qui bénéficiera en sauvetage de Feiba® (35 UI/kg). Le TDM de contrôle à 6h montre une aggravation de l'hémorragie, hors indication chirurgicale. L'orientation thérapeutique palliative aboutira au décès du patient à J5.



Comme nous l'avons vu, les propositions du GIHP ont été majoritairement appliquées. Lorsque ces propositions sont appliquées, le risque de survenue de complications globales (hémorragique, cardiovasculaire ou thromboembolique) à 30 jours est modéré (39%), avec également une tendance à la diminution par rapport aux patients qui ont eu une prise en charge différente de ces propositions (50%) soit une réduction du risque absolu de -11% (IC à 95 % [-35% ; 13%] ; $p=0,37$). Il faut donc prendre en charge 9 patients (Nombre de sujet Nécessaire de Traiter : NNT) en suivant ces propositions pour éviter 1 évènement (cardiovasculaire, thromboembolique ou hémorragique).

Tableau 5. Devenir des patients du registre Toulousain.

Caractéristiques	Total n=82 (100%)	Groupe « Hémorragie » n=49 (60%)	Groupe « Geste Invasif » n=33 (40%)	p
Durée d'hospitalisation, jour, Médiane [Q1 ; Q3]	9 [4 ; 15]	8 [3 ; 15]	10 [7 ; 14]	0,098
Perte Hémoglobine ≥ 2g/dL	29 (35%)	18 (37%)	11 (33%)	0,368
Evènements cardiovasculaires, n (%)	9 (11%)	6 (12%)	3 (9%)	0,654
AVC	5 (6%)	4 (8%)	1 (3%)	
SCA	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
EP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
TVP	3 (4%)	2 (4%)	1 (3%)	
OAP	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	
Choc cardiogénique	2 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	
Délai de survenue de l'évènement, jour, Médiane [Q1 ; Q3]	9 [8 ; 11]	10 [8 ; 12]	9 [7 ; 10]	0,516
Décès, n(%)	10 (12%)	9 (18%)	1 (3%)	0,037
Cardiologique	2 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	
Hémorragique	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	
Neurologique	5 (6%)	5 (10%)	0 (0%)	
Septique	2 (2%)	1 (2%)	1 (3%)	
Délai de survenue du décès, jour, Médiane [Q1 ; Q3]	3 [0 ; 7]	2 [0 ; 5]	22 [22 ; 22]	0,112
Changement NACO (J30)	44 (54%)	32 (65%)	12 (36%)	<0,001
> Anticoagulation				
Curative	23 (52%)	15 (47%)	8 (67%)	
AVK	14 (32%)	10 (31%)	4 (33%)	
Dabigatran	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	
Rivaroxaban	1 (2%)	0 (0%)	1 (8%)	
Apixaban	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Héparine standard	3 (7%)	2 (6%)	1 (8%)	
HBPM	4 (9%)	2 (6%)	2 (17%)	
Préventive	11 (25%)	7 (22%)	4 (33%)	
Héparine standard	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	
HBPM	9 (20%)	6 (19%)	3 (25%)	
Fondaparinux	1 (2%)	0 (0%)	1 (8%)	
> Anti-agrégation plaquettaire	5 (11%)	5 (16%)	0 (0%)	
> Aucun traitement à J30	5 (11%)	5 (16%)	0 (0%)	

3.3.1 COMPLICATION HÉMORRAGIQUE DANS LE GROUPE GESTE INVASIF : BÉNÉFICE DES PROPOSITIONS DU GIHP ?

Les patients présentant un évènement hémorragique dans le groupe geste invasif (8 patients) sont pour la moitié sous dabigatran et pour l'autre moitié sous rivaroxaban, aucun sous apixaban.

Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle il y a moins de complications hémorragiques dans le groupe geste invasif en respectant les propositions du GIHP (de délai, de dosage et d'utilisation de procoagulant si nécessaire), nous avons effectué une analyse de survie basée sur modèle de Cox qui retrouve un effet protecteur mais non significatif (HR=0,52 [0,03 ; 8,00] ; p= 0,62).

La majorité des patients qui présenteront un évènement hémorragique au décours du geste invasif sont des patients bénéficiant pour 75% d'une chirurgie du membre inférieur et ayant pour 88% un score HAS-BLED élevé (tableau 6). En analyse multivariée, nous retrouvons ces éléments comme facteurs de risque indépendants (RRa=38,0 ; p=0,04 et RRa=36,7 ; p=0,03 respectivement pour la chirurgie du membre inférieur, et pour le score HAS-BLED>3 cf figure 9). Le respect des propositions du GIHP a une tendance à un effet protecteur indépendant mais non significatif (RRa=0,06 [0,0 ; 1,6] ; p=0,1).

- Mr ROE54 87 ans fait partie de ces patients. Il a été hospitalisé pour insuffisance rénale aiguë obstructive imposant en urgence la pose de sonde de néphrostomie pour dérivation. En effet, il a présenté une rétention aiguë d'urine du fait d'un caillotage intra-vésical sur une hématurie macroscopique faisant découvrir une néoplasie envahissant le trigone vésical. Ce patient était sous dabigatran, dont l'indication est une ACFA emboligène (AVC en 2013), en surdosage avéré en raison d'une diminution sévère de la fonction rénale (853 $\mu\text{mol/L}$ de créatinine soit clairance de Cockcroft à 6mL/min). En effet le 1^{er} dosage spécifique effectué 2 jours après la dernière prise retrouve une concentration plasmatique à 383 ng/mL. Dans les 48h suivante, le patient a été dialysé, diminuant la concentration plasmatique à 98 ng/mL de dabigatran avant chirurgie. Le relais par une anticoagulation curative a été hâtif en post-opératoire (à J1 par héparine à la seringue électrique puis à J7 par Lovenox 0,7 2x/j). Le patient a présenté des complications hémorragiques précoces (hématome de paroi et transfusion de 2 culots globulaires) mais également tardive (hématome du psoas diagnostiqué à J10).

Il n'y pas de différence significative en terme d'évènement hémorragique en ce qui concerne la concentration plasmatique du NACO avant le geste invasif. On retrouve néanmoins des taux sensiblement plus haut chez les patients présentant une complication hémorragique (26 ng/mL versus 20 ng/mL ; p=0,23). L'analyse des courbes ROC va dans le même sens ne retrouvant pas de seuil hémostatique prédictif de saignement lors d'un geste invasif (figure 10). Ainsi, un dosage supérieur à 30 ng/mL prédit de façon non significative une hémorragie avec une sensibilité de 37 % et une spécificité de 83 % (p=0,51). Pour remarque, les tests d'hémostase classique (TCA, TQ) ne font pas mieux.

Tableau 6. Évènement hémorragique* dans le groupe geste invasif et variables associées.

Caractéristiques	Évènement Hémorragique*	Pas d'évènement Hémorragique	Mesure de l'association (Univarié)			Mesure de l'association (Multivarié)		
			RR	IC à 95 %	p	RR	IC à 95 %	p
Nombre de sujets dans le groupe "geste invasif", n (%)	8 (24%)	25 (76%)						
Utilisation des procoagulants, n (%)	1 (13%)	0 (0%)						
Respect des propositions du GIHP#, n(%)	6 (75%)	20 (80%)	0,8	[0,1 ; 4,9]	0,76	0,06	[0,0 ; 1,6]	0,10
Sexe (femme), n (%)	6 (75%)	18 (72%)	1,2	[0,2 ; 7,2]	0,87			
Score HAS-BLED###, Médiane [Q1;Q3]	3 [3 ; 4]	2 [2 ; 3]	2,0	[1,0 ; 4,1]	0,06			
Haut risque hémorragique (Score HAS-BLED> 3), n (%)	7 (88%)	10 (40%)	10,5	[1,1 ; 98,9]	0,04	36,72	[1,3 ; 1001,4]	0,03
Indice de Masse Corporelle élevé (>30 kg/m²)	3 (38%)	11 (44%)	1,0	[0,1 ; 11,8]	0,97			
Durée d'hospitalisation, Médiane [Q1;Q3]	11 [10 ; 16]	9 [7 ; 13]	1,0	[0,9 ; 1,1]	0,79			
Hospitalisation > à 8 jours, n (%)	6 (75%)	15 (60%)	2,0	[0,3 ; 12,0]	0,45			
Syndrome inflammatoire, n (%)	6 (75%)	17 (68%)	1,4	[0,2 ; 8,6]	0,71			
Bilan d'hémostase perturbé (TQ ou TCA ratio > 1,20), n (%)	5 (63%)	10 (40%)	2,5	[0,5 ; 12,9]	0,27	4,38	[0,4 ; 53,7]	0,25
Taux de Plaquettes bas (< 100 G/dL), n(%)	1 (13%)	1 (4%)	3,3	[0,2 ; 59,6]	0,42			
Concentration plasmatique** du NACO, ng/mL Médiane [Q1 ; Q3]	26 [1 ; 47]	20 [14 ; 26]	1,0	[1,0 ; 1,0]	0,23			
Dabigatran	0 [0 ; 25]	0 [0 ; 31]						
Rivaroxaban	28 [27 ; 69]	20 [19 ; 26]						
Chirurgie du membre inférieur, n(%)	6 (75%)	13 (52%)	2,8	[0,5 ; 16,5]	0,26	38,00	[1,2 ; 1168,7]	0,04
Score ASA###, Médiane [Q1;Q3]	3 [3 ; 3]	2 [2 ; 0]	2,1	[0,5 ; 9,4]	0,31	2,06	[0,2 ; 17,5]	0,51
ASA élevé ≥3, n(%)	6 (75%)	12 (48%)	3,3	[0,5 ; 19,3]	0,20			

* Évènement hémorragique est un critère combiné de ces événements: saignement anormal per ou post-opératoire, évènement hémorragique dans un autre site, décès d'origine hémorragique.

Le respect des propositions du GIHP est un critère combiné : proposition de délai en retardant l'intervention si possible, proposition de dosage spécifique (voir approchée par TT ou AntiXa), proposition de procoagulants dans certaine situation (si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait).

Le score HAS-BLED est une combinaison des variables : âge, médicaments favorisant le saignement (aspirine, héparine...), antécédent d'hémorragie, INR labile sous AVK, HTA, antécédent d'AVC, éthylisme, dysfonction rénale ou hépatique

Le score ASA (classé de 1 à 5) exprime l'état de santé pré-opératoire d'un patient (atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique) : c'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale. ** Valeur du dosage spécifique du NACO : dernier bilan avant chirurgie

Figure 9. Représentation graphique (*Forest plot*) des variables associées aux évènements hémorragiques dans le groupe geste invasif

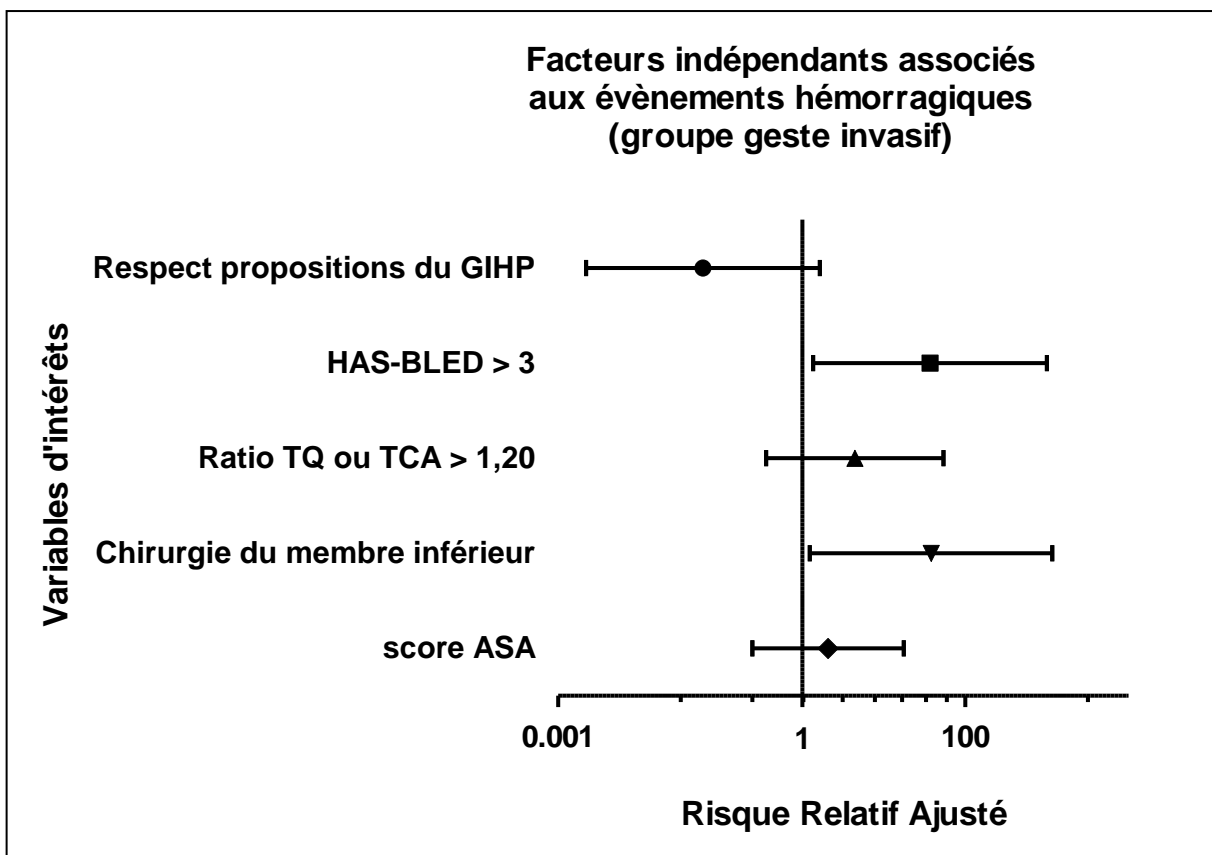
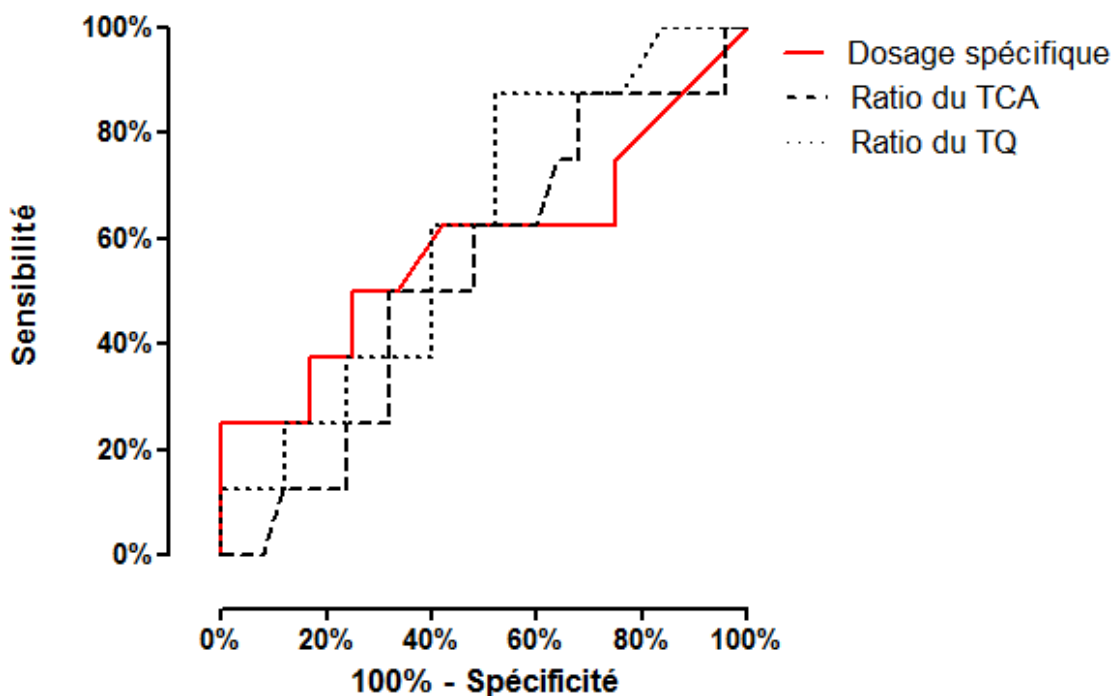


Figure 10. Analyse par courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de la prédiction d'évènement hémorragique lors de geste invasif par les dosages biologiques. Dosage spécifique NACO (n=20) ; Ratio du TCA (n=33) ; Ratio du TQ (n=33)

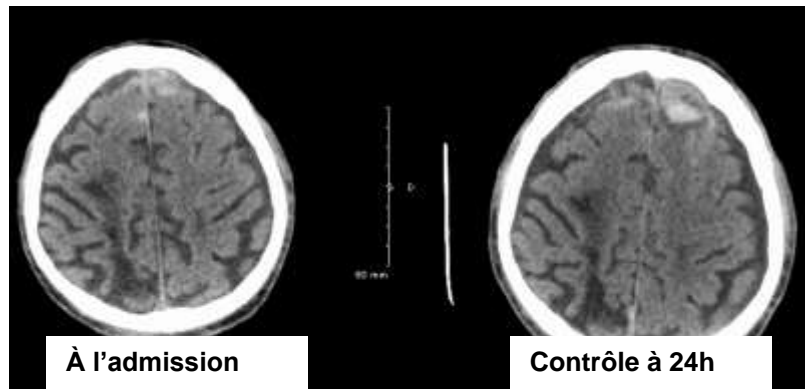


3.3.2 COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUE : BÉNÉFICE DES PROCOAGULANTS ?

Dans le groupe hémorragie, nous avons étudié le rôle des procoagulants dont le rôle potentiel est curatif en diminuant les complications hémorragiques. Pour cette analyse nous avons exclu les patients hors recours thérapeutique (hémorragie cérébrale majeure par exemple) le traitement s'orientant vers une prise en charge palliative et dont le décès survient dans les 1^{ers} jours d'hospitalisation.

Ces complications hémorragiques représentent environ la moitié de ces patients (tableau 7). Elles surviennent dans un délai court (au décours du 1^{er} jour d'hospitalisation) et l'utilisation des procoagulants pourrait limiter leur survenue (cf analyse de survie en figure 12). En effet, le saignement s'est arrêté (partiellement ou totalement) dans plus de la moitié des cas après leur injection.

- C'est l'exemple de Mr FOA68, 59 ans hospitalisé pour traumatisme crânien avec hématome intraparenchymateux frontal (Glasgow 15) sous rivaroxaban 20mg avec une concentration plasmatique à 97 ng/mL pour ACFA ainsi qu'un anti-agrégant plaquettaire (Kardegic®). Après injection de Feiba® (40 U/kg) il y a une stabilisation de l'hématome sans dégradation neurologique. Le patient sors d'hospitalisation après 48h sous aspirine seulement.



Les procoagulants diminuent le risque de « complications hémorragiques » significativement en analyse univariée (RR=0,2 [0,1 ; 0,9] ; p=0,03) et nous retrouvons une tendance après ajustement (RRa=0,26 [0,1 ; 1,1] ; p=0,064) : figure 11.

Par ailleurs, les propositions du GIHP (de dosage spécifique et d'utilisation de procoagulants si nécessaire) sont également un facteur protecteur non significatif (tendance en univarié).

Il n'apparaît pas dans cette analyse de facteur de risque significatif. Néanmoins, on notera une augmentation des complications hémorragiques chez les patients avec un score HAS-BLED élevé, de sexe féminin, obèse (IMC > 30 kg/m²), et ayant un bilan d'hémostase perturbé notamment en présence d'un surdosage avéré (RR=3,3 [0,3 ; 42,2] ; p=0,35).

Tableau 7. Évènement « complication hémorragique »* dans le groupe hémorragie** et variables associées.

Caractéristiques	Évènement "complication hémorragique"*	Pas de complication hémorragique	Mesure de l'association (Univarié)			Mesure de l'association (Multivarié)		
			RR	IC à 95 %	p	RR	IC à 95 %	p
Nombre de sujets dans le groupe "hémorragie"**, n (%)	20 (48%)	22 (52%)						
Utilisation des procoagulants, n (%)	6 (30%)	14 (64%)	0,2	[0,1 ; 0,9]	0,03	0,26	[0,1 ; 1,1]	0,07
Respect des propositions du GIHP [#] , n(%)	11 (55%)	14 (64%)	0,7	[0,2 ; 2,4]	0,57			
Sexe (femme), n (%)	10 (50%)	6 (27%)	2,7	[0,7 ; 9,6]	0,13	2,61	[0,6 ; 11,3]	0,20
Score HAS-BLED ^{###} , Médiane [Q1;Q3]	3 [2 ; 3]	3 [2 ; 3]	0,8	[0,5 ; 1,4]	0,53			
Haut risque hémorragique (Score HAS-BLED > 3), n (%)	5 (25%)	4 (18%)	1,5	[0,3 ; 6,6]	0,59	1,35	[0,2 ; 7,9]	0,74
Indice de Masse Corporelle élevé (>30 kg/m ²)	13 (65%)	7 (32%)	2,1	[0,4 ; 10,3]	0,36			
Durée d'hospitalisation, Médiane [Q1;Q3]	9 [5 ; 15]	12 [3 ; 18]	1,0	[0,9 ; 1,0]	0,34			
Hospitalisation > à 8 jours, n (%)	11 (55%)	11 (50%)	1,1	[0,3 ; 3,8]	0,87			
Syndrome inflammatoire, n (%)	7 (35%)	8 (36%)	0,9	[0,3 ; 3,3]	0,93			
Bilan d'hémostase perturbé (TQ ou TCA ratio > 1,20), n (%)	17 (85%)	18 (82%)	1,3	[0,2 ; 6,5]	0,78	1,84	[0,3 ; 11,2]	0,51
Taux de Plaquettes bas (< 100 G/dL), n(%)	0 (0%)	2 (9%)						
Concentration plasmatique ^{###} du NACO, ng/mL Médiane [Q1 ; Q3]	130 [93 ; 368]	139 [90 ; 182]	1,0	[1,0 ; 1,0]	0,84			
Dabigatran	115 [107 ; 122]	277 [154 ; 694]						
Rivaroxaban	189 [88 ; 375]	129 [63 ; 162]						
Surdosage (valeur*** >400 ng/mL)	2 (10%)	1 (5%)	3,3	[0,3 ; 42,2]	0,35			

*Évènement « complication hémorragique » est un critère combiné : survenue de décès d'origine hémorragique, si hémorragie de quantité importante sans utilisation de procoagulant (perte Hb de 2g/L, transfusion, nécessité de geste hémostatique), si pas d'arrêt du saignement après utilisation procoagulant.

** Bras hémorragie : exclusion des patients hors recours thérapeutique (hémorragie cérébrale majeure par exemple)

Le respect des propositions du GIHP est un critère combiné : proposition de dosage spécifique (voir approchée par TT ou AntiXa), proposition de procoagulants dans certaine situation (si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait).

Le score HAS-BLED est une combinaison des variables : âge, médicaments favorisant le saignement (aspirine, héparine...), antécédent d'hémorragie, INR labile sous AVK, HTA, antécédent d'AVC, éthylysme, dysfonction rénale ou hépatique

1er dosage de l'hospitalisation des patients du groupe hémorragie

Figure 11. Représentation graphique (*Forest plot*) des variables associées aux complications hémorragiques dans le groupe hémorragie

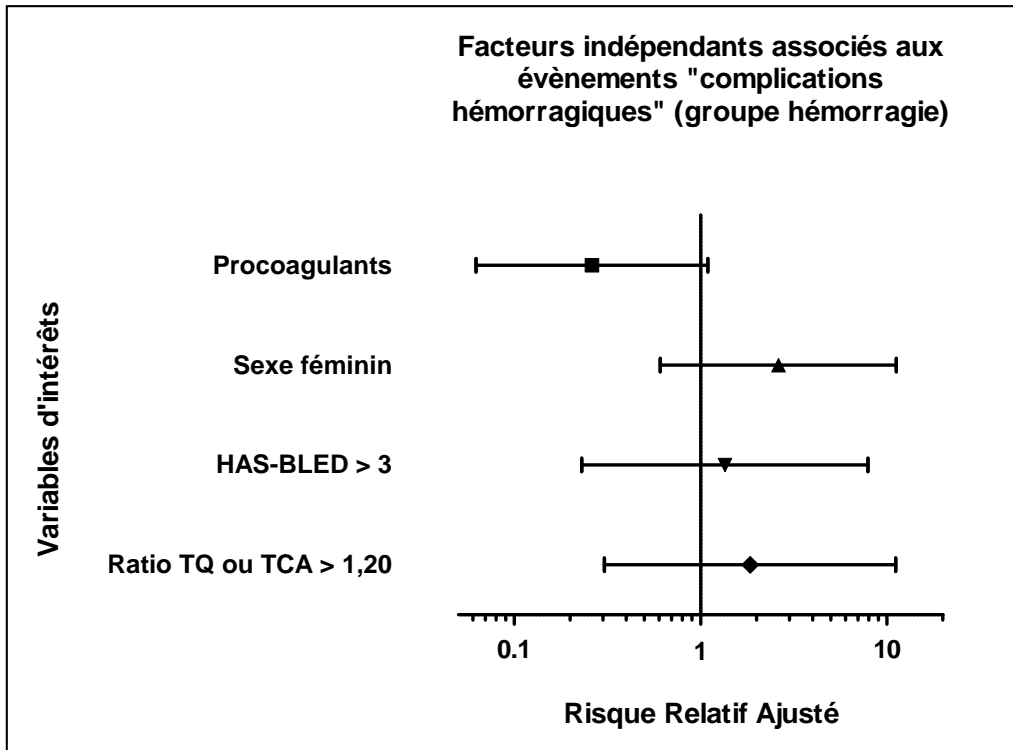
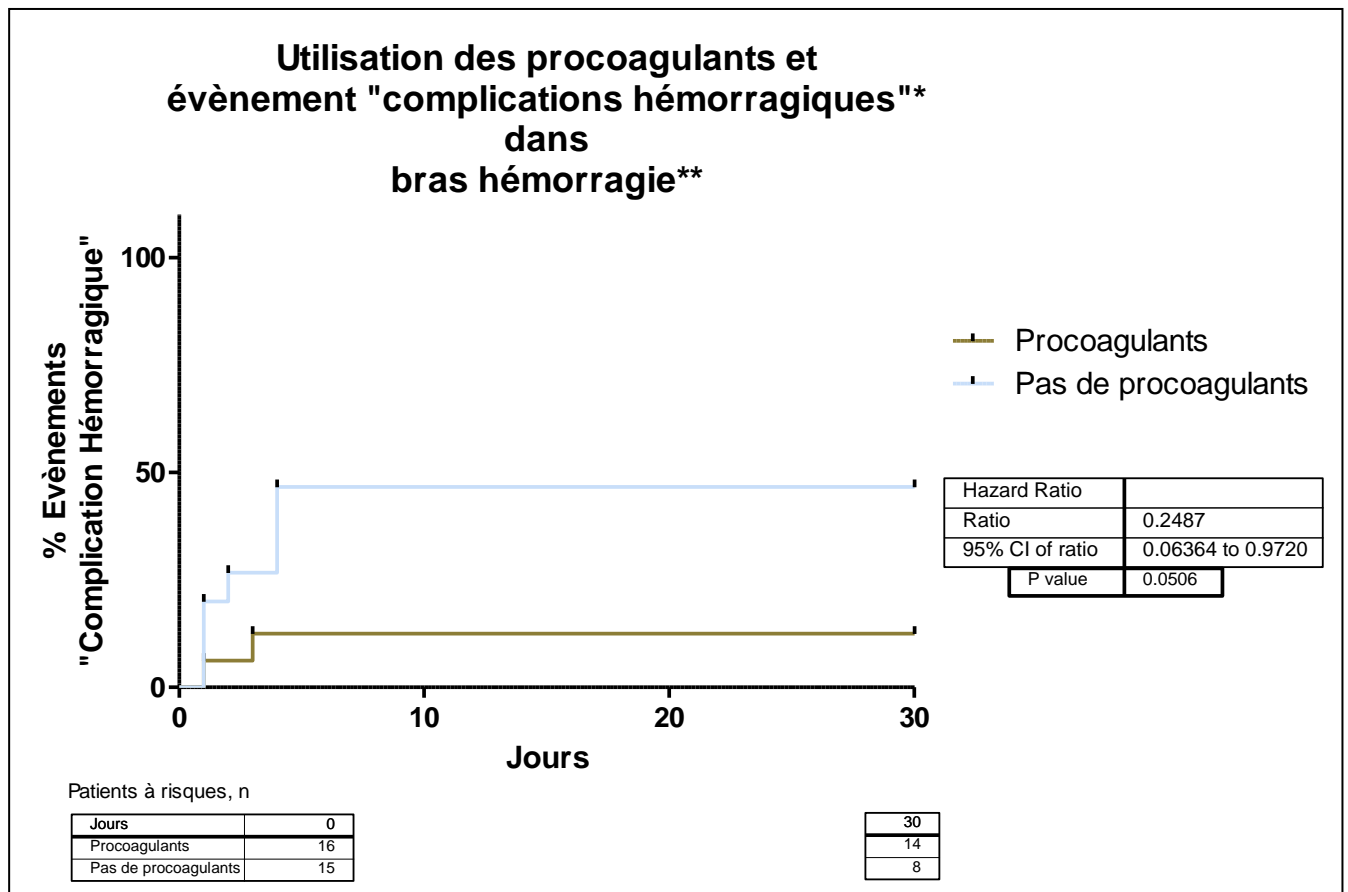


Figure 12. Analyse de survie (Modèle de Cox) selon l'utilisation de procoagulants et la survenue de complications hémorragiques



3.3.3 EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES OU THROMBOEMBOLIQUES : ROLE DES PROCOAGULANTS ?

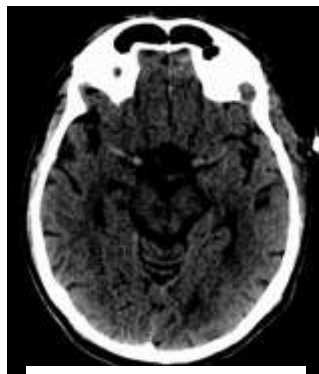
Une partie non négligeable de ces patients a présenté un évènement cardiovasculaire ou thromboembolique (11%). Ces évènements sont d'apparition plutôt tardive au décours de l'hospitalisation (9^{ème} jour [8 ; 11]). On notera la survenue de 5 AVC ischémiques dans cette population à haut risque (ACFA avec CHADS \geq 2 chez la majorité des patients). Nous présentons ci-dessous quelques-uns de ces cas.

- Mme BAE48, 83 ans est hospitalisée pour fracture col fémur droit et fracture du poignet droit sous rivaroxaban (15mg 1x/j) pour ACFA (CHADS à 4 avec HTA, diabète, insuffisance cardiaque) associée à une anti-agrégation plaquettaire par du Clopidogrel (Plavix®) en raison d'une cardiopathie ischémique (stent IVA). Le rivaroxaban et le clopidogrel sont arrêtés sans relâche. Le geste est retardé de 72h malgré un dosage du rivaroxaban adéquat au bout de 24h (29ng/mL). L'intervention se déroule sans épisode notable mais le post opératoire est marqué par des complications hémorragiques (hématome de paroi nécessitant une transfusion de 4 culots globulaires) qui retarde la reprise d'une anticoagulation. A J2 post opératoire la patiente développe un AVC ischémique sylvien profond et est transférée en neurologie sous anticoagulation préventive par HBPM 0,4 1x/j. La reprise d'anti-agrégation plaquettaire par aspirine (Kardegic® 75mg 1x/j) se fait à J10 postopératoire après résorption de l'hématome cicatriciel. Ce cas signe la difficulté de ces situations et de l'équilibre idéal à obtenir entre le risque hémorragique et le risque thrombotique.

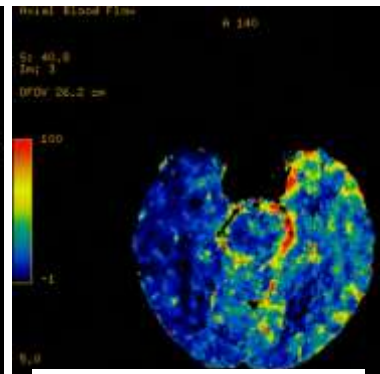


neurochirurgie.

- Mr IRR25, 72 ans est hospitalisé pour un hématome spontané intra parenchymateux frontal gauche sous dabigatran (dosé à 167 ng/mL à l'entrée) pour ACFA (CHADS VASC à 2). Le patient reçoit un procoagulant (Octaplex® 50 UI/kg). Le saignement ne s'arrête pas spontanément. En effet, une artériographie montre une fistule durale alimentée par une branche de l'artère ethmoïdale. La chirurgie de cette fistule se fait à J3. Le post opératoire (sans anticoagulation) est marqué par un AVC ischémique controlatéral 7 jours après la

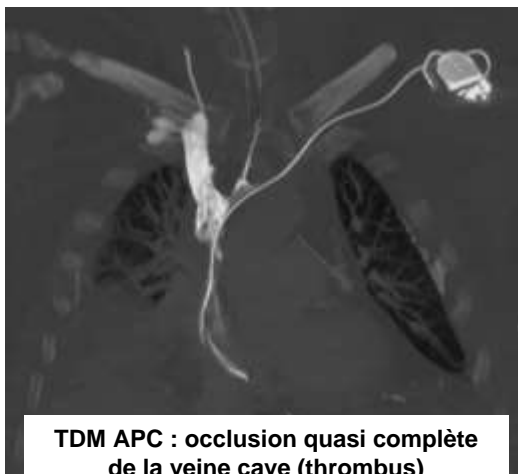
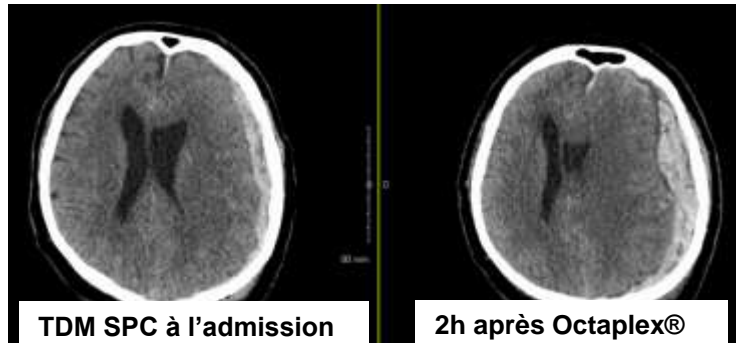


Thrombus artère sylvienne moyenne (TDM SPC)



Hypoperfusion encéphale (IRM)

- Mr KLC66 a 70 ans. Ce patient avec une obésité morbide (IMC à 40,2 kg/m²) est traité par rivaroxaban (15mg 1x/j) pour une ACFA (CHADS à 2). Il chute brutalement de sa hauteur sur une syncope d'origine rythmique (BAV) et développe un hématome sous dural (avec fracture du rocher) entraînant un effet de masse avec engagement sous falciq. Le dosage du rivaroxaban est à 320 ng/mL. Il reçoit un procoagulant (Octaplex® 25 UI/kg). Dans l'heure qui suit son état neurologique se dégrade (score de Glasgow à 3) avec majoration de l'hématome au scanner : du Feiba® (30 UI/kg) et une 2^{ème} dose d'Octaplex® (25 UI/kg) lui sont administrés avant craniectomie décompressive au bloc opératoire en urgence. L'intervention se passe sans complication hémorragique. En post opératoire immédiat, le patient présente plusieurs arrêts cardio-respiratoires sur sa cardiopathie rythmique (BAV3). Un 1^{er} essai de pose de pace maker a été impossible devant la découverte d'un syndrome cave supérieur (avec occlusion de la veine cave supérieure) favorisé par une thrombophlébite surinfectée sur PAC. Ce patient avait plusieurs facteurs de risque de thrombose et notamment une néoplasie (adénocarcinome colique indiquant la pose de PAC pour chimiothérapie), un syndrome inflammatoire sur l'infection du PAC, et l'utilisation massive de procoagulant dans ce contexte. Le patient est toujours en réanimation 30 jours après l'inclusion.



En post opératoire immédiat, le patient présente plusieurs arrêts cardio-respiratoires sur sa cardiopathie rythmique (BAV3). Un 1^{er} essai de pose de pace maker a été impossible devant la découverte d'un syndrome cave supérieur (avec occlusion de la veine cave supérieure) favorisé par une thrombophlébite surinfectée sur PAC. Ce patient avait plusieurs facteurs de risque de thrombose et notamment une néoplasie (adénocarcinome colique indiquant la pose de PAC pour chimiothérapie), un syndrome inflammatoire sur l'infection du PAC, et l'utilisation massive de procoagulant dans ce contexte. Le patient est toujours en réanimation 30 jours après l'inclusion.

- Mr CHM5 62 ans se présente aux urgences pour hématomèse (perte sanguine évaluée à ½ verre) sous rivaroxaban 20 mg/j et prise concomitante d'AINS (ibuprofène) en traitement curatif d'une thrombose veineuse proximale bilatérale jusqu'à la confluence entre la veine iliaque interne et externe, récente (depuis 1 mois), dans un contexte de néoplasie avancée (adénocarcinome de la queue du pancréas avec carcinose péritonéale, métastases hépatiques et pulmonaires). A l'entrée, le dosage du rivaroxaban est à 128 ng/mL, l'hémoglobine est à 11,5 g/dL sans signe de choc mais les plaquettes sont à 50 G/L dans un contexte d'hypertension portable sur carcinose hépatique. On lui transfuse 5 unités plaquettaires et 25 UI/kg d'Octaplex®. L'endoscopie digestive retrouve une gastrite aux AINS avec une légère gastropathie vasculaire sur HTP sans saignement actif. A J8, le patient présente un syndrome coronarien aigu ST+ dans le territoire inférieur. Devant le contexte néoplasique avancé, un traitement de confort a été mis en place avec décès dans la journée. Ici, l'utilisation de procoagulant est discutable chez ce patient à haut risque thrombotique (néoplasie active avec phlébite bilatérale, patient âgé et ancien fumeur) dont l'hémorragie n'était pas majeure.

Ces évènements imposent une analyse plus poussée quant à leurs causes.

L'utilisation des procoagulants pourrait favoriser leur survenue. Une analyse de survie basée sur modèle de Cox (figure 14) retrouve un sur risque non significatif (HR=2,6 [0,47 ; 14,7]). A noter l'apparition tardive au décours de l'hospitalisation de ces événements (aux alentours du 9^{ème} jour).

En analyse univariée, nous retrouvons des facteurs de risque significatif de survenue de ces événements (tableau 8 et figure 13) telle que la durée d'hospitalisation (RR=1,1 [1,0 ; 1,1] ; p= 0,02) et l'antécédent de néoplasie (RR=4,8 [1,2 ; 20,2] ; p= 0,03).

Dans un modèle multivarié (tableau 8), nous ne retrouvons pas significativement de facteur de risque indépendant notamment avec les procoagulants. Cependant nous notons que certains paramètres ont des risques relatifs ajustés élevés : score CHA₂DS₂-VASc haut (>6), indication initiale du NACO (MTEV), antécédent de néoplasie, hospitalisation supérieure à 8 jours, chirurgie du membre inférieur (respectivement RRa=2,83 ; RRa=8,36 ; RRa=7,75 ; RRa=12,34 ; RRa=7,30).

Tableau 8. Évènement cardiovasculaire* et variables associées.

Caractéristiques	Évènement Cardiovasculaire*	Pas d'évènement Cardiovasculaire	Mesure de l'association (Univarié)			Mesure de l'association (Multivarié)		
			RR	IC à 95 %	p	RR	IC à 95 %	p
Nombre de sujets, n (%)	9 (11%)	73 (89%)						
Utilisation des procoagulants, n (%)	4 (44%)	19 (26%)	2,3	[0,6 ; 9,4]	0,26	2,75	[0,3 ; 24,5]	0,37
Respect des propositions du GIHP [#] , n(%)	6 (67%)	45 (62%)	0,9	[0,2 ; 4,1]	0,93			
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ^{###} élevé (>6), n(%)	4 (44%)	14 (19%)	3,0	[0,5 ; 17,8]	0,24	2,83	[0,4 ; 22,0]	0,32
Indication naco (MTEV), n (%)	2 (22%)	6 (8%)	3,2	[0,5 ; 18,9]	0,20	8,36	[0,7 ; 95,8]	0,09
Indice de Masse Corporelle élevé (>30 kg/m ²)	2 (22%)	12 (16%)	1,5	[0,3 ; 7,9]	0,67			
Insuffisance Rénale (clairance de cockroft < 60 mL/min), n(%)	4 (44%)	42 (58%)	0,6	[0,1 ; 2,4]	0,46			
Bras d'inclusion (groupe "geste invasif"), n (%)	3 (33%)	30 (41%)	0,7	[0,2 ; 3,1]	0,66			
Néoplasie, n(%)	5 (56%)	15 (21%)	4,8	[1,2 ; 20,2]	0,03	7,75	[1,0 ; 62,7]	0,06
Durée d'hospitalisation (jours), Médiane [Q1;Q3]	16 [11 ; 20]	55 [41 ; 77]	1,1	[1,0 ; 1,1]	0,02			
Hospitalisation > à 8 jours, n (%)	7 (78%)	36 (49%)	7,2	[0,8 ; 61,5]	0,07	12,34	[0,6 ; 253,4]	0,10
Syndrome inflammatoire, n (%)	4 (44%)	37 (51%)	0,8	[0,2 ; 3,1]	0,72			
Chirurgie du membre inférieur, n(%)	3 (33%)	16 (22%)	1,8	[0,4 ; 7,9]	0,45	7,30	[0,6 ; 91,4]	0,12
Score ASA ^{###} , Médiane [Q1;Q3]	3 [3 ; 3]	3 [2 ; 3]	5,0	[0,4 ; 57,9]	0,20			

* Évènement cardiovasculaire est un critère combiné de ces évènements : AVC, Phlébite, EP, Choc cardiogénique, OAP, SCA, Décès d'origine cardiovasculaire

Le respect des propositions du GIHP est un critère combiné : proposition de délai en retardant l'intervention si possible, proposition de dosage spécifique (voir approche par TT ou AntiXa), proposition de procoagulants dans certaine situation (si nécessaire et fait ou si non nécessaire et non fait).

Le score CHA₂DS₂-VASc est une combinaison des variables : âge, sexe, insuffisance cardiaque, HTA, âge, diabète, antécédent d'AVC, antécédents vasculaires.

Le score ASA (classé de 1 à 5) exprime l'état de santé pré-opératoire d'un patient (atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique) : c'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale

Figure 13. Représentation graphique (*Forest plot*) des variables associées aux évènements cardiovasculaires ou thrombo-emboliques

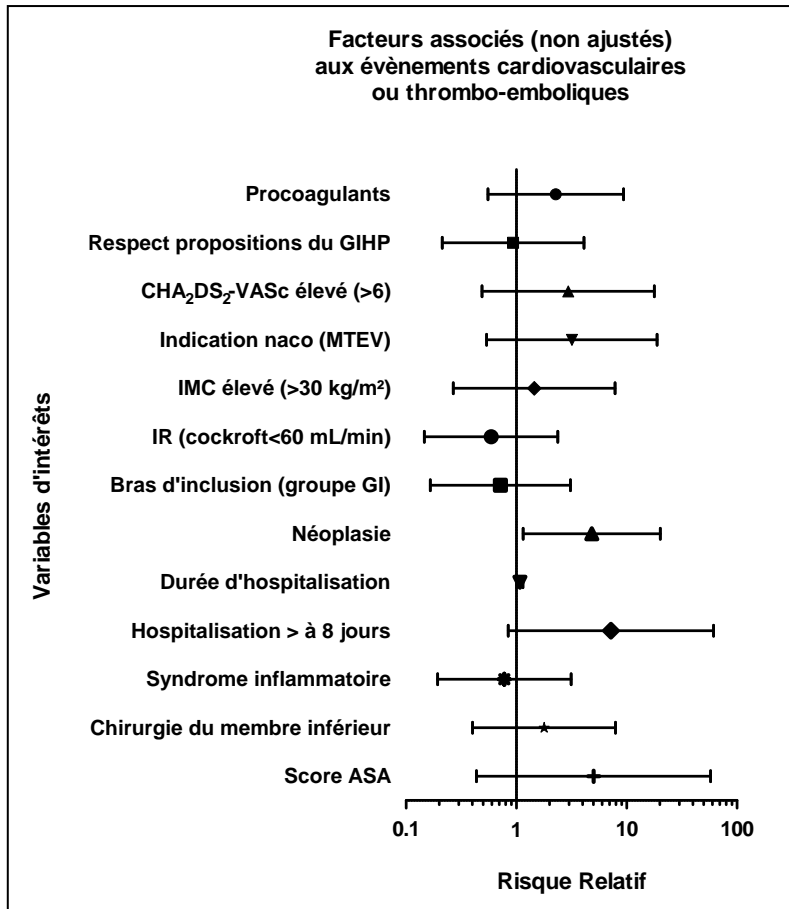
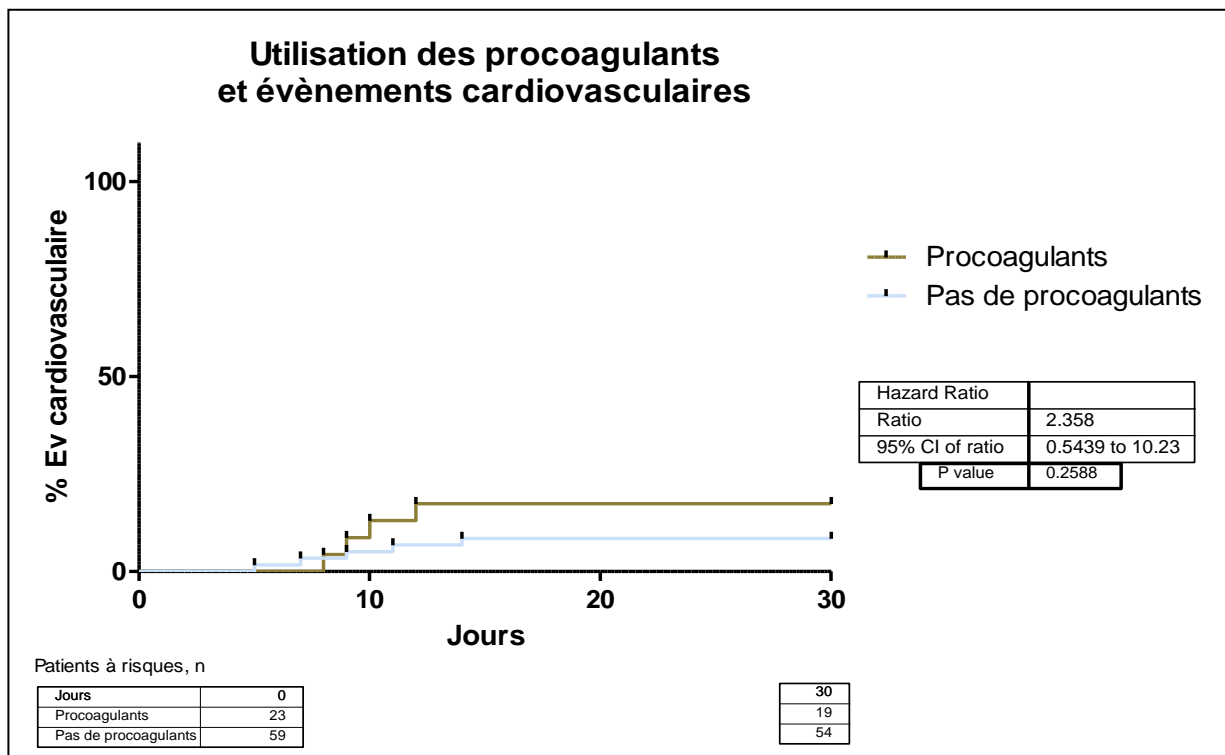
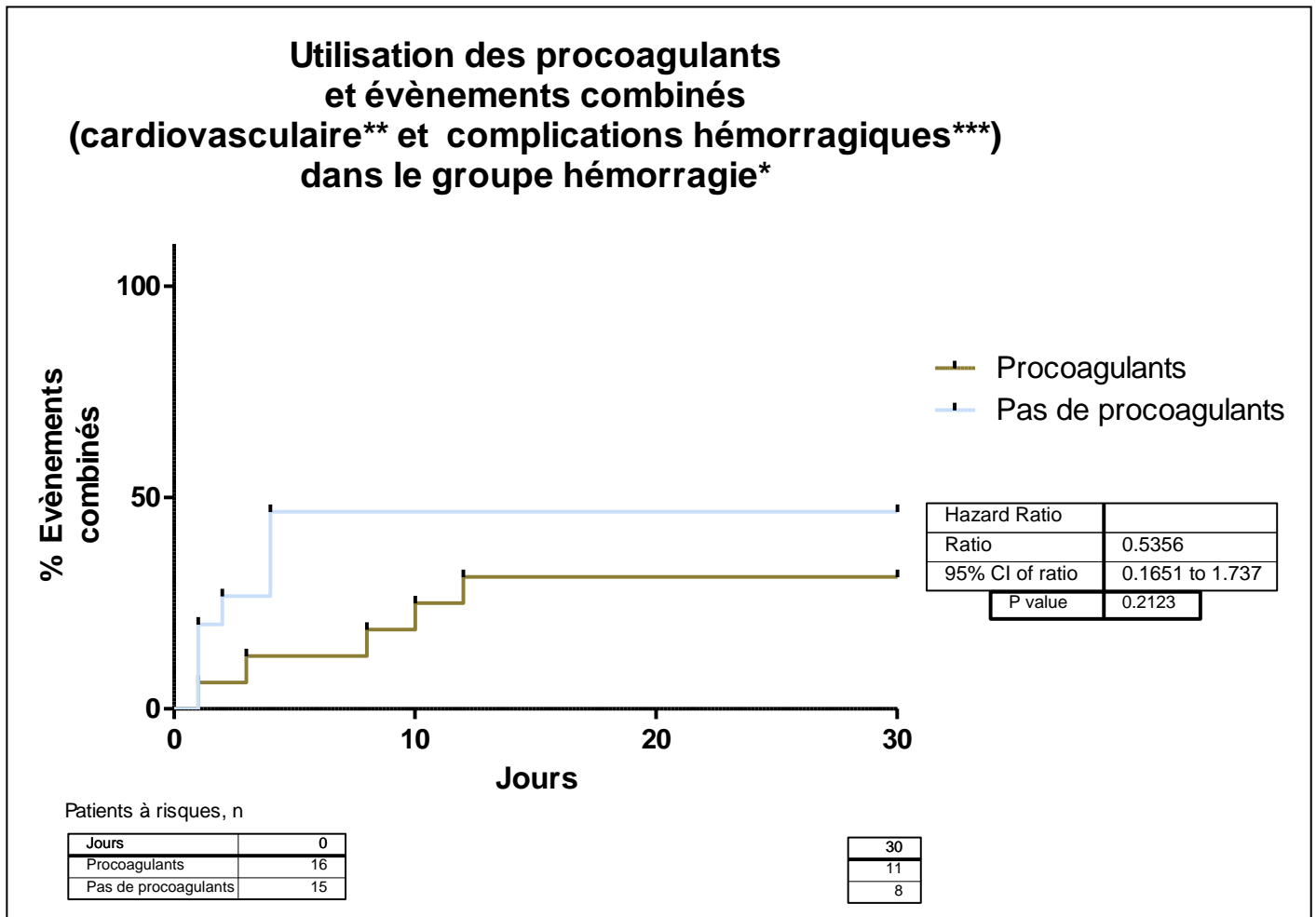


Figure 14. Analyse de survie (Modèle de Cox) selon l'utilisation de procoagulants et la survenue d'évènements cardiovasculaires



Pour remarque, les procoagulants auraient dans cette cohorte un effet protecteur mais non significatif en terme d'évènements majeurs, qu'ils soient cardiovasculaires ou hémorragiques (HR=0,53 [0,16 ; 1,73] ; p=0,21 – figure 15). Ainsi nous retrouvons un bénéfice à l'utilisation de procoagulant dans ce groupe, notamment lors des 1^{ers} jours d'hospitalisation (complications hémorragiques diminuées), bénéfice qui s'estompe au décours de l'hospitalisation (complications cardiovasculaires ou thromboemboliques).

Figure 15. Rôle des procoagulants dans la survenue de complications (hémorragiques ou cardiovasculaires) : analyse de survie (Modèle de Cox).



*Bras hémorragie : exclusion des patients hors recours thérapeutique (hémorragie cérébrale majeure par exemple)

**Evènement cardiovasculaire est un critère combiné : survenue d'AVC ischémique, TVP, EP, SCA, OAP, choc cardiogénique, décès d'origine cardiologique

***Evènement « complication hémorragique » est un critère combiné : survenue de décès d'origine hémorragique, si hémorragie de quantité importante sans utilisation de procoagulant (perte Hb de 2g/L, transfusion, nécessité de geste hémostatique), si pas d'arrêt du saignement après utilisation procoagulant.

4 DISCUSSION

Le registre toulousain ayant inclus 82 patients participe pour une grande partie au registre national. Toulouse est la 2nde ville en termes d'inclusions, derrière Lyon. Le mode d'inclusion – centralisé au laboratoire d'hématologie-hémostase du CHU de Toulouse, pierre angulaire des différents services cliniques concernés par ce type d'évènements (services chirurgicaux, neurologie, réanimation, urgences, gastro-entérologie...) – a probablement permis d'être exhaustif et ainsi obtenir une cohorte représentative de ces situations d'urgences.

4.1 POPULATION D'ETUDE : HOMOGENEITE DES PRATIQUES

Ainsi, cette étude observationnelle prospective toulousaine concerne des patients âgés, avec une insuffisance rénale modérée, soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses favorisant notamment un métabolisme ralenti voir un surdosage de ces anticoagulants. Ces patients étant fragiles nous notons pour la plupart une posologie réduite, notamment pour le dabigatran (110 mg 2x/j au lieu de 150 mg 2x/j). L'indication des NACO est la FA en grande majorité, prescription dans l'AMM au vu du score CHADS.

Un résultat surprenant est l'association dans ces situations de médicaments pro-hémorragiques (interaction pharmacodynamique) notamment dans le groupe geste invasif (33% des patients versus 18% des patients du groupe hémorragie ; $p=0,122$). Une explication est le relais fréquent du NACO par un autre anti thrombotique (héparine de bas poids moléculaire par exemple, relais clopidogrel-aspirine...) en amont du geste invasif qui sera le plus souvent décalé, jusqu'à l'obtention d'un dosage quasi nul. Cela a permis d'effectuer notamment des rachianesthésies, contre indiquées sous anticoagulation curative, chez des patients avec fracture de col du fémur : patients âgés avec de nombreuses comorbidités dont le score ASA élevé prédit des complications secondaires à l'anesthésie générale. On notera cependant qu'une partie de ces patients ont eu un délai d'attente supplémentaire malgré une concentration plasmatique adéquate (quasi nulle). Ce principe de précaution pourrait être délétère notamment dans les fractures du col fémoral où la mortalité augmente avec la durée d'hospitalisation ainsi que la durée avant chirurgie⁵⁴. En effet, il a été montré dans une cohorte que les patients ayant une durée d'attente avant chirurgie supérieure à 48h ont un sur-risque indépendant de mortalité à 1 an (HR ajusté à 2,86 [1,08 ; 7,54])⁵⁵.

Les propositions du GIHP de délai avant geste invasif et de dosage spécifique ont été globalement et majoritairement respectées. Cette prise en charge à Toulouse retrouve un taux de complications plutôt faible dans le groupe geste invasif. Néanmoins, nous ne pouvons affirmer qu'avoir respecté ces règles diminue l'incidence des complications notamment hémorragiques ; et cela en raison d'une prise en charge plutôt homogène rendant la comparaison difficile. En effet, nous retrouvons un effet protecteur de ces

propositions mais de façon non significative que ce soit en analyse univariée ou multivariée (RR=0,8 avec p=0,76 et RRa=0,06 avec p=0,10 – tableau 6).

Dans le groupe hémorragie (hémorragies graves selon la définition HAS), nous retrouvons plus d'hommes que de femmes et des sujets plus jeunes que dans le groupe geste invasif. De plus, leur localisation est le plus souvent intra cérébrale et non digestive. Les critères d'inclusion expliquent la focalisation sur ce type d'évènement, rare selon les méta-analyses d'essais cliniques ou les études observationnelles de vraie vie²⁹⁻³⁴. En effet, ces critères sont définis pour étudier les prises en charges aiguës, en s'affranchissant des situations plus fréquentes d'urgence relative (saignement occulte dans le cadre de bilan d'anémie). Ainsi, l'objectif de ce registre n'est pas l'exhaustivité épidémiologique descriptive de tous les saignements, en particulier ceux qui ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Les patients de cet observatoire avaient une durée d'hospitalisation longue signant la complexité de ces prises en charge. Ces évènements amenaient un changement dans la thérapeutique anticoagulante, en majorité et de façon logique dans le groupe hémorragie par rapport au groupe geste invasif.

Une limite essentielle de cet observatoire Toulousain est une prise en charge plutôt homogène correspondant aux attitudes des équipes médicales locales. Cet effet « cluster »⁵⁶ entraîne donc peu de différentiel ce qui est pourtant indispensable pour évaluer l'efficacité d'une attitude médicale : ici les propositions du GIHP. Une autre limite est le manque de puissance évident (trop peu d'évènements à analyser) qui entraîne une difficulté à l'élaboration et l'interprétation d'analyses multivariées. Le registre national pourra pallier à ces limites méthodologiques imposées par cette étude locale (monocentrique).

4.2 EVALUATION DU RISQUE : QUID DE LA BIOLOGIE ?

Les taux du dabigatran sont plus élevés que ceux du rivaroxaban chez ces patients, ce qui peut s'expliquer par leur clairance altérée (métabolisme rénal du dabigatran). Une autre raison est probablement le mode de prise (2 par jour pour le dabigatran versus 1 prise pour le rivaroxaban) : il y a plus de chance de doser les patients sous rivaroxaban à des taux résiduels, donc plus faibles.

Par ailleurs, on montre une corrélation très mauvaise entre les bilans d'hémostase de première intention (TP, TCA) et le taux mesuré du NACO (annexe 4 et annexe 5). Ce résultat qui pourrait être surprenant au vu de publications montrant cette corrélation après surcharge en NACO de plasma contrôle de sujet sain^{57,58} s'explique par les multiples variables qui peuvent influencer ces tests chez les patients malades (syndrome inflammatoire, dilution

par soluté de remplissage, insuffisance hépatocellulaire de choc, consommation des facteurs).

On remarquera la survenue moindre d'hémorragie chez les patients sous dabigatran dans cet observatoire. Une des explications est que le dabigatran est prescrit à des doses plutôt faibles (81% des patients à des doses réduites à 110 mg/j) contrairement au rivaroxaban. Ce résultat est retrouvé également dans la cohorte Française NACORA sur les bases de données de l'assurance maladie (SNIIRAM/PMSI) où la posologie réduite du dabigatran concerne des sujets plus âgés (76 ans sous 110mg 2x/j versus 66 ans sous 150mg 2x/j ; $p < 0,0001$) ce qui n'est pas le cas pour le rivaroxaban (70 ans sous 15mg 1x/j versus 67 ans sous 20 mg 1x/j ; $p = 0,0422$)²⁸. Ce phénomène trouve sa source dans le résumé des caractéristiques du produit (pas d'adaptation de posologie selon l'âge pour le rivaroxaban contrairement au dabigatran) mais aussi probablement dans le phénomène médiatique autour des hémorragies sous dabigatran. Pour rappel, la cohorte française NACORA retrouve en terme d'hémorragies majeures, un effet protecteur significatif vis-à-vis du risque hémorragique du dabigatran versus AVK (HR=0,68 [0,52 ; 0,89]) et non significatif avec le rivaroxaban versus AVK (HR=0,95 [0,73 ; 1,24]).

Nous retrouvons ainsi cette discordance, avec une tendance de moins de complications hémorragiques chez des patients sous dabigatran avec paradoxalement des concentrations plasmatiques plus élevées par rapport au rivaroxaban (tableau 7).

Dans cette cohorte, l'évaluation de la concentration plasmatique du NACO, que ce soit par un dosage spécifique ou par des tests d'hémostases classiques (TCA, TQ), n'est pas significativement discriminante du risque hémorragique avant geste invasif (cf. courbes ROC en figure 10). En effet le délai est hétérogène entre le moment de l'évaluation de la concentration plasmatique du NACO et le moment du geste invasif. De plus, la prise en charge étant homogène avec application d'un délai avant geste invasif, la plupart des patients obtienne des concentrations plasmatiques faibles de NACO jouant ainsi un rôle mineur dans la survenue de saignement par rapport a des facteurs indépendants associés à ce risque hémorragique tel que le score HAS-BLED ou le type de chirurgie (figure 9).

Pour ce qui est du groupe hémorragie, le dosage spécifique n'étant pas fait chez tous les patients de la cohorte nous avons exclu cette variable de l'analyse multivariée pour conserver une puissance acceptable (nous avons déjà peu d'évènements à étudier). On notera cependant une augmentation des complications hémorragiques lors de la présence d'un surdosage avéré (RR=3,3 [0,3 ; 42,2] ; $p = 0,35$) – tableau 7).

4.2.1.1 EVALUATION D'UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE DOSAGE DU DABIGATRAN STA® - ECAII (DIAGNOSTICA STAGO®)

Cette étude expérimentale est basée sur une population représentative de patients sous NACO au CHU de Toulouse sur un nombre conséquent de plasma (n=64). Ces patients n'étaient pas nécessairement inclus dans le registre GIHP-NACO, mais signalés au laboratoire comme provenant de patients traités par dabigatran.

Nous retrouvons une excellente corrélation des 2 dosages sur l'ensemble de la gamme de concentration de 0 à 460 ng/mL (moyenne à 121 ± 106 ng/mL). Néanmoins cette corrélation est moins bonne pour les valeurs basses, dont on rappelle l'importance pour qualifier le risque hémorragique avant geste invasif, la mesure du dabigatran avec le réactif Hemoclot Thrombin Inhibitor étant hors linéarité³⁹. De plus, une étude sur 33 plasmas de patients sous dabigatran retrouve également une meilleure précision du réactif STA®-ECAII pour les valeurs inférieures à 50 ng/mL en comparant les 2 réactifs au gold-standard qu'est la chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse (HPLC-MS)⁵⁹, technique qui ne peut être appliquée en routine de laboratoire.

Par ailleurs, dans le registre allemand basée à Dresden²⁹ de patients sous NACO ayant une procédure invasive, il est montré notamment que le relais par héparine bien que ne diminuant pas le nombre d'évènements cardiovasculaires augmente significativement le risque de complications hémorragiques majeures. Cependant les auteurs concluent que certains patients à haut risque cardiovasculaire peuvent bénéficier du relais par héparine (sur-risque cardiovasculaire sans facteur de risque indépendant de saignement grave, défini pour l'essentiel par le type de procédure majeure). Ainsi ces patients ont potentiellement une interférence du dosage du dabigatran avec le réactif chromométrique basé sur un temps de thrombine sensible aux héparines. Dans ce contexte, il y a d'ailleurs une meilleure spécificité du réactif STA®-ECAII utilisant la voie de la meizothrombine⁵⁹.

4.3 ROLE DES PROCOAGULANTS : UNE PLACE POUR UN ANTIDOTE SPECIFIQUE ?

Pour l'analyse de l'effet hémostatique de ces procoagulants nous avons exclu les patients hors recours thérapeutique dont le traitement s'oriente vers une prise en charge palliative et dont le décès survient dans les 1ers jours d'hospitalisation. En effet, certains de ces patients n'ont pas eu de procoagulant avec un échec évident de prise en charge (décès) ; leur analyse apporterait un biais d'indication : augmentation potentielle du rôle bénéfique des procoagulants car ceux-ci sont prescrits seulement aux patients dont le pronostic est meilleur. Pour remarque, une limite du registre national est qu'il ne permettra pas de différencier ces sous-groupes de patients, de par son approche globale des prises en charge d'urgence, avec un cahier de recueil exhaustif (annexe 1) mais non spécifique à certaines

hémorragies. En effet, pour ce qui concerne l'hémorragie cérébrale, il ne pourra pas être analysé de façon précise les différents type d'hémorragie pourtant d'intensité et de gravité non semblables : sous-durale, extra-durale, sous arachnoïdienne avec score pronostique clinique WFNS⁶⁰ (*World Federation of Neurological Surgeons*) ou classification tomodensitométrie de Fisher⁶¹, rupture de malformation artério-veineuse, intra-parenchymateuse... Néanmoins, nous avons essayé dans ce travail d'évaluer globalement l'effet des stratégies de réversions.

Tout d'abord, la pente des concentrations plasmatiques du NACO paraît diminuer avec les procoagulants (figure 6 et annexe 5). Un article rapportant l'histoire d'un cas d'hémorragie majeure au décours de cardiologie interventionnelle sous dabigatran ayant une réversion par du Feiba[®] montre une cinétique plasmatique inchangée basée sur des dosages séquentiels du NACO⁴⁶. Par ailleurs, l'explication physio-pharmacologique qui sous tendrait ce phénomène reste obscur, les CCP n'étant pas un antidote mais se substituant à l'effet biologique du NACO et pourraient éventuellement influencer sur les dosages fonctionnels des NACO. Cette hypothèse va à l'encontre d'une étude randomisée chez des patients sains dont la prise de dabigatran augmente le temps d'écarine et le temps de thrombine mais ne sont pas restaurés par la prise de CCP⁴⁵. Ainsi, ce résultat est discutable car il ne s'agit pas d'une vraie cinétique chez des patients après injection d'Octaplex[®] ou de Feiba[®] mais de valeurs de concentrations plasmatiques retrouvées chez tous les patients (notamment ceux exposés au procoagulant) à différents temps après arrêt du NACO. On remarque d'ailleurs dans ce groupe peu de dosage 48 h après l'arrêt contrairement au groupe contrôle sans procoagulant ce qui influence en partie la valeur de la pente.

Par ailleurs, dans notre registre, après l'utilisation de procoagulants le saignement s'est arrêté (partiellement ou totalement) dans environ la moitié des cas.

De plus, notre analyse de survie (figure 12) ainsi que l'analyse univariée retrouve un effet bénéfique significatif des procoagulants en diminuant les complications hémorragiques (RR=0,2 [0,1 ; 0,9] ; p=0,03).

Enfin, pour étudier dans ce registre le caractère indépendant du bénéfice des procoagulants il est nécessaire d'avoir une approche multivariée qui retrouve seulement une tendance non significative après ajustement (RRa=0,26 [0,1 ; 1,1] ; p=0,064) probablement due à notre faible échantillonnage du registre toulousain (intérêt du registre national). Néanmoins, il est difficile d'évaluer le bénéfice réel de ces procoagulants dans ce registre observationnel, notamment le lien de causalité entre son utilisation et l'arrêt du saignement mais il apparaît un faisceau d'arguments rationnels à son utilisation (données préliminaires de ce registre, données expérimentales animales⁴⁰⁻⁴³, in vivo/ex vivo chez le volontaire sain^{44,45} voire même sous apixaban⁶², et sur quelques cas cliniques ponctuels⁴⁶).

Les évènements cardiovasculaires ou thromboemboliques sont rares et plutôt tardifs au décours de l'hospitalisation. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure un phénomène thrombotique plus précoce dont le diagnostic ait été porté plus tardivement (au contraire du symptôme hémorragique plus évident). L'analyse de survie tout comme l'analyse univariée (figure 14 et tableau 8) retrouve un sur risque non significatif. En multivarié, nous retrouvons des facteurs de risques indépendants de ces évènements (antécédents de MTEV, néoplasie, chirurgie du membre inférieur) déjà décrits dans la littérature⁶³, avec des risques relatifs ajustés élevés mais non significatif. En effet, notre registre avec ici peu d'évènements (9) explique ces intervalles de confiance très larges signant un manque évident de puissance. Le registre national permettra de répondre plus précisément quand à ce sur risque.

Nous pouvons néanmoins dégager une tendance avec un bénéfice de ces procoagulants lors des 1^{ers} jours d'hospitalisation (complications hémorragiques diminuées), bénéfice qui s'estompe au décours de l'hospitalisation (du fait de l'apparition de complications cardiovasculaires ou thromboemboliques) : figure 15. Lors de la réversion des AVK par les CCP dans l'hémorragie cérébrale, le risque thrombotique est faible (5%) mais le bénéfice est supérieur dans ce contexte⁶⁴ bien que le pronostic reste toujours sombre malgré l'existence d'un antidote. En effet, il a été retrouvé dans un registre canadien étudiant les hématomes cérébraux sous AVK une expansion significative de cet hématome dans 45,5% des patients qui ont eu une réversion par PPSB avec une mortalité importante (42,3%) et 5% d'évènement thromboembolique (médiane à J7 post utilisation des PPSB)⁶⁵. Pour remarque, dans notre cohorte, nous retrouvons une expansion significative de l'hématome chez seulement 30 % des patients qui ont eu une hémorragie cérébrale avec utilisation de procoagulants, une mortalité de 15% mais 23% d'évènement thromboembolique (médiane à J10 post utilisation des PPSB). Il apparaît donc important de discuter de la balance bénéfice-risque à cette utilisation hors AMM.

Des antidotes spécifiques des NACO sont en cours de développement. Il existe tout d'abord des sortes de leurre pour les médicaments anti-Xa ou anti-IIa : un facteur Xa humain recombinant (andexanet alpha)⁶⁶, une Thrombine mutée (γ T -S195A thrombin)⁶⁷, sans activité procoagulante. Ensuite il y a un anticorps spécifique du dabigatran (fragment Fab humanisé recombinant) idarucizumab⁶⁸. Une étude dans un modèle d'hémorragie traumatique chez le porc (fracture des 2 fémurs et lésion hépatique) compare ex-vivo l'utilisation de CCP versus idarucizumab, et retrouve une correction équivalente des différents temps de coagulation avec ces 2 produits⁶⁹. Toutefois, les auteurs observent une augmentation dose dépendante de génération de thrombine avec les CCP (probable indicatrice d'un sur risque thrombotique) non retrouvée avec l'anticorps anti-dabigatran. Un essai clinique de phase III RE-VERSE AD™ est en cours de recrutement de participants⁷⁰. Son objectif principal est de montrer la réversion du dabigatran (tests biologiques) dans 2

groupes de patients (hémorragie et geste invasif urgent). Dans l'observatoire Toulousain le nombre de patients éligibles à cet antidote serait restreint. En effet, il y a seulement 6 patients sous dabigatran qui ont bénéficié d'un procoagulant en 2 ans de suivi (5 dans le groupe hémorragie et 1 patient avec une péritonite).

5 CONCLUSION

En conclusion, nous avons pu décrire grâce à la mise en place de ce registre prospectif les modalités de prise en charge clinique de 82 patients sous NACO, hospitalisés au CHU de Toulouse pour une hémorragie active ou un geste invasif urgent. Les propositions du GIHP en termes de tests biologiques, de report d'un geste invasif, d'utilisation de médicaments procoagulants si nécessaire, sont globalement appliquées. L'incidence des complications hémorragiques, cardiovasculaires ou thromboemboliques au cours de l'hospitalisation et à 1 mois est modérée. Cette tendance doit être confirmée par les résultats de l'observatoire national, où une analyse portant sur près de 1000 dossiers permettra de définir des recommandations d'un niveau de preuve acceptable.

Par ailleurs, nous avons montré une mauvaise concordance entre les tests de routine des bilans d'hémostase (TP/INR, Ratio du TQ, TCA,) et les taux plasmatiques des NACO, indiquant la nécessité d'une mesure de la concentration du médicament anticoagulant dans les situations critiques. Dans cette perspective, nous avons évalué un nouveau test de mesure du dabigatran réputé plus spécifique et plus précis que celui que nous utilisons actuellement, notamment pour les concentrations plasmatiques faibles qui sont celles qui ont le plus d'intérêt pour la prise en charge des patients.

Au total, ce travail a accompagné l'introduction des nouveaux anticoagulants oraux dans la pratique clinique, sous l'angle des situations critiques urgentes référées à notre CHU.

Toulouse le 17.03.15

Vu permis d'imprimer.
Faculté de Médecine
Toulouse-Rangueil
Le Doyen,
E. SERRANO

Aris Minville
Professeur Vincent MINVILLE
Département d'Anesthésie et de Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse
Hôpital Rangueil - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex - France

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003 ; 107(23 suppl 1):I-4-I-8.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 ; 285(18):2370-2375.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014 ; 129(8):837-847.
4. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann. Intern. Med.* 1999 ; 131(9):688-695.
5. Coon WW, Hodgson PE, Dennis EW. Therapeutic Evaluation of a New Anticoagulant, Phenylindandione. *Annals of Surgery* 1953 ; 138(3):467.
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008 .
7. Watt BE, Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. Anticoagulant rodenticides. *Toxicol Rev* 2005 ; 24(4):259-269.
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance. 2014 .
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009 ; 361(12):1139-1151.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2009 ; 361(24):2342-2352.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011 ; 365(10):883-891.
12. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2010 ; 363(26):2499-2510.
13. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine* 2012 ; 366(14):1287-1297.
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2011 ; 365(11):981-992.
15. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *New England Journal of Medicine* 2008 ; 358(26):2765-2775.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *New England Journal of Medicine* 2008 ; 358(26):2776-2786.

17. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2010 ; 375(9717):807-815.
18. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *New England Journal of Medicine* 2010 ; 363(26):2487-2498.
19. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2007 ; 370(9591):949-956.
20. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007 ; 5(11):2178-2185.
21. Gross PL, Weitz JI. New Antithrombotic Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2009 ; 86(2):139-146.
22. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos* 2009 ; 37(1):74-81.
23. Mismetti P, Laporte S. Dabigatran : données pharmaco-cliniques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009 ; 28(9, Supplement 1):S8-S14.
24. Siguret V, Gouin-Thibault I, Sié P, pour la commission pharmacologie et thérapeutique du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et pour le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). Dabigatran Etexilate et examens de biologie médicale. 2013 .
25. Isabelle Gouin-Thibault, Patrick Mismetti, Claire Flaujac, Xavier Delavenne, Silvy Laporte, Marie-Anne Lorient, Thomas Lecompte. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011 ; 23(1):8-17.
26. Schmitz EMH, Boonen K, van den Heuvel DJA, et al. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12(10):1636-1646.
27. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2012 ; 110(3):453-460.
28. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Étude "en vie réelle" du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. 2014 .
29. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014 ; 124(6):955-962.
30. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015 :131(2):157-64.

31. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014 ; 383(9921):955-962.
32. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *New England Journal of Medicine* 2013 ; 368(14):1272-1274.
33. Hernandez I, Baik S, Piñera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* 2015 ;175(1):18-24.
34. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2011 ; 104(12):669-676.
35. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Point d'information : Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire. 2012 .
36. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013 ; 32(10):691-700.
37. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation* 2012 ; 126(3):343-348.
38. European Medicines Agency. Pradaxa – EMEA/H/C/000829/X/13/G. 2011 .
39. Antovic JP, Skeppholm M, Eintrei J, et al. Evaluation of coagulation assays versus LC-MS/MS for determinations of dabigatran concentrations in plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 ; 69(11):1875-1881.
40. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al. Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran. *Stroke* 2011 ; 42(12):3594-3599.
41. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, et al. Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With Rivaroxaban. *Stroke* 2013 ; 44(3):771-778.
42. Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012 ; 10(9):1841-1848.
43. Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al. Evaluation of Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII to Reverse Rivaroxaban in a Rabbit Model: *Anesthesiology* 2012 ; 116(1):94-102.
44. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thrombosis and Haemostasis* 2012 ; 108(2):217-224.
45. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011 ; 124(14):1573-1579.

46. Dager WE, Gosselin RC, Roberts AJ. Reversing Dabigatran in Life-Threatening Bleeding Occurring During Cardiac Ablation With Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity: *Critical Care Medicine* 2013 ; 41(5):e42-e46.
47. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008 .
48. Saklad MD, Meyer. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941 ; 2(3):281-284.
49. Dripps R. American Society of Anesthesiologists. New Classification of Physical Status. *Anesthesiology* 1963 ; 24:111.
50. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 2010 ; 138(5):1093-1100.
51. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001 ; 285(22):2864-2870.
52. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 ; 137(2):263-272.
53. Comité français d'accréditation (COFRAC) - Section Santé Humaine. Guide technique d'accréditation de vérification (Portée A) / validation (Portée B) des méthodes en biologie médicale - SH GTA 04. 2011 .
54. Petersen MB, Jørgensen HL, Hansen K, Duus BR. Factors affecting postoperative mortality of patients with displaced femoral neck fracture. *Injury* 2006 ; 37(8):705-711.
55. Ho C-A, Li C-Y, Hsieh K-S, Chen H-F. Factors determining the 1-year survival after operated hip fracture: a hospital-based analysis. *J Orthop Sci* 2010 ; 15(1):30-37.
56. Localio AR, Berlin JA, Ten Have TR, Kimmel SE. Adjustments for center in multicenter studies: an overview. *Ann. Intern. Med.* 2001 ; 135(2):112-123.
57. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor: *Thrombosis and Haemostasis* 2010 ; 103(4):815-825.
58. Stangier DJ. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008 ; 47(5):285-295.
59. Douxfils J, Lessire S, Dincq AS, et al. Estimation of dabigatran plasma concentrations in the perioperative setting: An ex vivo study using dedicated coagulation assays. *Thrombosis and Haemostasis* 2014 ; 113(3).
60. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988 ; 51(11):1457.
61. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited. *Stroke* 2001 ; 32(9):2012-2020.

62. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, et al. Reversal of Apixaban Induced Alterations in Hemostasis by Different Coagulation Factor Concentrates: Significance of Studies In Vitro with Circulating Human Blood. *PLoS ONE* 2013 ; 8(11):e78696.
63. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000 ; 160(6):809-815.
64. Bechtel BF, Nunez TC, Lyon JA, Cotton BA, Barrett TW. Treatments for reversing warfarin anticoagulation in patients with acute intracranial hemorrhage: a structured literature review. *Int J Emerg Med* 2011 ; 4(1):40.
65. Dowlatshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, et al. Poor prognosis in warfarin-associated intracranial hemorrhage despite anticoagulation reversal. *Stroke* 2012 ; 43(7):1812-1817.
66. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013 ; 19(4):446-451.
67. Sheffield WP, Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Bhakta V, Arnold DM, Crowther MA. γ T-S195A thrombin reduces the anticoagulant effects of dabigatran in vitro and in vivo. *J. Thromb. Haemost.* 2014 ; 12(7):1110-1115.
68. Schiele F, Ryn J van, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013 ; 121(18):3554-3562.
69. Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O. Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: Porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab: *Thrombosis and Haemostasis* 2015 ; 113(4).
70. Boehringer Ingelheim. Reversal of Dabigatran Anticoagulant Effect With Idarucizumab - ClinicalTrials.gov n°NCT02104947. 2014 .

Annexe 1. Cahiers de recueils du registre national GIHP NACO. **A.** Partie commune aux 2 cahiers. **B.** Partie propre au cahier geste invasif. **C.** Partie propre au cahier hémorragie.

A.

<p style="font-size: small; color: gray;">Cahier d'observation en version papier (CRS)</p> <p style="text-align: right; font-size: small; color: gray;">version du 3 juin 2013</p>	<p style="font-size: small; color: gray;">d'observation en version papier (CRF)</p> <p style="text-align: right; font-size: small; color: gray;">version du 3 juin 2013</p>
--	---

MODULE PATIENT

Age : ans

Sexe : Femme Homme

Poids : kg

Taille : cm

Créatininémie : µmol/l ou mg/l ou µg/dl

Cockcroft et Gault : ml/min

Antécédents :

Non connus Oui Non

HTA Oui Non

Insuffisance cardiaque Oui Non

Cardiopathie ischémique Oui Non

AVC Oui Non

Diabète Oui Non

Maladie vasculaire (AMI, coronaropathie, plaque aortique) Oui Non

Fonction hépatique anormale : (cirrhose, bili > 2N, Transa ou Ph. Alc > 3N) Oui Non

ATCD de saignement Oui Non

Ethylisme chronique Oui Non

ATCD d'INR labile lorsque le patient était sous AVK Oui Non
(INR instable nécessitant des modifications fréquentes de posologie d'AVK)

MODULE NACO

tient est-il traité par :

Dabigatran (Pradaxa®)

Dose : 110 mg matin et soir
 150 mg matin et soir
 Autre :

Rivaroxaban (Xarelto®)

Dose : 20 mg/j
 15 mg une fois par jour
 15 mg matin et soir
 Autre :

Apixaban (Eliquis®)

Dose : 2,5 mg matin et soir
 5 mg matin et soir
 Autre :

is combien de temps est-il traité ?

Ne sait pas
 < 1 semaine
 1 semaine-1 mois
 1 à 6 mois
 > 6 mois

e est l'indication ?

Si prévention NTEV en chirurgie problème de franchise/genou seul : le patient doit sortir du registre

Ne sait pas
 Prévention de risque cardio-embolique (fibrillation atriale)
 Traitement d'un événement thrombo-embolique veineux
Préciser le délai depuis le dernier événement thrombo-embolique mois
Préciser le type de dernier événement thrombo-embolique :
 Embolie pulmonaire
 Thrombose veineuse proximale
 Autres :

ser la date et l'heure de la dernière prise :

Ne sait pas
Date : / /
Heure : :

Page 2 sur 11

Page 3 sur 11

MODULE COMEDICATION

Interaction pharmacologique pouvant aggraver le risque hémorragique

Rappel des interactions

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Métabolisme	Substrat Pgp	Hépatique (CYP3A4), substrat Pgp	Hépatique (CYP3A4), substrat Pgp
Élimination	Élimination rénale +++	Élimination rénale et hépatique	Élimination rénale et hépatique
Interaction pharmacodynamique	Clopidogrel, Aspirine, AIN, Autre anticoagulant (notamment lors des relais)		

Le patient est-il traité ou a-t'il été traité dans les derniers jours par ?

AINS :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> nom du médicament :
Aspirine :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Clopidogrel (Plavix®) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Prasugrel (Eflent®) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Ticagrelor (Brilique®) :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Antivitamines K :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Acénocoumarol (Sintrom®; Minisintrom®) <input type="checkbox"/> Fluindione (Previscan®) <input type="checkbox"/> Warfarine (Coumadine®) <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
HBPM :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Fondaparinux :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Héparine non fractionnée :	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Autre antithrombotique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non en cours <input type="checkbox"/> ou interrompu <input type="checkbox"/> le <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

Interaction pharmacocinétique pouvant modifier le métabolisme des NACO

Le patient est-il traité par un des médicaments ci-dessous? Oui Non

Interaction	CYP 3A4 et/ou Pgp	
	Forte	Faible
METABOLISME	cimetidine <input type="checkbox"/>	Répaglinide, Sitagliptine <input type="checkbox"/>
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	amiodarone/dronédarone <input type="checkbox"/> diltiazem/vérapamil <input type="checkbox"/> Nifedipine <input type="checkbox"/>	Quinidine Digoxine <input type="checkbox"/> Nifedipine <input type="checkbox"/> Ivabradine, Eplerenone <input type="checkbox"/> Atorvastatine, Simvastatine <input type="checkbox"/> Aliskirène <input type="checkbox"/>
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES		Corticoïde: budesonide, dexaméthasone <input type="checkbox"/>
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE	Doxycycline <input type="checkbox"/> Macrolides :Erythromycine clarithromycine... <input type="checkbox"/> Azolés : Fluconazole itraconazole... voriconazole posaconazole <input type="checkbox"/> ritonavir, Indinavir, nelfinavir... <input type="checkbox"/> Acide fucidique, Rifampicine <input type="checkbox"/>	Ciprofloxacine <input type="checkbox"/>
IMMUNOMODULATEURS	Glivec (imatinib), Tasigna <input type="checkbox"/> Casodex <input type="checkbox"/>	Cyclophosphamide, docétaxel, tamoxifène... <input type="checkbox"/> Ciclosporine, tacrolimus... <input type="checkbox"/>
SYSTEME NERVEUX	Antiépileptiques <input type="checkbox"/> Fluoxétine <input type="checkbox"/>	Opioides loperamide tramadol fentanyl... oxycodone... <input type="checkbox"/> Alprazolam, zolpidem, zolpiclone <input type="checkbox"/> Halopéridol, Amitriptyline, Donépézil <input type="checkbox"/> <u>Antidépresseurs sérotoninergiques</u> : Duloxétine, Venlafaxine, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Citalopram... <input type="checkbox"/> Imipramine, venlafaxine, mirtazapine <input type="checkbox"/>
AUTRES	Jus de pamplemousse, Millepertuis <input type="checkbox"/>	

MODULE EVOLUTION

à remplir le jour de la sortie ou à J30 si le patient est toujours hospitalisé

Date de sortie de l'hôpital : / /

Événement cardiovasculaire ? Oui Non

Événement thrombo-embolique veineux Oui Non
date / /
Préciser :

AVC/AIT Oui Non
date / /

Embolie systémique/ischémie aigüe Oui Non
date / /

SCA Oui Non
date / /

OAP Oui Non
date / /

Choc cardiogénique Oui Non
date / /

Autre événement hémorragique majeur Oui Non

Préciser la localisation :

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Intracranien : | <input type="checkbox"/> Syndrome des loges | <input type="checkbox"/> Hémarthrose |
| <input type="checkbox"/> Intraoculaire | <input type="checkbox"/> Intraspinal | <input type="checkbox"/> Hémoptysie |
| <input type="checkbox"/> Hémothorax | <input type="checkbox"/> Rétroorbitaire | <input type="checkbox"/> Hématome |
| <input type="checkbox"/> Hémopéritoine | <input type="checkbox"/> Hémopéricarde | <input type="checkbox"/> Hémorétropéritoine |
| <input type="checkbox"/> Hémorragie digestive aigüe | <input type="checkbox"/> Hématome musculaire profond | <input type="checkbox"/> Autre : |

Autre : Oui Non Préciser : _____

Reprise de l'anticoagulation prévue : Oui Non

Par quel médicament ?

- Héparine SC ou IV
- HBPM
- fondaparinux
- AVK
- dabigatran
- rivaroxaban
- apixaban
- autre

Décès : Oui Non

Date / /

Décès lors de l'hospitalisation: Oui Non

Cause du décès probable du décès :

- Cardio
- Hémorragique
- Septique
- Neurologique
- Autre :

Avez-vous signalé cet(ces) événement(s) à la pharmacovigilance ? Oui Non

Considérez-vous que cet(ces) événement(s) décrit(s) est(sont) imputables à :

- L'administration des NACO :
 - Exclu
 - Douteux
 - Plausible
 - Vraisemblable
 - Très vraisemblable
- L'administration d'agents pro-coagulants :
 - Exclu
 - Douteux
 - Plausible
 - Vraisemblable
 - Très vraisemblable

GIHP – NACO _ CRF geste invasif

Observatoire

des **Gestes Invasifs** et des **Hémorragies** chez les **Patients** traités par les **Nouveaux AntiCoagulants Oraux**

Cet observatoire a pour objectif de décrire la prise en charge de patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) dans l'indication fibrillation atriale ou traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse et présentant une hémorragie active ou nécessitant un geste invasif en urgence.

Si le patient ne saigne pas mais doit avoir un geste invasif en urgence (chirurgie, gestes diagnostics...), veuillez remplir ce cahier d'observation.

Initiales patient :

Date hospitalisation :

MODULE GESTE INVASIF URGENT

B1-AVANT LA REALISATION DU GESTE (HORS GESTE D'HEMOSTASE)

TEMPS NECESSAIRE POUR ATTEINDRE UN SEUIL DE SECURITE HEMOSTATIQUE

Fonction de la concentration du médicament et de la demi-vie du médicament, elle-même dépendant de la fonction rénale et des comédications éventuelles

Le seuil de sécurité hémostatique n'est pas connu. En première approximation, selon les données publiées des essais cliniques dans l'ACFA, il pourrait être voisin de 30 ng/ml.

Un TP et un TCA normaux indiquent que les concentrations plasmatiques des médicaments sont très faibles ou nulles, mais ces tests ne sont pas spécifiques et peuvent être allongés par la pathologie du patient indépendamment du médicament anticoagulant.

L'INR ne doit pas être utilisé pour apprécier le seuil de sécurité hémostatique

- Date d'hospitalisation : / /
- Score ASA : 1 2 3 4 5
- Le geste a-t-il été retardé en raison du traitement par NACO ? Oui Non
Si oui, de combien de temps ? heures
- Hémoglobinémie préopératoire: g/dl
- Administration préopératoire de médicaments procoagulants Oui Non

Si oui

CCP = PPSB Oui Non

Dose initiale : / / et heure :

Seconde dose : / / et heure :

FEIBA Oui Non

Dose initiale : / / et heure :

Seconde dose : / / et heure :

Facteur VII activé (Novoseven®)

Dose initiale : / / et heure :

Seconde dose : / / et heure :

Autre : Oui Non

- De l'acide tranexamique a-t-il été administré ? Oui Non
- Dialyse préopératoire de dabigatran en vue de diminuer la concentration de dabigatran Oui Non

Si oui :

- Hémodialyse
 Hémodiafiltration
 Dialyse péritonéale
 autre :
 Ne sait pas

Anticoagulation machine :

- aucune
 citrate
 héparine
 autre :

Durée : heuresConcentration de dabigatran : avant : ng/ml après : ng/mlCombien de séances de dialyse ?

Le bilan d'hémostase est un élément important pour analyser les données de cet observatoire.

Noter tous les bilans d'hémostase qui vous paraissent importants.

Bilan d'hémostase avant le geste: 1

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

Bilan d'hémostase avant le geste: 2

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
Contactez le laboratoire d'hémostase
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

B2- DESCRIPTION DU GESTE URGENT A REALISER (HORS GESTE D'HEMOSTASE)

Chirurgie : Oui Non Préciser avec le libellé exact du geste

Orthopédie : Neurochirurgie :
 Chirurgie digestive : Ophtalmologie :
 Urologie : ORL :
 Chirurgie vasculaire : Gynécologie :
 Autre : _____

Endoscopie : Oui Non Préciser avec le libellé exact du geste

Endoscopie digestive : Rectosigmoidoscopie :
 FOGD : Bronchique :
 Coloscopie : Urologique :
 Autre : _____

Radiologie interventionnelle : Oui Non Libellé exact du geste : _____

Ponction : Oui Non

Ponction lombaire :
 Ponction articulaire :
 Ponction biopsie :
 Pleurale :
 Péritonéale :
 Péricardique : _____

Cardiologie interventionnelle (SCA, DAI) : Oui Non Libellé exact du geste : _____

Anesthésie

Anesthésie générale Oui Non

Anesthésie loco-régionale Oui Non

Rachianesthésie
 Péridurale
 Bloc tronculaire
 Autre

Sédation Oui Non

Anesthésie locale Oui Non

B3-PENDANT LE GESTE (HORS GESTE D'HEMOSTASE):

- Date du geste / /

- Heure du geste :

- Saignement anormal (jugement clinique): Oui Non

excessif
 majeur
 catastrophique
 décès (si oui, cause) :

- a augmenté la durée d'intervention Oui Non
- a modifié la technique chirurgicale Oui Non
- a augmenté les besoins transfusionnels Oui Non

+ Administration de médicaments procoagulants Oui Non

Si oui

CCP = PPSB Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

FEIBA Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

Facteur VII activé (Novoseven®) Oui Non

Dose initiale : mg Date / / et heure :

Seconde dose : mg Date / / et heure :

Autre : _____ Oui Non

- De l'acide tranexamique a-t-il été administré ? Oui Non

- Le saignement s'est-il amendé après l'administration de ces produits :
 Oui, complètement
 Oui, partiellement
 Non

- Ce saignement anormal a-t'il nécessité une transfusion? Oui Non

Concentré globulaire nombre

Nbre de concentrés plaquettaires transfusés (MCD,CDA) nombre

Plasma frais congelé nombre

Fibrinogène g

B4-APRES LE GESTESaignement anormal du site opératoire : Oui Non- Constaté le / / à :

- Excessif
- Majeur
- Catastrophique
- Décès (si oui cause) :

- Hématome (paroi) Oui Non
- Débit de drainage augmenté (redons, drains) Oui Non
- A nécessité une reprise chirurgicale ou geste d'hémostase (embolisation/endoscopie) Oui Non
- A augmenté les besoins transfusionnels Oui Non

Hémoglobininémie postopératoire : g/dlSaignement en dehors du site opératoire Oui Non Localisation : Administration de médicaments procoagulants Oui Non

Si oui

CCP = PPSB Oui NonDose initiale : U Date / / et heure : Seconde dose : U Date / / et heure : **FEIBA** Oui NonDose initiale : U Date / / et heure : Seconde dose : U Date / / et heure : **Facteur VII activé (Novoseven®)** Oui NonDose initiale : mg Date / / et heure : Seconde dose : mg Date / / et heure : **Autre :** Oui Non

- De l'acide tranexamique a-t-il été administré ? Oui Non
- Le saignement s'est-il amendé après l'administration de ces produits :
- Oui, complètement
- Oui, partiellement
- Non

- Ce saignement anormal a-t-il nécessité une transfusion? Oui Non

- Concentré globulaire nombre
- Concentré plaquettaire nombre
- Plasma frais congelé nombre
- Fibrinogène g

- Dialyse postopératoire en vue de diminuer la concentration en dabigatran Oui Non

Si oui :

- Hémodialyse
- Hémodiafiltration
- Dialyse péritonéale
- autre :
- ne sait pas

Anticoagulation machine :

- aucune
- citrate
- héparine
- autre :

Durée : heuresConcentration de dabigatran : avant : ng/ml après : ng/mlCombien de séances de dialyse ?

Le bilan d'hémostase est un élément important pour analyser les données de cet observatoire. Noter tous les bilans d'hémostase qui vous paraissent importants.

Bilan d'hémostase après le geste: 1

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

Bilan d'hémostase après le geste: 2

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

GIHP – NACO – CRF saignement

Observatoire

des **Gestes Invasifs** et des **Hémorragies** chez les **Patients**
traités par les **Nouveaux AntiCoagulants Oraux**

Cet observatoire a pour objectif de décrire la prise en charge de patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) dans l'indication fibrillation atriale ou traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse et présentant une hémorragie active ou nécessitant un geste invasif en urgence.

Si le patient présente un saignement, spontané ou traumatique, nécessitant une hospitalisation, veuillez remplir ce cahier d'observation.

Initiales patient :

Date hospitalisation :

C.

MODULE SAIGNEMENT / TRAUMA

A1 : CLINIQUE

Le patient présente un saignement ou un traumatisme

- Date de l'évènement : / / et heure de l'évènement : :
- Date de l'hospitalisation : / /
- Le patient est pris en charge :
 - Àux Urgences :
 - En Unité de soins intensifs, soins continus, réanimation :
 - Au Bloc opératoire/Secteur d'endoscopie/Radiologie interventionnelle :

- Il s'agit d'un saignement :

Spontané (ou hors de proportion avec un trauma de la vie courante)

Préciser la localisation :

- Intra-crânien :
 - Syndrome des loges
 - Intra-axial
 - Extra-axial
 - Intra-papillaire
 - Hémo-spécifique
 - Hémo-péritonéale
 - Hémo-diploïque
 - Hémo-encéphalique
- Intra-craânien :
 - Hémo-céphalite
 - Hémo-péritonéale
 - Hémo-encéphalite
 - Hémo-diploïque
 - Hémo-encéphalite
 - Hémo-diploïque
 - Hémo-encéphalite
- Hémo-diploïque
- Hémo-encéphalite
- Hémo-diploïque
- Hémo-encéphalite
- Hémo-diploïque
- Hémo-encéphalite

Traumatique

Polytraumatisme

Trauma crânien

Polytraumatisme

Score ISS :

- Tête et cou :
- Abdomen, pelvis :
- Face :
- Members, bassin :
- Thorax :
- Peau, tissus sous-cutané :

Trauma crânien

Score de Glasgow :

- Pression artérielle systolique < 90 mmHg : Oui Non
- Hémoglobine : g/dl
- Hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel ? Oui Non
- L'accident hémorragique a-t-il été déclaré à la Pharmacovigilance ? Oui Non

A2 : BIOLOGIE

Le bilan d'hémostase est un élément important pour analyser les données de cet observatoire. Noter tous les bilans d'hémostase qui vous paraissent importants.

Bilan d'hémostase: 1 à l'admission

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
Contacter laboratoire d'hémostase
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

Bilan d'hémostase: 2 à l'admission

- Date du prélèvement / /
- Heure du prélèvement :
- Ratio Temps de Quick (malade/témoin) (ceci n'est pas l'INR) ,
- TP (%)
- TCA (ratio): ,
- Fibrinogène: , g/l
- Plaquettes: g/l
- Conc. plasmatique du NACO: ng/ml ou µg/l
non disponible non fait

A3 : STRATEGIE

L'épisode hémorragique a-t-il nécessité l'administration des produits suivants ? oui non

- Concentré globulaire nombre
- Concentré plaquettaire nombre
- Plasma frais congelé nombre
- Fibrinogène g

Administration dans les :

- 0-12 premières heures
- 12-24 premières heures
- > 24 premières heures

- Hémorragie contrôlable par les moyens mécaniques Oui Non
- Un geste hémostatique a-t'il été nécessaire ? Oui Non
 - si oui Acte chirurgical
 - Embolisation :
 - Endoscopie :
 - Autre :

Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote.

Les concentrés de complexe prothrombinique non activés (CCP, anciennement PPSB), ou activés (FEIBA®), ont un effet sur les tests de coagulation in vitro, mais les données sur leur activité hémostatique en cas de saignement sont très partielles, spécialement dans les situations de surdosage. Par ailleurs, leur sécurité (risque thrombotique) dans cette indication n'a pas été évaluée.

- Administration de médicaments procoagulants Oui Non

Si oui

CCP = PPSB Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

FEIBA Oui Non

Dose initiale : U Date / / et heure :

Seconde dose : U Date / / et heure :

Facteur VII activé (Novoseven®)

Dose initiale : mg Date / / et heure :

Seconde dose : mg Date / / et heure :

Autre : _____ Oui Non

- De l'acide tranexamique a-t-il été administré ? Oui Non
- Le saignement s'est-il amendé après l'administration de ces produits :
 - Oui, complètement
 - Oui, partiellement
 - Non

- Dialyse en vue de diminuer la concentration en dabigatran Oui Non

Si oui :

- Hémodialyse
- Hémodiafiltration
- Dialyse péritonéale
- autre :
- ne sait pas

Anticoagulation machine :

- aucune
- citrate
- héparine
- autre :

Durée : heures

Concentration de dabigatran : avant : ng/ml après : ng/ml

Combien de séances de dialyse ?

Annexe 2. Lettre d'information du registre national GIHP NACO.

Observatoire GIHP NACO

Note d'Information et de non opposition

à remettre au patient

Madame, Monsieur,

Vous suivez un traitement pour fluidifier le sang (anticoagulant « direct ») et vous êtes ou serez exposé à une situation pouvant favoriser le saignement.

Le corps médical souhaite collecter le maximum d'informations sur la gestion de ces médicaments nouveaux dans ce type de situation. Afin de pouvoir donner des conseils aux médecins qui seront dans le futur confrontés à la même situation, le GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) désire recenser des cas comme le vôtre, au moyen d'un observatoire informatisé. Cet observatoire sera national (100 centres hospitaliers participeront) avec une participation de centres en Suisse, Belgique, Canada et Espagne.

L'intérêt de cet observatoire vous sera expliqué par le médecin qui s'occupe de vous pour cet épisode. Il recueillera votre consentement oral préalablement à votre inclusion dans l'observatoire.

Votre participation à cet observatoire est libre et elle ne modifie pas les soins qui vous sont apportés et n'exige aucun examen supplémentaire que ceux requis pour votre prise en charge selon les bonnes pratiques actuelles. Il ne s'agit pas d'un essai thérapeutique. Les données utiles de votre dossier médical seront recueillies et analysées de façon anonyme. Ces données portent sur votre prise en charge médicale, vos antécédents médicaux, les traitements reçus, et les examens complémentaires. Vous pourrez si vous le souhaitez retirer à tout moment votre participation à l'observatoire sur simple demande auprès du médecin qui aura recueilli votre consentement initial.

Ces informations médicales sont nécessaires pour l'analyse statistique de cette étude. Ce sont vos données médicales recueillies de manière habituelle lors une admission dans n'importe quel service hospitalier ou en consultation. Un traitement informatisé de ces dernières sera réalisé, sachant qu'aucune information n'est directement nominative, ce qui garantit une totale confidentialité et anonymisation de vos données. Les données seront recueillies par les médecins qui vous prennent en charge sur un site internet sécurisé de façon anonyme. Le secret médical sera respecté.

Aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé du fait de votre participation à cet observatoire, aucune indemnité n'est prévue.

Conformément aux dispositions de loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Cet Observatoire a reçu l'avis favorable d'un comité d'éthique (CECIC : Comité d'Ethique des Centres d'Investigation Clinique de l'inter-région Rhône-Alpes-Auvergne) en date du 18/02/13 .

Je soussignée Mr/Me/Mlle.....

Ne souhaite pas participer à l'observatoire GIHP NACO. Aucune donnée me concernant ne sera prise en compte pour l'étude. J'ai bien compris que le fait de ne pas participer à l'étude ne changera en rien la façon dont je serais pris en charge.

Fait le : à.....

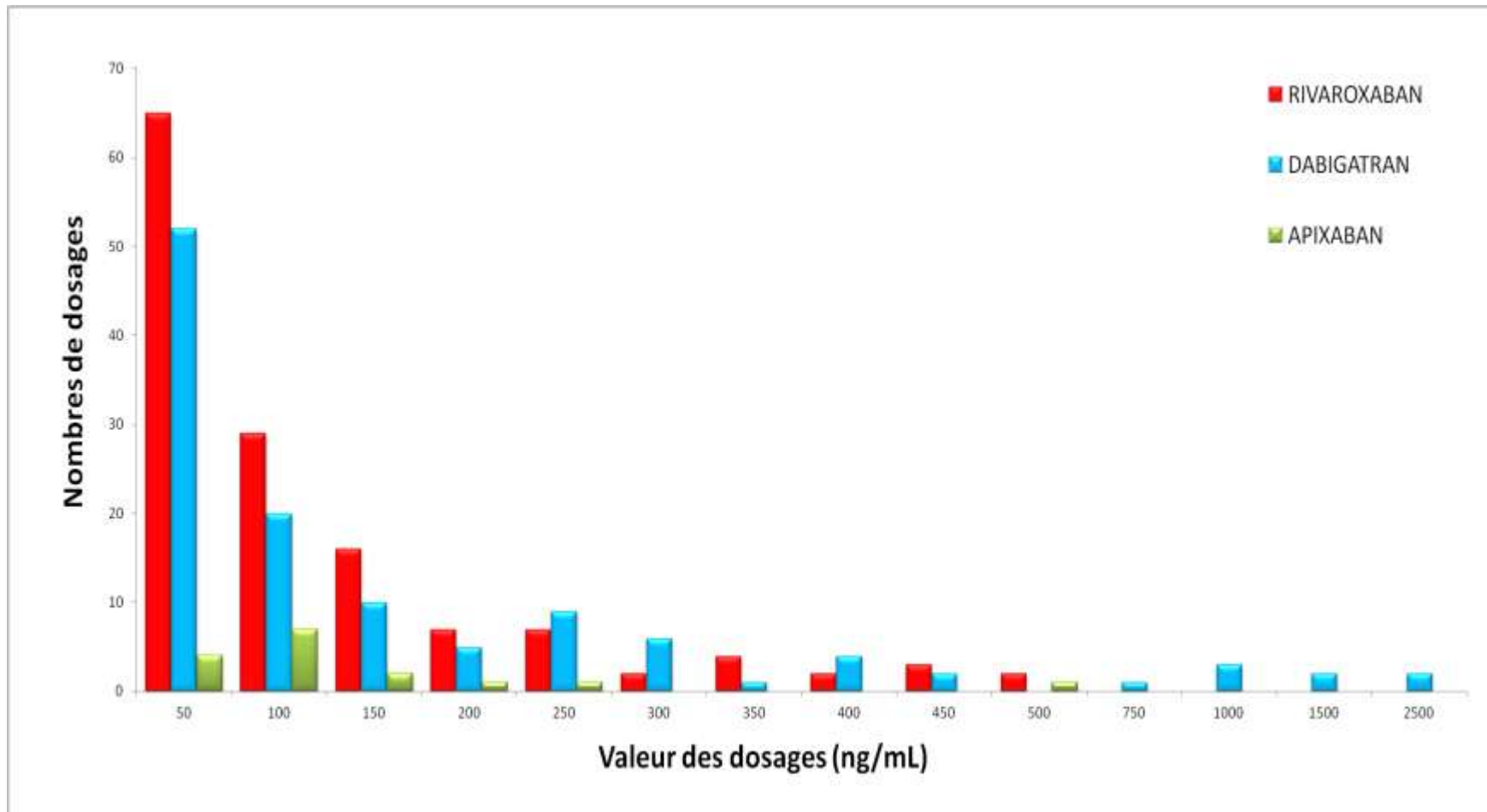
Pour le GIHP,

Pr Pierre Albaladejo
Pr Pierre Sié
Pr Charles Marc Samama
Pr Gilles Pernod
Pr Jean Luc Bosson

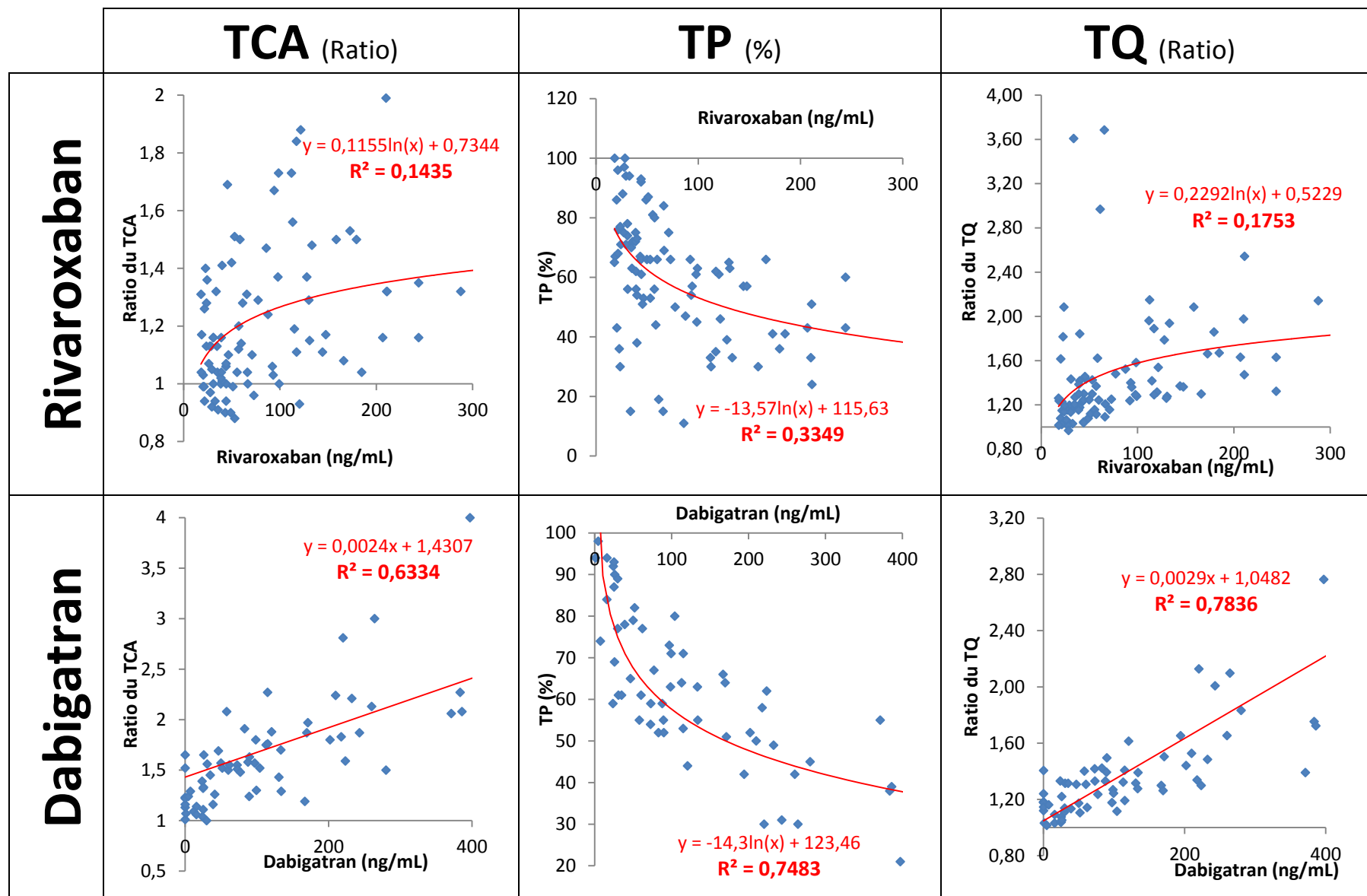
Centre Coordonateur

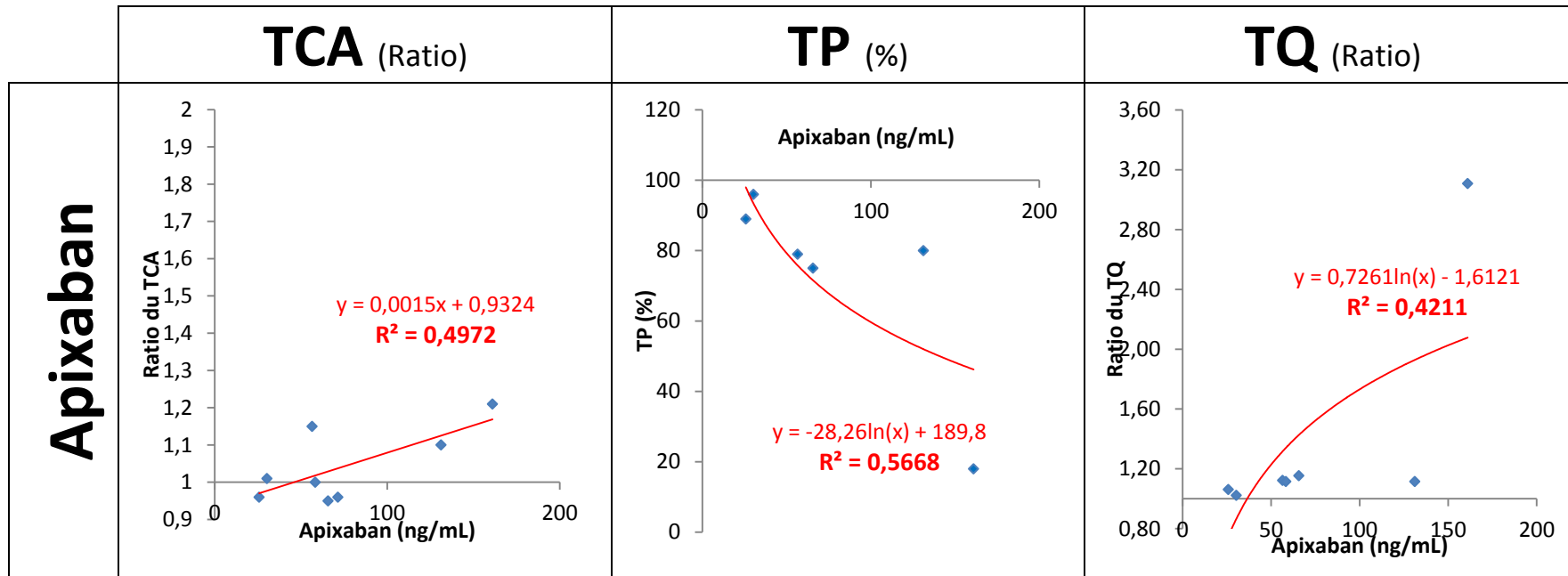
CHU Grenoble
CIC - Pavillon Taillefer
38043 Grenoble Cedex 09
Tel : 04 76 76 50 40

Annexe 3. Dispersion des dosages spécifiques des NACO. Extraction du logiciel MOLIS® le 11/02/2015 de tous les dosages depuis 2012 : rivaroxaban (n=137 ; moyenne à 103 ng/mL ± 112), Dabigatran (n=117 ; moyenne à 217 ng/mL ± 354), et Apixaban (n=16 ; moyenne à 105 ng/mL ± 116)

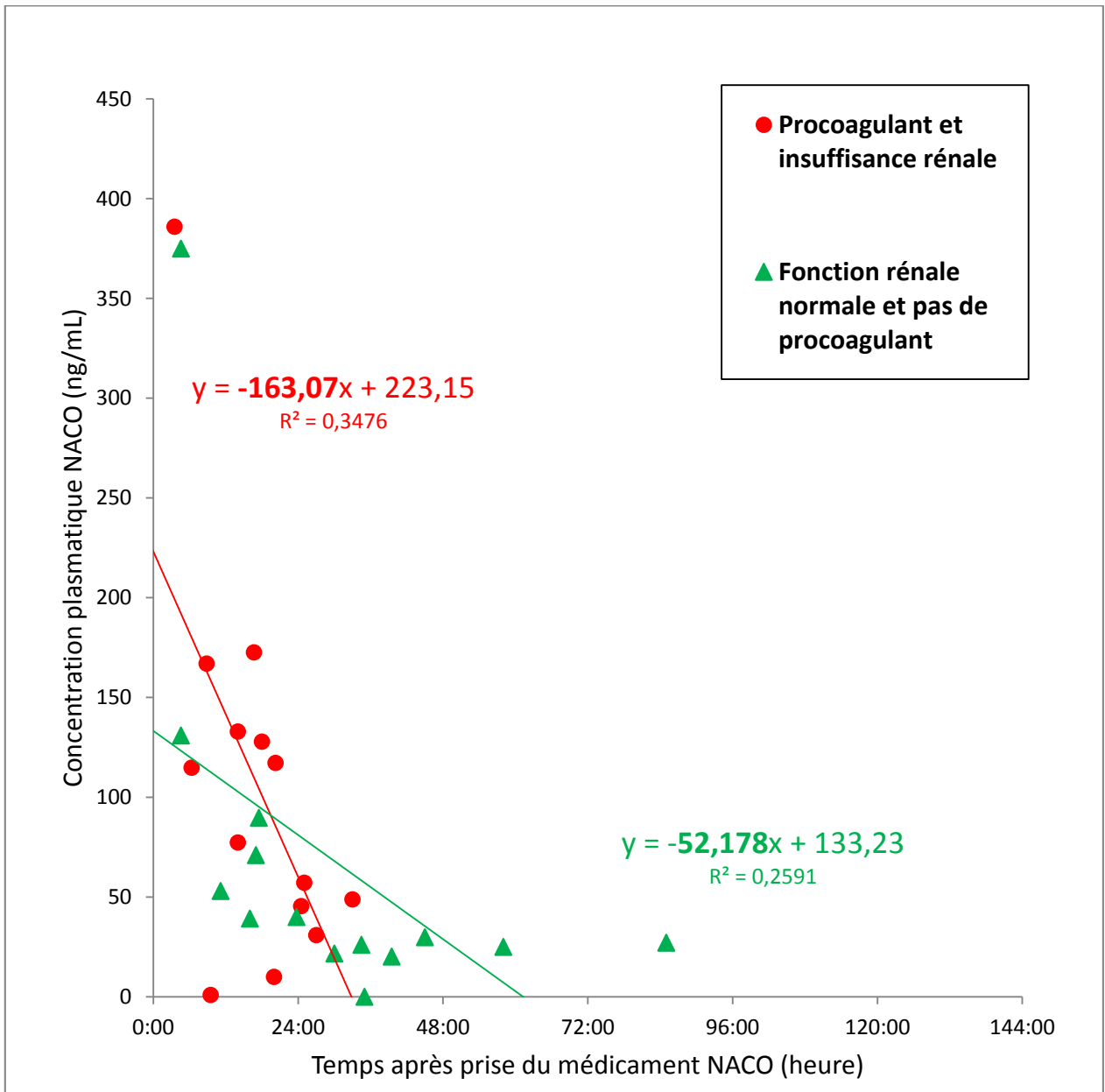


Annexe 4. Corrélation des bilans d'hémostase classiques et du dosage spécifique du NACO. Extraction du logiciel MOLIS® le 11/02/2015 de tous les dosages depuis 2012 : Rivaroxaban (n=137), Dabigatran (n=117), Apixaban (n=16 ; sur la page suivante).

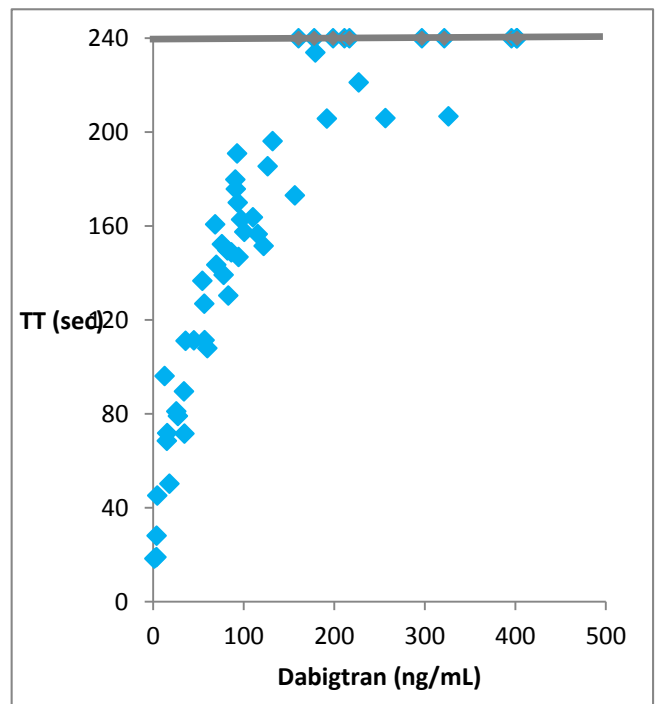
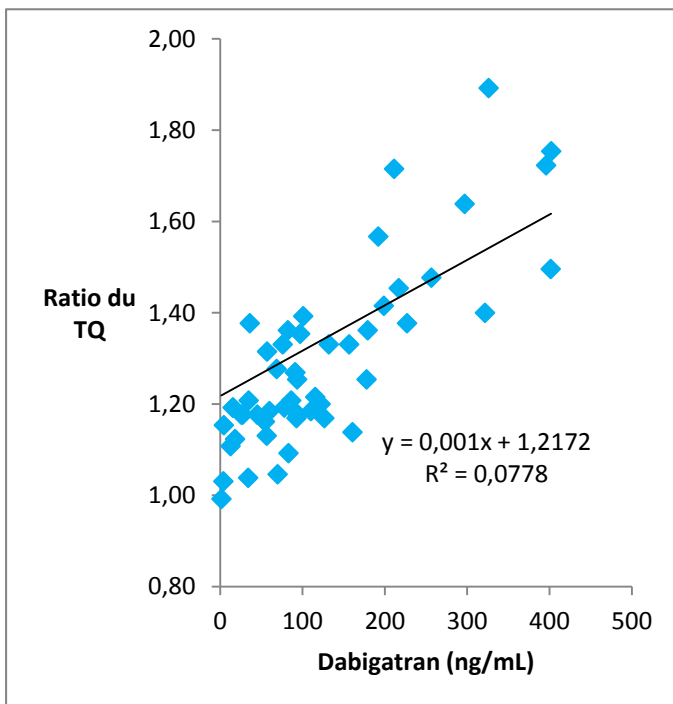
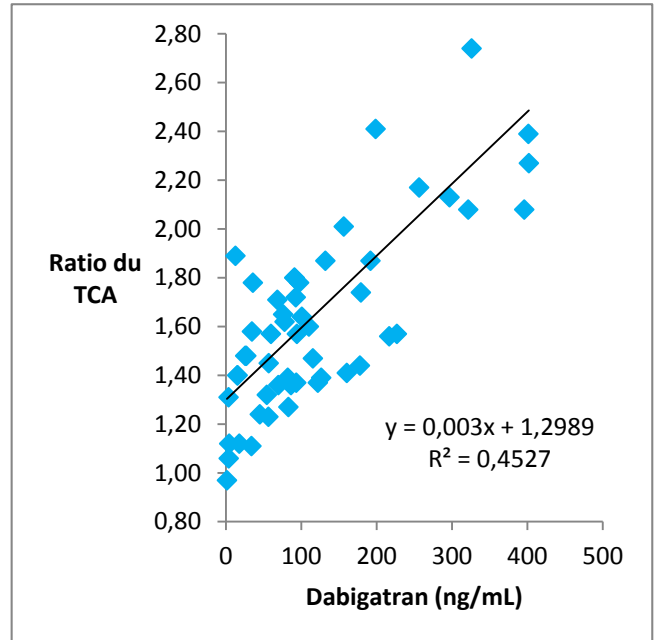
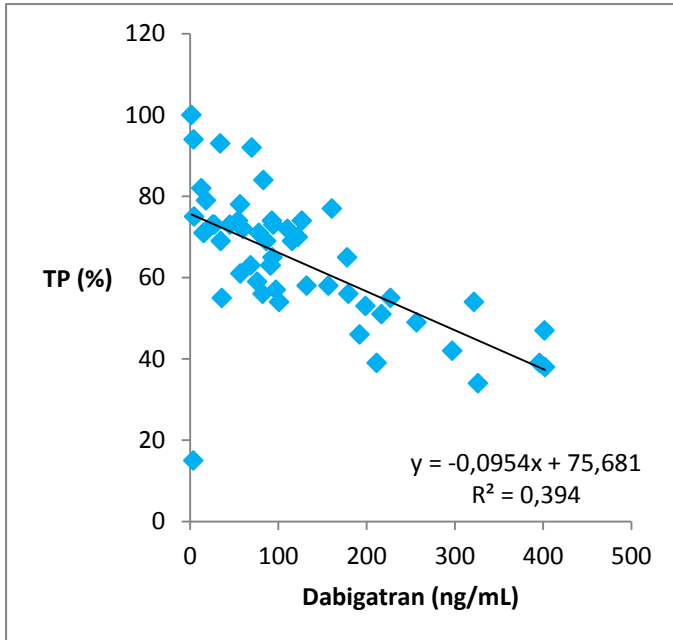




Annexe 5. Comparaison des pentes de concentration plasmatique des NACOS des patients du registre toulousain selon l'utilisation de procoagulants et leur fonction rénale. Analyse de sensibilité avec hypothèse la plus défavorable pour les procoagulants : patients avec procoagulants et insuffisants rénaux comparés aux patients sans procoagulants avec fonction rénale normale. n=28 dosages.



Annexe 6. Corrélation des bilans d'hémostase classiques par rapport au dosage spécifique du dabigatran dans l'étude expérimentale. La concentration plasmatique du dabigatran exprimée en abscisse est la moyenne du dosage Hemoclot Thrombin Inhibitor HYPHEN® Biomed et STA®-ECAII Diagnostica STAGO®. n=53.



RESUME

Contexte

De nouveaux médicaments anticoagulants oraux direct (dabigatran Pradaxa[®], rivaroxaban Xarelto[®], apixaban Eliquis[®]) sont disponibles pour la MTEV et l'ACFA mais posent la problématique de la gestion d'urgence lors d'hémorragie ou d'actes invasifs. Un groupe d'expert (GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire) a publié des propositions d'attitudes dans ces situations incluant l'utilisation hors AMM de médicaments procoagulants (concentrés de complexe prothrombinique : Octaplex[®], Feiba[®]). Pour étayer des recommandations de meilleur niveau de preuve, un observatoire national (GIHP-NACO : Gestes Invasifs et Hémorragies chez les Patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux) a été créé pour bénéficier d'un retour d'expérience clinique documenté.

Notre objectif est d'analyser l'expérience toulousaine dans le cadre de cet observatoire.

Méthode

Étude observationnelle prospective évaluant l'association entre la conformité aux propositions du GIHP, notamment sur l'utilisation de procoagulant, et la survenue de complications cardiovasculaires, thromboemboliques ou hémorragiques à 1 mois.

Résultat

82 patients ont été inclus à Toulouse et la plupart de ces patients âgés (77,5 ans de moyenne) sont sous rivaroxaban pour ACFA. 60 % sont dans le groupe hémorragie (intracérébrale le plus souvent) et 40 % dans le groupe geste invasif (pour fracture du col notamment). Les propositions du GIHP en termes de réalisation de tests biologiques, de report d'un geste invasif, d'utilisation de médicaments procoagulants si nécessaire sont globalement appliquées (73% des cas, 85 % et 80% respectivement) avec une fréquence des complications modérée (39% versus 50% en cas de non-respect de ces propositions). En analyse univariée, les médicaments procoagulants diminuent significativement les complications hémorragiques (RR à 0,2 [0,1 ; 0,9] ; p=0,03) mais auraient tendance à augmenter les événements cardiovasculaires ou thromboemboliques (RR à 2,3 [0,6 ; 9,4] ; p=0,26).

Conclusion

Avec la limite liée à l'effectif modeste de notre cohorte, nos résultats sont en faveur d'un impact favorable des propositions du GIHP dans la gestion des patients du CHU de Toulouse. Cette tendance devra être confirmée par les données multicentriques de l'observatoire national.

ABSTRACT

Background

New direct oral anticoagulants (dabigatran Pradaxa[®], rivaroxaban Xarelto[®], apixaban Eliquis[®]) have been developed for thromboembolic disease and atrial fibrillation, but there are concerns about management of hemorrhages or surgeries with these drugs. In front of these situations, a group of experts (GIHP: *groupe d'intérêt en hémostase périopératoire*) published propositions of attitudes including the off-label use of procoagulant drugs (prothrombin complex concentrate : Octaplex[®], Feiba[®]). A national observatory (GIHP-NACO: *Gestes Invasifs et Hémorragies chez les Patients traités par les Nouveaux AntiCoagulants Oraux*) was set up to collect and analyse clinical experiences in order to substantiate guidelines with a higher level of evidence.

Our aim was to describe the experience in Toulouse.

Method

Prospective observational study assessing the association between the compliance to GIHP propositions, notably the use of procoagulant drugs, and the occurrence of cardiovascular, thromboembolic or hemorrhagic events at 1 month.

Results

82 patients were included in Toulouse; most of these old patients (mean age of 77.5 years) were treated with rivaroxaban for atrial fibrillation. 60 % were in the hemorrhagic group (intracerebral the most often) and 40 % in the surgery group (femoral neck fractures especially). GIHP propositions in terms of biologic tests, delay of surgery, use of procoagulant drugs if needed, were globally followed (73% of cases, 85 % and 80% respectively) with moderate rate of complications (39% against 50% in case of non-compliance of these proposals). With univariate analysis, the use of procoagulant drugs decreased the occurrence of hemorrhagic events (RR = 0.2 [0.1; 0.9]; p=0.03); but, there was a tendency to increase number of cardiovascular or thromboembolic events (RR = 2.3 [0.6; 9.4]; p=0.26).

Conclusion

With the limit of its small size, this study indicates a positive impact of GIHP propositions for the management of in-patients in our hospital. This trend should be confirmed in the large multicenter population of the national observatory.