



HAL
open science

Thromboclic, outil numérique d'aide à la prescription des anticoagulants : évolution et mise à jour

Marine Escolano

► To cite this version:

Marine Escolano. Thromboclic, outil numérique d'aide à la prescription des anticoagulants : évolution et mise à jour. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932095

HAL Id: hal-01932095

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932095>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

Marine ESCOLANO

le 31/10/2017

**« Thromboclic, outil numérique d'aide à la prescription
des anticoagulants: évolution et mise à jour »**

Membres du jury :

Président : Professeur Jean Marc BOIVIN

Juges : Professeur Denis WAHL
Professeur Stéphane ZUILY
Dr Haroun BENAYAD

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

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

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)
*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A Notre Président, Directeur et Juge,

Monsieur le **Professeur Jean Marc BOIVIN**,
Professeur des Universités de Médecine Générale,

Vous m'avez inspiré le sujet de cette thèse et me faites l'honneur d'en accepter la présidence et la direction. Que vous trouviez dans ce travail l'assurance de mon estime et de ma reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le **Professeur Denis Wahl**,
Professeur de Médecine Vasculaire,

Vous m'avez permis et honorée de suivre la formation de médecine vasculaire.
Vous m'avez également apporté votre soutien, votre rigueur et vos critiques constructives tout au long de l'élaboration de ce travail « coagulant ».
Je vous prie d'accepter le témoignage de ma profonde estime et vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le **Professeur Stéphane ZUILY**,
Professeur de Médecine Vasculaire,

J'ai l'honneur d'apprendre à vos côtés, de bénéficier de votre écoute bienveillante, de vos conseils et de votre disponibilité dans cette belle discipline qu'est la médecine vasculaire.
Je vous remercie du privilège que vous me faites en acceptant de juger notre travail.

A notre Juge,

Monsieur le **Docteur Haroun BENAYAD**,
Médecine Vasculaire,

Je vous remercie d'avoir fondé le site web Thromboclic et de m'avoir permis de prendre le relais afin de le perpétuer.
A l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et de certifier notre travail, que vous trouviez ici le témoignage de tout mon respect.

A l'équipe de médecine vasculaire de Nancy et de Metz,

Merci de m'avoir accueilli chaleureusement à vos côtés, travailler dans une bonne ambiance est une chance rare.

A tous mes Maîtres ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont fait partager leur savoir et leurs expériences avec une mention spéciale pour le **Dr Khalife** et le **Dr Schaefer**.

A l'URPS de Lorraine, pour son financement qui a permis l'aboutissement et la mise à jour du projet Thromboclic.

A tous ceux qui m'ont accompagné durant mes études ou mes stages.

A tous mes collègues et à toutes mes rencontres, qui m'ont été si précieuses tout au long de mon internat.

A mes parents,

Qui sont, après des années de réflexion, les meilleurs parents qu'un enfant ait pu avoir. Merci à Papa, pour m'avoir fait découvrir et donner envie d'explorer le sens de la vie, de m'avoir transmis cet amour de la famille et cet humanisme médical, qui te caractérise. Merci à Maman, qui a toujours été à mon écoute, et m'a transmis la rigueur et l'organisation nécessaire à ce travail.

A Mathieu, ma lumière

Mon franc-comtois, celui qui a permis à la grenobloise que j'étais de remonter en Lorraine, afin d'y effectuer un internat riche en apprentissage, sous le couvert de ta cuisine, de ton bricolage et de ton amour. Merci de m'avoir supporté et soutenu tout le long de ces études et de ce travail, ces quelques lignes témoignent de mon admiration, de ma reconnaissance et de mon amour envers toi.

A Mamie et Pépère,

De qui je tiens ce côté pied-noir, qui me permet de ne rien lâcher, d'aller jusqu'au bout de tous mes projets. Merci à Pépère pour m'avoir transmis la fibre littéraire nécessaire à l'écriture d'une thèse, merci à Mamie, pour tes recettes de cuisine magiques qui ont accompagné les heures de travail, pour ton amour de la vie et des autres, qui te rendent si exceptionnelle.

A Nana et Pépé,

Dauphinois pur souche, m'ayant donné le goût des bonnes choses. Merci à Pépé, grâce à qui mes fauteuils d'un autre temps, restaurés avec amour, me permettent de travailler dans les meilleures conditions, merci à Nana pour tes anecdotes historiques et ta recette du meilleur gratin dauphinois.

A mon frère Guillaume et à ma sœur Eloïse,

Grandir à vos côtés était un bonheur, et j'espère que notre fratrie restera solidaire pour toujours. Merci à Eloïse, mon boubou, ma petite sœur adorée que j'épaulerais toute ma vie, merci à Guigui, mon petit frère, plus si petit que ça, en qui je suis fière et qui a contribué à l'élaboration de ce travail.

Au reste de ma famille (Pascal, Tata, Blandine, Nicolas, Tonton Roger, Christiane, Elisabeth, Thomas, Eléonore, Alain) merci pour votre soutien indéfectible tout le long de mes études et de ce travail, merci pour votre amour que je reçois chaque jour et qui contribue à mon équilibre et à ma joie. Merci à Etienne, mon Tienou, mon petit frère, de faire partie de ma vie.

A la famille Folley et Lamielle, merci de m'avoir accueilli dans cette belle région qu'est la Franche-Comté, dans votre famille qui est un exemple, et de m'avoir soutenu le long de mes études et de mon travail.

A Sarah, Emilie et Charlotte, les épaules sur qui compter à chaque moment difficile ou chaque moment de joie durant cet internat. Merci à vous pour ces moments de rigolade et de soutien qui ont permis l'accouchement de cette thèse. Je laisse le soin à Emilie de réaliser avec succès le prochain.

A Morgane, ma plus vieille amie, dans le bon sens du terme, experte dans la non conformité. La vie serait plus fade sans ta présence, merci de continuer à l'enjouer.

A Fred, membre de la Dream Team de Briey, grâce à toi, la pédiatrie est pour moi synonyme de bons souvenirs, merci de m'avoir rassuré et soutenu plus d'une fois lors de l'élaboration de cette thèse.

A Katia et Renaud, un couple modèle, merci à Katia, princesse rayonnante de bonté et de bienveillance, pour cette amitié solide, merci à Renaud, pour ces moments sportifs et caloriques, riches en bonheur.

A Agnès, expatriée en Auvergne, tu restes une amie exceptionnelle, ton sourire et celui de ton fils sont pour moi un formidable remède dans les moments difficiles.

A Vanessa, merci pour ton amitié fidèle. Ton énergie et ta ténacité dans les épreuves de la vie, sont un exemple pour moi.

A Alex, ton courage et ton optimisme dans la vie, sont un modèle, merci de m'avoir soutenu et encouragé durant ces longues études.

A mes amis de l'externat de Grenoble (Clara, Anthony, Agathe, Sara, Alex, Antonin, Vincent, Ariane, Alizée, Pauline, Clémentine, Eva, Sonia, Gulay, Coline, Mathilde, Julien) sans lesquels la vie n'aurait pas la même saveur. Dispersé aux quatre coins de la France pour l'internat, notre amitié reste toujours aussi intense.

A mes amis de Metz (Kader, Sara, Cyril, Jean-Seb, Misia, Tess, Mehdi, Lolo, Tim, Fred, Nader, Fatima), qui rendent la vie messine, agréable au quotidien. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ma formation.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à améliorer la version définitive de ce travail notamment papa, pépère, mathieu, maman et mamie pour leurs nombreuses relectures et vérifications.

« *Se réunir est un début ; rester ensemble est un progrès ; travailler ensemble est la réussite.* »

D'après Henry Ford
(1863-1947)

Serment

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

Plan

TABLE DES ABREVIATIONS	16
1. INTRODUCTION	17
1.1 Historique des anticoagulants.....	17
1.1.1 Héparine.....	17
1.1.2 Les AVK.....	17
1.1.3 Les héparines de bas poids moléculaire	18
1.1.4 Le fondaparinux.....	18
1.1.5 Les anticoagulants oraux directs.....	19
1.2 Les données portant sur les nouveaux anticoagulants oraux directs	19
1.3 Indications des anticoagulants.....	20
1.4 Risque hémorragique des anticoagulants.....	21
1.5 L'acte de prescription en cabinet de médecine générale	22
1.6 Anticoagulants et médecine générale.....	23
1.7 Site web Thromboclic	24
1.8 Objectif principal de la thèse	25
1.9 Objectif secondaire de la thèse.....	25
2. METHODES.....	27
2.1 Sources de données	27
2.2 Recherche de mots-clés.....	27
2.2.1 Recommandations	28
2.2.2 Situation d'urgence.....	28
2.2.3 Gestes sous anti-thrombotiques.....	29
2.2.4 Aide à la prescription	29
3. RESULTATS.....	30
3.1 Situation d'urgence.....	30
3.1.1 Constat du risque hémorragique des AOD.....	30
3.1.2 Propositions du GIHP en 2013 (avant réactualisation du site web Thromboclic)	33

3.1.3	Les agents hémostatiques disponibles	36
3.1.4	Autres moyens de neutralisation des AOD [17]	37
3.1.5	Actualités sur les antidotes	37
3.1.6	Réactualisation des propositions du GIHP en 2016 [17].....	43
3.2	Gestes sous anti thrombotiques (programmés)	52
3.2.1	Propositions du GIHP [33]	53
3.2.2	Propositions des sociétés savantes	56
3.3	Recommandations	59
3.3.1	Apixaban.....	60
3.3.2	Rivaroxaban.....	62
3.4	Aide à la prescription.....	63
3.4.1	Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde [45].....	63
3.4.2	Switch des anticoagulants	66
3.4.3	Oubli de dose [41] ; [49].....	69
4.	DISCUSSION	70
4.1	Mise à jour du site web Thromboclic	70
4.1.1	Aide à la prescription	70
4.1.2	Situation d'urgence.....	80
4.1.3	Gestes sous anti-thrombotiques.....	88
4.1.4	Recommandations	101
4.2	Amélioration du site web Thromboclic	105
4.2.1	Création d'un volet patient	105
4.2.2	Oubli de dose [42] ; [53].....	113
5.	CONCLUSION.....	114
6.	BIBLIOGRAPHIE	115
7.	ANNEXES.....	122

Clé USB jointe à chaque membre du jury avec la vidéo de démonstration du site web

Table des abréviations

AFSSAPS= Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM= Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM =Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOD = Anticoagulants Oraux Direct

ASMR= Amélioration du Service Médical Rendu

AVC= Accident Vasculaire Cérébral

AVK = AntiVitamine K

CCP= Concentré de Complexe Prothrombinique non activé

EMA= European Medicines Agency

EP= Embolie Pulmonaire

ESC= European Society of Cardiology

FA= Fibrillation Atriale

FANV= Fibrillation Atriale Non Valvulaire

FEIBA= Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (Concentré de complexe prothrombinique activé)

HAS= Haute Autorité de Santé

INR= International Normalized Ratio

MTEV= Maladie ThromboEmbolique veineuse

NACO= Nouveaux AntiCoagulants Oraux

NYHA= New-york Heart Association

PAS= Pression Artérielle Systolique

PAM= Pression Artérielle Moyenne

TVP= Thrombose Veineuse Profonde

1. Introduction

1.1 Historique des anticoagulants

On a vu ces derniers temps la recherche porter son effort vers cette nouvelle aventure avec l'apparition en nombre de nouveaux anticoagulants essentiellement synthétiques.

1.1.1 Héparine

L'héparine a été découverte en 1906 par Jay Mc Lean, étudiant en deuxième année de médecine. Quittant sa Californie natale pour se rendre aux côtés du chercheur William Howell, il cherchait tout d'abord à étudier les propriétés coagulantes de la céphaline et a finalement découvert, au niveau du foie de chien, d'autres phospholipides présentant les caractéristiques inverses. L'héparine, qui est un inhibiteur indirect de la thrombine et du facteur Xa, est aujourd'hui produite à grande échelle à partir d'un principe de purification de la muqueuse intestinale de porc. Cependant elle présente des inconvénients puisqu'elle est administrée sous forme injectable et doit nécessiter une surveillance biologique [1].

1.1.2 Les AVK

Les AVK ont, quant à eux, été découverts dans les années 1920 à cause de leurs effets indésirables. En effet une épidémie décima un bétail dans le Dakota du Nord, à cause d'une affection appelée « maladie intestinale hémorragique » qui n'était autre qu'une intoxication alimentaire. Les vaches ingéraient de l'ensilage moisi, et l'on observait chez ces animaux malades un temps de coagulation allongé. En retirant de l'alimentation du bétail une plante dite trèfle jaune ou trèfle doux, ceux-ci guérissaient.

Si le trèfle doux était mal traité ou insuffisamment sec, il pouvait développer une moisissure qui transformait une molécule naturellement présente dans le trèfle (la coumarine), en dicoumarol, qui s'avérait posséder des propriétés anticoagulantes. En 1940, le chercheur Link synthétisa le dicoumarol, et celui ci fut utilisé en pathologie humaine, notamment dans les thromboses veineuses profondes.

Parallèlement, une équipe de chercheurs danois isola puis synthétisa la vitamine K. Ils étudiaient alors le rôle du cholestérol dans l'alimentation, et décidèrent de nourrir des poulets avec une alimentation pauvre en lipides. Ces poulets carencés, développèrent la « maladie intestinale hémorragique ». Ils découvrirent que l'auteur de ces hémorragies était la privation d'une vitamine liposoluble qu'il appela vitamine K, K pour *Koagulation* en allemand [2].

Contrairement à l'héparine, les AVK n'agissent pas directement sur des facteurs de la coagulation activés, ils agissent sur le cycle de la vitamine K et inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant.

1.1.3 *Les héparines de bas poids moléculaire*

Aujourd'hui il faut parler d'héparine au pluriel [3]. En effet dans les années 80, ont été découvertes les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), qui sont produites à partir de l'héparine (chaines disaccharidiques les plus courtes). Elles présentent, par rapport à l'héparine, des avantages notamment sa meilleure biodisponibilité avec une adaptation au poids du patient. Cependant elles restent contre indiquées en cas d'insuffisance rénale.

1.1.4 *Le fondaparinux*

Une autre molécule de synthèse est découverte par la suite, dans les années 90 : le fondaparinux.

Elle a été synthétisée à partir d'unités saccharidiques de l'héparine. La base de sa recherche était de trouver des oligosaccharides courts gardant leur potentiel anti-thrombotique mais perdant leur action thrombopénisante. Le fondaparinux conduit à une inhibition indirecte par le biais de l'antithrombine et spécifique du facteur Xa. L'absence de surveillance plaquettaire en fait une thérapeutique appréciable pour le traitement et la prévention antithrombotique par voie parentérale.

Les inconvénients de l'utilisation de ces anticoagulants dit « classiques » ont conduit l'industrie pharmaceutique à orienter ses recherches vers de nouvelles molécules ayant le même pouvoir anti-thrombotique mais limitant l'effet iatrogène. Elles annoncent d'autres données encourageantes.

1.1.5 *Les anticoagulants oraux directs*

Une nouvelle famille d'anticoagulants, appelée « nouveaux » anticoagulants oraux directs (NACO) ou anticoagulants oraux directs (AOD) est apparue sur le marché. Ces molécules synthétiques permettent, comme le fondaparinux et les héparines, d'inhiber des facteurs de la coagulation activés, mais de façon sélective visant le facteur IIa ou Xa. Contrairement aux précédents, qui ont recours à une voie intraveineuse ou sous cutanée, celles-ci s'administrent par voie orale, et à l'inverse des AVK, ne nécessitent pas de surveillance biologique.

En pratique et avec l'évolution de la recherche, les AOD font maintenant partie de la panoplie de traitements anticoagulants utilisés par le médecin généraliste. Les chiffres actuels concernant leur prescription le démontrent.

1.2 Les données portant sur les nouveaux anticoagulants oraux directs

La nouvelle classe d'anticoagulants oraux directs est disponible en France depuis 2008. Elle est représentée par des inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) et du facteur X activé (anti-Xa) et constitue une alternative séduisante par rapport aux antivitamines K et aux héparines de bas poids moléculaires.

Ceci est démontré par les chiffres de l'ANSM, qui met en évidence une évolution de la prévalence d'utilisation des AOD et des AVK similaire à celle des ventes, avec une diminution de l'utilisation des AVK à partir de 2012 (1,9% à 1,7% des bénéficiaires du régime général en 2013) et une augmentation rapide d'utilisation des AOD à partir de 2011 (0,1% à 0,6%) en 2013 (Figure 1).

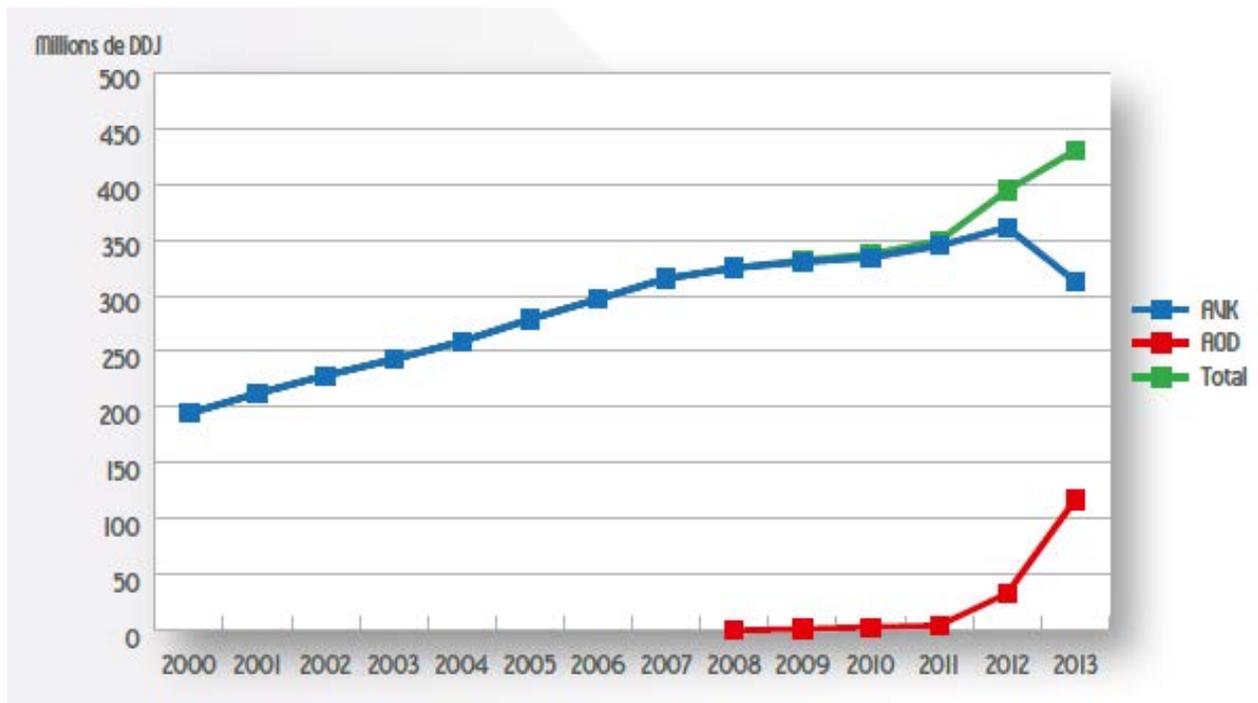


Figure 1 : Evolution des ventes des AOD entre 2000 et 2013 en DDJ (dose définie journalière) [4].

L'absence de surveillance biologique de ces traitements est mise en avant, mais ne dispense pas de bonnes règles de prescription en raison de leurs effets indésirables.

En effet, les essais pivots ayant conduit à la mise sur le marché de ces molécules ont montré que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD. [5].

Malgré des recommandations provenant de la Haute Autorité de Santé (HAS), de la société Européenne de Cardiologie (ESC), et de l'ANSM, la prescription et l'utilisation des AOD restent encore controversées, avec pourtant des indications bien définies.

1.3 Indications des anticoagulants

Les indications des traitements anticoagulants sont nombreuses et variées, que ce soit pour le traitement ou la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, ou la prophylaxie des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale ou porteurs de valve cardiaque.

Ces indications permettant la prévention et le traitement de la MTEV et de l'AVC, représentent un enjeu majeur de santé publique en raison de la surmortalité et de la sévérité des séquelles liées aux événements thromboemboliques et aux embolies systémiques, ainsi qu'en raison du nombre croissant de sujet atteints et des conséquences médicales, sociales et économiques.

L'indication et la prescription d'anticoagulant doivent toujours être pesées, en prenant en considération l'importance des effets indésirables potentiels. A cet effet, il est important de rappeler que chaque année, environ 10 % des patients traités par anticoagulants oraux au long cours, doivent avoir recours à une chirurgie ou à un acte invasif [5]. Ces situations nécessitent une prise en charge spécifique qui diffère selon que l'acte invasif est programmé ou urgent (cf infra).

Il n'en reste pas moins que ces traitements anti-thrombotiques sont fréquemment employés malgré leurs difficultés d'utilisation.

1.4 Risque hémorragique des anticoagulants

Les anticoagulants dits « classiques » représentés par les antivitamines K (AVK) et les héparines sont utilisés depuis près de 60 ans et leur rapport bénéfice/risque a été clairement établi.

Cependant ils présentent de nombreux inconvénients. En effet, les AVK se caractérisent par une grande variabilité inter et intra individuelle, ainsi que de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Ces molécules nécessitent une fenêtre thérapeutique étroite. Cette fenêtre est obtenue par une surveillance biologique rapprochée, par le biais du dosage de l'INR (International Normalized Ratio), qui permet une adaptation thérapeutique et limite les accidents thrombotiques et hémorragiques.

Pourtant, même dans les meilleures conditions d'utilisation, le TTR (Time in Therapeutic Range) obtenu avec les AVK est inférieur à 70 %. Autrement dit durant au moins un tiers du temps passé sous traitement AVK, l'anticoagulation est soit trop élevée, soit trop basse [3].

Le risque majeur de l'utilisation des AVK est constitué par la survenance d'accidents hémorragiques, dont la prévention et la prise en charge sont une préoccupation constante en médecine. Ce risque hémorragique est majoré dans

certaines situations en raison du mode d'action pharmacologique des anticoagulants: insuffisance rénale, faible poids corporel, insuffisance hépatique, interactions médicamenteuses, polyopathologies, gestes à risque hémorragique, erreur d'administration avec risque de surdosage en lien avec une polymédication.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de Santé (ANSM), les AVK correspondent à la plus forte incidence d'hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux (13%) [3].

Il existe toutefois une méthode simple permettant de reverser l'effet des AVK en cas de besoin, en administrant son antidote, la vitamine K.

Qu'en est-il des AOD et de ses antidotes? Nous verrons leur développement et nous serons attentifs à l'efficacité de ces nouveaux produits, dont un est actuellement sur le marché, lesquels permettront de faire face à une situation de surdosage.

Malgré la richesse des thérapeutiques anticoagulantes commercialisées en France, la prescription d'anticoagulant en médecine et particulièrement en médecine générale, devra toujours intégrer le profil personnel du patient au regard des effets indésirables pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital.

1.5 L'acte de prescription en cabinet de médecine générale

La prescription est le point de départ du circuit du médicament. C'est un processus relativement complexe au cours duquel le médecin prend une décision après arbitrage entre sa connaissance exacte de la pathologie suspectée, le diagnostic envisagé, son expérience professionnelle et les caractéristiques du patient. Mais cette démarche inclut également le choix éclairé du patient.

Les médecins généralistes sont à la base de ce processus de prescription côtoyant une population large présentant des pathologies variées. L'avancée rapide de la recherche médicale leur permet d'avoir un renouvellement des traitements avec l'arrivée sur le marché de nombreuses molécules de plus en plus efficaces.

On comprend alors la réputation bien établie des médecins français d'être très sensibles à l'arrivée des nouvelles spécialités sur le marché pharmaceutique et de les intégrer très rapidement à leur pratique, avec les effets positifs qu'offrent ces nouveaux médicaments. [6].

La prescription d'anticoagulants oraux en est un bon exemple. Pour guider la prescription du traitement anticoagulant, la Haute Autorité de Santé a publié un

document « Guide sur le parcours de soins dans l'indication Fibrillation atriale » [7] qui permet de décomposer en cinq étapes la prescription de l'anticoagulant :

- Evaluer le risque thromboembolique,
- Evaluer le risque de saignement,
- Poser l'indication du traitement anticoagulant oral au long cours,
- Prescrire un AVK ou un AOD,
- Apporter une éducation thérapeutique spécifique.

Ce type d'aide, malgré sa qualité scientifique, reste bien théorique et pas toujours facile à mettre en œuvre dans le cadre de la consultation quotidienne. Il nous paraît utile, dans la pratique des soins primaires, de disposer d'outils permettant une prescription facilitée et sécurisée.

1.6 Anticoagulants et médecine générale

Les anticoagulants oraux sont largement utilisés en médecine générale, et cette tendance ne cesse de croître en raison du vieillissement de la population et de la survenue de fibrillation atriale. On estime aujourd'hui à 3,12 millions de patients ayant reçu au moins un anticoagulant, en France [4]. L'augmentation de la prévalence des patients anticoagulés s'explique par l'extension des indications, renforcée par les recommandations médicales, ainsi que par le nombre grandissant de patients à traiter.

En effet, ces traitements concernent une population ayant un profil particulier, plutôt âgée, fragile. Le nombre d'individus concernés s'accroît naturellement avec l'évolution de la pyramide d'âge. L'âge, en lui-même n'est pas un facteur de restriction au traitement anticoagulant puisque l'on estime que l'exposition aux anticoagulants augmente avec celui-ci : 13,7 % des sujets âgés de 65 ans et plus ont été traités au moins une fois à un anticoagulant en 2013 (13,4 % en 2011) [4].

Le médecin généraliste, étant au centre de la gestion du traitement anticoagulant, est responsable de sa surveillance, de l'adaptation régulière de la posologie et d'une réévaluation de la balance « bénéfice-risque ». Bien que le traitement anticoagulant oral est souvent initié par un médecin spécialiste ou en milieu hospitalier, les médecins généralistes introduisent régulièrement ce type de traitement, étant les premiers prescripteurs dans le cadre de l'urgence et de la permanence des soins. Ils assurent à plus de 90% le renouvellement d'ordonnance et l'éducation thérapeutique du patient.

Au vu de l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique dans le domaine de

l'anticoagulation, il est utile d'avoir des outils permettant de décider quel est l'anticoagulant optimal pour chaque patient.

1.7 Site web Thromboclic

Le site Thromboclic (Image 1) crée en 2013, avec la collaboration entre l'unité de médecine vasculaire, le service d'hématologie biologique du centre hospitalier universitaire de Nancy, le département de médecine générale de l'Université de Lorraine, ainsi qu'un groupe d'expert composé de cardiologues, médecins généralistes, et angiologues et financé par l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) de Lorraine, est, depuis sa mise en place, un instrument pratique d'aide à la prescription des AOD et des AVK, destiné aux professionnels de santé, afin de les accompagner dans leur choix de l'anticoagulant le mieux adapté.

Durant notre semestre en qualité d'interne dans un service des urgences, puis dans un service de médecine vasculaire, nous avons été confrontés fréquemment à la mise en route d'un traitement anticoagulant oral, qui nécessitait une bonne information concernant leur utilisation, leurs différentes posologies et les risques encourus. De nombreux patients ont bénéficié d'une prescription d'anticoagulant oral direct à poursuivre en ville. Nous avons alors découvert le site web Thromboclic, permettant de disposer d'une aide précieuse facilitant la prescription rapide que ce soit pour l'initiation, le relai ou l'adaptation du traitement à l'occasion d'un geste invasif par exemple.

Image 1. Page d'accueil du site web Thromboclic



1.8 Objectif principal de la thèse

L'objectif principal de ce travail était de mettre à jour le site web Thromboclic afin de faire perdurer cet outil créé il y a 4 ans.

Effectivement, les données et les recommandations liées à l'utilisation des anticoagulants ne cessant de progresser, il devenait nécessaire d'effectuer une mise à jour. Il en est de même pour la gestion du risque hémorragique, sous AOD.

1.9 Objectif secondaire de la thèse

L'objectif secondaire était de développer un volet destiné aux patients permettant d'améliorer la compréhension du traitement personnel du patient et de l'intégrer à part entière dans sa pathologie.

En effet, d'après les dernières données datant de 2014 de l'ANSM, les utilisateurs

d'AOD sont dans l'ensemble légèrement plus jeunes que ceux d'AVK. Cette différence peut s'expliquer notamment par le maintien sous AVK des patients stabilisés sous ce traitement, et par une proportion croissante d'initiation sous AOD. De plus, les AOD sont également utilisés dans la prévention primaire des maladies veineuses thromboemboliques après une chirurgie orthopédique, une indication qui peut toucher particulièrement une population plus jeune [4].

L'accès des patients à ce site web pourrait également favoriser l'observance du traitement en intégrant des informations claires et simples sur l'oubli de dose, sur la nécessité et la durée du traitement et sur son indication. Cette observance est primordiale, d'autant plus que l'on sait qu'en cas de traitement prolongé, seulement 50 % des patients sont observants à leur traitement quelle que soit la pathologie considérée [8]. Dans le cas des AOD et de leurs indications (MTEV et FA), les conséquences d'un traitement sub-optimal peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

2. Méthodes

Dans ce cadre, il convenait pour répondre à la logique de la méthode employée, d'envisager dans un premier temps une analyse des sources de données (2.1.), à partir de la recherche des mots clés (2.2.).

2.1 Sources de données

La première démarche nous a conduits à effectuer une recherche bibliographique précise, afin de retrouver les données pratiques et scientifiques, de haut niveau, récentes et en cours pour permettre la mise à jour le site web.

Cette démarche était de première importance, dans la mesure où les médecins généralistes ou spécialistes faisant usage de Thromboclic, doivent être assurés que les sources des données sont constamment renouvelées pour suivre l'ampleur de la recherche et leur qualité ne fait aucun doute.

Le travail de recherche a été effectué de la manière suivante : la majeure partie des articles sélectionnés provenait d'une recherche sur les bases de données PubMed et Google Scholar.

Nous avons également utilisé des publications provenant de l'HAS, de l'AFSSAPPS, de l'EMA ainsi que les fiches Vidal des anticoagulants oraux directs.

Nous nous sommes attachés à rechercher les analyses ou études récentes, dans une période donnée, de mars 2015 à juin 2017, afin de tenir compte que la dernière mise à jour du site web avait été effectuée en mars 2015.

Les articles écrits dans une autre langue que française ou anglaise ont été exclus ainsi que ceux introuvables dans leur version intégrale.

2.2 Recherche de mots-clés

On peut considérer que le site web, pour organiser la matière qu'il contient, envisage quatre aspects, qu'il érige en quatre parties :

- Aide à la prescription
- Situation d'urgence
- Gestes sous anti-thrombotiques

- Recommandations

Pour chaque onglet il nous est apparu nécessaire de vérifier d'abord si les données étaient à jour. Pour cela nous avons pu sélectionner des mots-clés qui sont autant de directives.

Il existe actuellement en France trois anticoagulants oraux directs possédant une autorisation de mise sur le marché, et un anticoagulant en attente de commercialisation. Afin de regrouper les caractéristiques de chaque AOD, la dénomination internationale de chaque molécule en raison de ses caractéristiques est apparue comme un mot-clé : « Rivaroxaban », « Apixaban », « Dabigatran » et « Edoxaban ».

Dans un premier temps, pour sa mise en œuvre nous avons utilisé la base de recherche PubMed. En utilisant le mot-clé « Apixaban » seul, 946 articles sont apparus. Afin de préciser notre recherche, nous avons filtré les analyses par date (de mars 2015 à juin 2017), et coché l'item « Humans ». Enfin nous avons utilisé une équation de recherche comprenant : « Apixaban AND guideline ». Ce qui a permis de réduire les résultats à 37 articles. De même avec le Rivaroxaban, avec une sélection de 47 articles, le Dabigatran avec 47 articles et l'Edoxaban avec 16 articles.

2.2.1 *Recommandations*

Afin de mettre à jour les recommandations françaises concernant l'Apixaban et le Rivaroxaban, nous nous sommes servis des avis des commissions de Transparence de l'HAS ainsi que des fiches de bon usage, disponibles sur leur site web : www.has-santé.fr. Nous avons également précisé certaines caractéristiques médicamenteuses grâce à la fiche VIDAL de l'apixaban.

2.2.2 *Situation d'urgence*

Concernant l'onglet situation d'urgence, nous avons commencé par mettre à jour les recommandations en cas d'hémorragie ou de chirurgie urgente sous dabigatran. Nous avons pour cela utilisé l'équation de recherche suivante : « Oral direct anticoagulant AND emergency AND guideline » indiquée dans la base de donnée PubMed.

Cela nous a permis d'extraire notamment, un document récent, proposé par le Groupe d'Intérêt en Hémostase péri-opératoire (GIHP) sur la prise en charge d'une situation d'urgence sous anticoagulants.

Cette démarche nous a amenés à investiguer l'actualité sur les antidotes des AOD. Actuellement il existe un antidote commercialisé en France, l'Idarucizumab, et deux autres, l'Andexanet alpha et l'Aripazine qui sont en cours de développement.

Nous avons pu trouver des données récentes sur l'Idarucizumab sur le site web de l'HAS ainsi que sur la base de recherche Pubmed avec une équation comprenant : « Idarucizumab AND guideline ». Une revue nous a été utile : Le Journal des Maladies Vasculaires, avec un article paru lors du dernier congrès du collège français de pathologie vasculaire (« Godier A, Martin A-C. Les antidotes des anticoagulants oraux directs »). Les études pivots des antidotes nous ont aidés à préciser leurs conditions d'utilisation ainsi que leur efficacité: Etude REVERSE-AD, ANNEXA-4. Afin d'obtenir des articles récents sur les agents reversant l'effet des AOD, nous avons utilisé l'équation : « Reversal agents and PER977 ».

2.2.3 Gestes sous anti-thrombotiques

Pour l'onglet geste sous anti-thrombotique, nous avons consulté sur les site web des sociétés savantes de chaque spécialité : « Société Française de Chirurgie Orale, « Société Française de Rhumatologie », « Société Européenne d'Endoscopie digestive », « British Society of Gastroenterology ». Les recommandations ont été mises à jour concernant les gestes d'endoscopie digestive, de rhumatologie et de chirurgie buccodentaire. A noter qu'il n'y a actuellement pas de recommandations sur les gestes effectués en radiologie interventionnelle sous AOD.

2.2.4 Aide à la prescription

Enfin concernant l'aide à la prescription, nous avons étendu les indications concernant l'Apixaban, comme décrit dans les derniers avis de la Commission de Transparence de l'HAS. Les relais AVK-AOD et inversement ont également été modifiés grâce à l'utilisation de documents provenant du site web de l'HAS et de l'AFSSAPS.

3. Résultats

La méthode employée nous conduit à envisager une réactualisation des pratiques dans les quatre situations suivantes :

3.1 Situation d'urgence

3.1.1 Constat du risque hémorragique des AOD

Les anticoagulants oraux directs sont des anti-thrombotiques, qui comme les AVK, exposent au risque hémorragique.

Des études pivots qui ont permis la mise sur le marché de ces traitements, ont conduit à constater que le risque d'hémorragie grave persistait avec les AOD, avec soit avec une incidence comparable aux AVK, soit avec une réduction des hémorragies majeures.

Plus précisément (voir tableau 1), pour le rivaroxaban, que ce soit dans l'étude EINSTEIN-DVT [9] pour la prévention des récurrences après thrombose veineuse profonde ou dans l'étude EINSTEIN PE [10] pour la prévention des récurrences après embolie pulmonaire, le rivaroxaban est associé à une réduction des hémorragies majeures comparé aux AVK (*EINSTEIN-DVT : 0,8% dans le bras rivaroxaban et 1,2% dans le bras enoxaparine/AVK, 4 hémorragies intracrâniennes : deux dans chaque groupe ; EINSTEIN PE : 1,1% dans le groupe rivaroxaban dont < 0,1% d'hémorragie intracrânienne vs 2,2% dans le groupe enoxaparine/AVK, $p=0,0032$, dont moins de 0,1% d'hémorragie intracrânienne*).

L'étude ROCKET AF [11] pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire montre quant à elle, une incidence réduite des hémorragies majeures concernant des organes critiques entre les AVK et le rivaroxaban (*1,28% dans le groupe rivaroxaban et 1,87% dans le groupe warfarine, HR de 0,69, IC 95% : 0,53- 0,91 ; $p=0,007$ ou fatales avec 0,38% dans le groupe rivaroxaban et 0,77% dans le groupe warfarine, HR de 0,50, IC 95% 0,31-0,79, ; $p=0,003$*). Les hémorragies intracrâniennes ont été moins fréquentes dans le groupe rivaroxaban (*0,77%*) que dans le groupe warfarine (*1,18%*) ; (*HR de 0,67 (IC 95% 0,49-0,91) ; $p=0,019$*).

L'essai ARISTOTLE [12] procédant à l'examen de l'apixaban dans prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire démontre une diminution des hémorragies graves comparées aux AVK (2,13%/an dans le groupe apixaban et de 3,09%/an dans le groupe warfarine ; HR = 0,69 ; IC 95 % [0,60 ; 0,80] ; $p < 0,001$, dont 0,33%/ an d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe apixaban contre 0,80%/ an dans le groupe warfarine).

Enfin les études RELY [13] étudiant le dabigatran dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients traités pour une fibrillation auriculaire (RELY : 3,32%/ an d'hémorragies majeures dans le bras dabigatran à la posologie de 150mg x 2 par jour contre 3,57%/an dans le groupe warfarine, HR : 0.93; 95% CI, [0,81 ;1,07] ; $p=0.31$, dont 0,30%/an d'hémorragies intracrâniennes dans le groupe dabigatran contre 0,74%/an dans le groupe warfarine HR : 0.40; 95% CI, [0,27 ;0,60] ; $p < 0,001$) et l'étude RECOVER [14] examinant le dabigatran pour la prévention des récives après thrombose veineuse profonde soulignent une incidence comparable des hémorragies graves sous dabigatran à la posologie de 150mg x 2 par jour comparé aux AVK (RECOVER : 1.6% d'hémorragies majeures dans le groupe dabigatran à la posologie de 150mg x2/jour contre 1.9% dans le groupe dabigatran, HR, 0.82; 95% CI [0,45-1,48]).

A noter que les hémorragies graves n'ont pas toutes les mêmes conséquences. Ainsi toutes les études de phase III concernant les AOD et la fibrillation atriale montrent une réduction des hémorragies intracrâniennes avec les AOD.

Tableau 1. Comparaison des hémorragies entre AOD et AVK dans les études pivots dans l'indication « Prévention des AVC dans la FANV »

Indication	Prévention AVC dans FANV (AOD vs Warfarine)		
	Xarelto <u>ROCKET-AF</u>	Eliquis <u>ARISTOTLE</u>	Dabigatran <u>RELY</u>
Hémorragies majeures +hémorragies non majeures mais cliniquement significatives	20,74% vs 20,34% Pas de différence significative	4,07% vs 6,01% Réduction	150mg : 16,42% vs 18,15% Pas de différence significative
			110mg : 14,62%/an vs 18,15%/an Pas de différence significative
Hémorragies majeures	5,55 % vs. 5,42 % Pas de différence significative	2,13 % vs. 3,09 % Réduction	150 mg : 3,11%/an vs 3,36 %/an Pas de différence significative
			110 mg : 2,75 % vs 2,36 % Pas de différence significative
Hémorragies fatales	0,38 % vs. 0,77% Réduction	0,6 % vs. 0,24 % Réduction	150 mg : 1,45%/an vs. 1,80%/an Pas de différence significative
			110 mg : 1,22%/an vs 1,80%/an Réduction
Hémorragies intracrâniennes	0,77% vs 1,18%(HR=0,67 [IC 95% : 0,49-0,91, p=0,019]) Réduction	0,33% vs 0,80% HR=0,42 ; p<0,0001 Réduction	150mg : 0,30%/an vs 0,74%/an Réduction
			110mg : 0,23%/an vs 0,74%/an Réduction
Hémorragies gastro-intestinales		0,76% vs 0,86% Pas de différence significative	150mg : 1,51%/an vs 1,02%/an Augmentation
			110mg : 1,12%/an vs 1,02%/an Augmentation

L'appréciation du risque hémorragique est en évolution constante. Actuellement les données ne sont pas assez solides pour proposer des recommandations. Seules des propositions, notamment de la part du GIHP (Groupe d'Intérêt en Hémostase Pério-opératoire), sont effectuées.

3.1.2 Propositions du GIHP en 2013 (avant réactualisation du site web Thromboclic)

Initialement, en cas d'hémorragie grave ou de chirurgie urgente, le GIHP proposait de gérer ces situations en dosant la concentration plasmatique du médicament (Rivaroxaban ou Dabigatran) et en cas d'indisponibilité de celui-ci, de réaliser les tests classiques (TP/TCA). Il s'agissait d'une solution dégradée, les tests classiques ne permettant pas d'évaluer réellement les concentrations précises d'anticoagulants. La détermination des seuils hémostatiques était empirique [15]. Actuellement, l'orientation est plus précise.

3.1.2.1 En cas d'hémorragie [15]

Trois situations se distinguent : hémorragie concernant un organe critique, hémorragie grave et hémorragie non grave. Elles sont définies ultérieurement dans le paragraphe « Réactualisation des propositions du GIHP en 2016 ».

En cas d'hémorragies intracérébrales ou concernant un organe critique (oculaire par exemple) une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des NACO était justifiée, soit par du FEIBA 30 à 50 U/kg, soit par des CPP 50 U/kg, éventuellement renouvelée une fois à huit heures d'intervalle. Le suivi de la concentration du médicament était utile pour la décision opératoire complémentaire.

En cas d'hémorragie grave :

Si l'établissement disposait d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®) on procédait à :

- Si la concentration du médicament était inférieure ou égale à 30 ng/mL : pas d'antagonisation.
- Si un geste hémostatique était praticable d'emblée (endoscopique, intravasculaire), celui-ci devait être privilégié quel que soit le taux du médicament.
- Si la concentration du médicament était supérieure à 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'était possible, il était proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant (CPP 25 à 50 U/kg, ou FEIBA 30 à 50 U/kg ; éventuellement renouvelable une fois), d'optimiser la réanimation et, dans le cas du dabigatran, d'envisager une épuration par hémodialyse guidée par la mesure des concentrations du médicament.

Si l'établissement ne disposait pas d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto®), le raisonnement et les mesures correctrices pouvaient s'appuyer sur le TCA et le TP mais le niveau d'incertitude était élevé :

- Si un geste hémostatique était praticable d'emblée (endoscopique, intravasculaire), celui-ci devait être privilégié quel que soit le taux du médicament.
- Si le ratio TCA était ≤ 1.2 et le ratio TQ était ≤ 1.2 (TP ≥ 70 %) : pas d'antagonisation.
- Si aucun geste hémostatique n'était possible avec un ratio TCA > 1.2 (isolé) ou un ratio TQ > 1.2 (TP $< 70 - 80$ %) : Discuter d'antagonisation et obtenir un dosage spécifique.

3.1.2.2 En cas de chirurgie urgente [15]

Si l'établissement disposait d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto), quatre situations pouvaient être distinguées :

- 1) Si la concentration de dabigatran ou rivaroxaban était inférieure ou égale à 30ng/mL : opérer.
- 2) Si la concentration de dabigatran ou rivaroxaban était entre 30 et 200 ng/ml :

- Possibilité de retarder intervention : un délai de 12 à 24 heures après la dernière prise, selon la fonction rénale, devait permettre d'atteindre le seuil de 30 ng/mL. Il était donc proposé de retarder l'intervention de 12 heures si l'état du patient le permettait et de répéter le dosage jusqu'à 12 heures après la première mesure avant d'autoriser la chirurgie.
 - Impossibilité de retarder intervention : Opérer mais si apparition d'un saignement anormal, antagoniser par CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.
- 3) Si la concentration de dabigatran ou rivaroxaban était comprise entre 200 et 400 ng/mL. Il fallait alors distinguer :
- Impossibilité de retarder intervention : Opérer mais si apparition de saignement anormal, antagoniser par CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.
 - Possibilité de retarder l'intervention : Attendre 12 à 24h puis effectuer un nouveau dosage.
 - Si le patient était sous dabigatran et si la fonction rénale était réduite (clairance estimée avec la formule de Cockcroft- Gault [ClCr] < 50 mL/min) : Discuter la dialyse.
- 4) Si la concentration de dabigatran ou rivaroxaban > 400 ng/ml :
- Dabigatran : Surdosage, Risque hémorragique majeur, il fallait discuter la dialyse avant d'effectuer la chirurgie.
 - Rivaroxaban : Surdosage, le risque hémorragique était majeur.

Si l'établissement ne disposait pas d'un dosage spécifique de dabigatran (Pradaxa®) ou rivaroxaban (Xarelto), le GIHP proposait une solution dégradée :

- Ratio TCA \leq 1,2 ET ratio TQ \leq 2 (TP \geq 70-80%) : Opérer dans l'immédiat.
- Ratio TCA entre 1,2 et 1,5 OU ratio TQ > 1,2 (TP < 70-80%) :
 - Possibilité de retarder intervention: Attendre 12h et obtenir un dosage spécifique et un nouveau TP/TCA.
 - Impossibilité de retarder l'intervention: Opérer et si apparition d'un saignement anormal, antagoniser par CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.

- Ratio TCA > 1,5 :
 - Il était nécessaire de retarder au maximum l'intervention : Attendre 12h-24h et obtenir un dosage spécifique et un nouveau TP/TCA.
 - Si utilisation de dabigatran et ClCr < 50 mL/min : discuter la dialyse.
 - Si impossibilité de retarder l'intervention chirurgicale : Opérer et si apparition d'un saignement anormal, antagoniser par CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité.

3.1.3 Les agents hémostatiques disponibles

Trois agents hémostatiques non spécifiques sont proposés en cas d'hémorragie grave associée aux AOD [16].

Il s'agit des concentrés de complexe prothrombinique non activés (CCP non activés, correspondant aux anciens PPSB : Kanokad; Octaplex®; Confidex®) ou activés (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity [FEIBA®]) et du facteur VII activé recombinant (rFVIIa).

Les CPP activés et le facteur VII activé recombinant sont particulièrement indiqués pour traiter les hémophiles ayant développé des inhibiteurs [17]. Alors que les CPP non activés sont utilisés pour compenser des déficits de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K et se sont donc imposés comme les médicaments de choix chez les patients traités par anti vitamine K (AVK) présentant un saignement grave ou pour un geste invasif urgent à haut risque hémorragique.

L'efficacité des agents hémostatiques est mal établie. Ces derniers n'ont pas fait encore l'objet d'essai clinique et n'ont été évalués qu'in vitro, chez l'animal ou le volontaire sain. En effet, l'utilisation de ces agents hémostatiques pour corriger l'action anticoagulante des AOD est hors AMM.

Lee et al. proposent une analyse détaillée portant sur 11 études animales et 2 essais chez l'homme évaluant l'efficacité de ces agents hémostatiques pour inhiber l'action des AOD. Ils concluent à une grande hétérogénéité des résultats et soulignent la difficulté à les interpréter.

Selon l'effet de l'agent hémostatique et de l'AOD testés, on observe une correction partielle ou complète de certains paramètres de tests d'hémostase, mais chez l'animal, les résultats sont contradictoires [18]. Enfin, l'absence de corrélation entre la correction

de paramètres biologiques d'hémostase et le contrôle du saignement rend difficile toute conclusion formelle sur l'efficacité d'un agent hémostatique en cas d'hémorragie.

Les agents hémostatiques exposent à un risque thrombotique potentiel. Le rFVIIa est le plus thrombogène. Utilisé hors AMM, il est associé à des complications thrombotiques, surtout artérielles, d'autant plus fréquentes que les patients sont âgés [19].

3.1.4 *Autres moyens de neutralisation des AOD [17]*

Parmi les autres moyens de neutralisation de l'action des AOD, on peut citer : la dialyse et le charbon activé.

La dialyse

La dabigatran est un médicament dialysable. Cependant, la place de la dialyse n'a pas été jusqu'à ce jour pas clairement établie dans la gestion des hémorragies et des gestes invasifs urgents.

C'est ce qui ressort des études et des pratiques constatées.

Le charbon activé

On note cependant que le charbon activé est proposé pour limiter l'absorption digestive du dabigatran. A ce jour, il est fait mention de l'utilisation du charbon activé dans de rares cas cliniques d'intoxications volontaires ainsi que dans une fiche de bon usage du médicament de l'HAS datant de juillet 2013 recommandant l'utilisation de charbon actif en cas de prise récente d'AOD.

3.1.5 *Actualités sur les antidotes*

Il faut rappeler que trois antidotes des AOD sont actuellement à différents stades de développement.

L'Idarucizumab, antidote du dabigatran, a l'AMM en France et également en Allemagne, en Hollande et au Royaume-Uni. L'Andexanet alpha, l'antidote visant à

empêcher l'action des inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa est en cours de phase III. Le Ciraparantag (PER977), agent qui serait capable d'antagoniser l'effet des différents AOD, est en phase initiale de développement [20].

Premier antidote : L'Idarucizumab

L'idarucizumab (Praxbind) est le premier agent neutralisant l'effet anticoagulant du dabigatran (Pradaxa), inhibiteur direct de la thrombine. C'est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui lie spécifiquement le dabigatran avec une affinité 350 fois plus élevée que celle du dabigatran pour la thrombine. Il ne possède aucune activité pro coagulante comme en témoigne les tests biologiques de coagulation et de fonction plaquettaire [21]. Sa demi-vie d'élimination initiale est estimée à 45 minutes, principalement sous forme inchangée dans les urines.

A noter, le PRAXBIND a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA pour l'octroi de son AMM européenne en novembre 2015 [22].

L'indication de l'utilisation de l'idarucizumab est actuellement l'inhibition rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran:

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlé.

La dose de PRAXBIND recommandée unanimement est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.

L'administration d'une deuxième dose de 5 g de PRAXBIND peut être envisagée dans les cas suivants:

- la réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation,
- lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé,
- lorsque le patient nécessite une deuxième intervention chirurgicale,
- ou lors des procédures urgentes lorsque les temps de coagulation sont allongés.

Cet antidote, en toute hypothèse, n'est l'objet ni de contre-indication ni sujet à des interactions médicamenteuses. Toutefois, une réserve s'impose car il conduit potentiellement au développement d'anticorps ce qui limite bien sûr son utilisation répétée.

Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (dTT) ou le temps d'écarine (ECT).

L'administration de PRAXBIND ne fait pas obstacle au traitement ultérieur par dabigatran à 3 conditions :

- 1) L'état du patient est cliniquement stable.
- 2) Le traitement par dabigatran est réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND.
- 3) Une hémostase adéquate a été obtenue.

Il faut souligner aussi qu'après l'administration de PRAXBIND, un autre traitement anti thrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être prescrit à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

A noter que les complexes Idarucizumab et Idarucizumab-Dabigatran sont éliminés par les reins, tout comme le dabigatran. Comme nous l'avons déjà évoqué, après la perfusion intraveineuse, la demi-vie de l'idarucizumab est d'environ 45 minutes chez les sujets ayant une fonction rénale normale. Bien que la demi-vie de l'idarucizumab puisse être prolongée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la plus grande exposition à l'idarucizumab est avantageuse car ces patients ont également des taux plasmatiques élevés de dabigatran. [20]

Il faut rappeler que l'AMM n'a été obtenue qu'après les conclusions de la procédure en vigueur :

- publication des résultats intermédiaires de REVERSE-AD, une étude de phase III,
- ainsi que les résultats de 3 études de phase I, contrôlées versus placebo, réalisées chez des sujets volontaires sains (283 au total), ayant pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab, administré seul ou après l'administration de dabigatran étexilate.

Avec le constat que l'antidote a été bien toléré et n'a provoqué aucun effet indésirable cliniquement notable, sachant que des doses d'antidote jusqu'à 8 g ont été administrées. [23]

Nous avons souligné que l'AMM s'est déterminée en partie sur la base des résultats de REVERSE-AD qui est une étude de cohorte prospective (série de cas), ouverte, multicentrique, non comparative, non randomisée ayant pour objectif principal d'évaluer les effets de la neutralisation de l'idarucizumab chez des sujets traités par dabigatran.

Les patients ont été regroupés dans deux cohortes (Figure 2) :

- ceux qui ont une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale en urgence (groupe A)
- ceux nécessitant un acte de chirurgie ou un autre acte invasif en urgence ne pouvant être retardé pendant au moins 8 h (groupe B). [24]

Le critère de jugement principal était un critère pharmacodynamique :

- le pourcentage maximum d'annulation de l'effet anticoagulant du dabigatran mesuré par le temps de thrombine diluée (dTT) ou le temps d'écarine (ECT) obtenu entre la fin de la 1^{ère} perfusion et jusqu'à 4 heures après la fin de la dernière perfusion.

Les patients recevaient tous une dose totale de 5 g d'idarucizumab, à raison de 2 flacons de 2,5 g perfusés dans un intervalle inférieur à 15 min.

Sur les 90 premiers patients inscrits dans RE-VERSE AD (51 dans le groupe A et 39 dans le groupe B), 81 avaient une dTT élevé ou ECT au départ, ce qui suggère un effet significatif de dabigatran. À 4 h après l'administration de l'idarucizumab, le pourcentage d'inhibition était de 100%, et près de 90% des patients ayant un dTT ou ECT élevé au départ, avaient des résultats d'examen normaux 4 et 12 h après l'administration de l'idarucizumab.

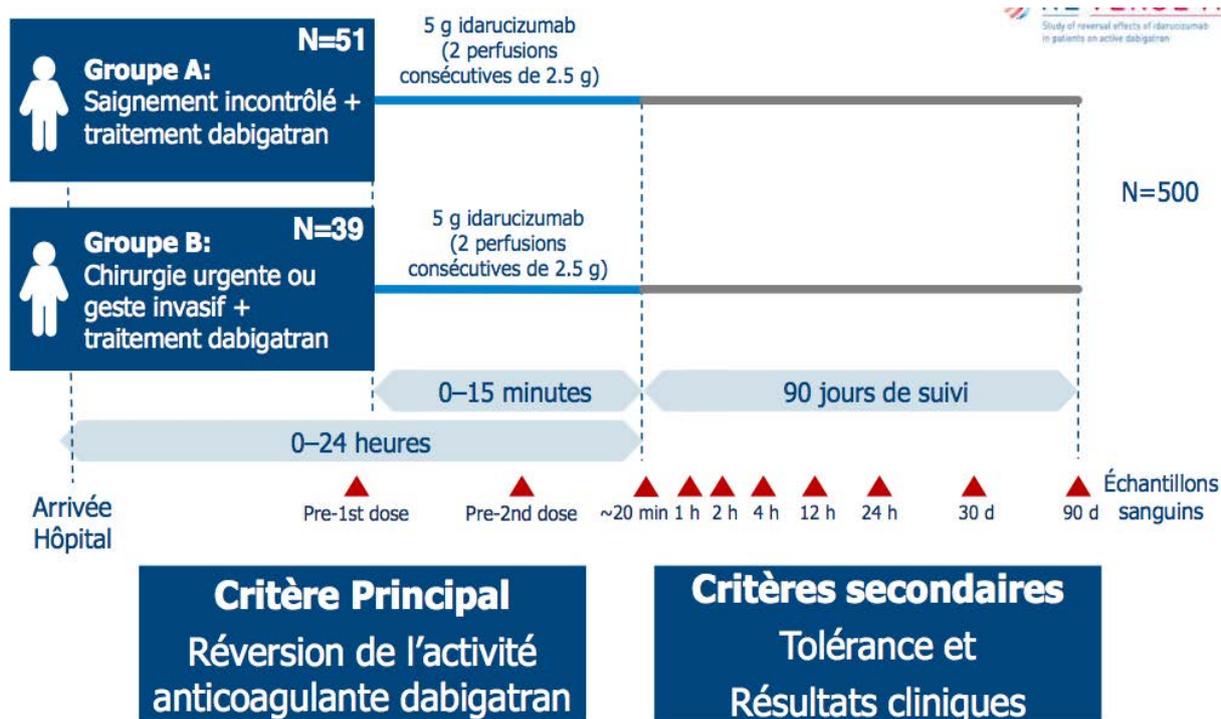


Figure 2. Design Etude REVERSE-AD [25] ; [26]

Ces premiers résultats soulèvent plusieurs questions :

1) L'effet transitoire de l'idarucizumab :

L'effet biologique de ce médicament n'est pas constant: surtout en cas de fortes concentrations de dabigatran à neutraliser : les concentrations de dabigatran libre sont supérieures au seuil de détection dans 21 % des cas, 24 h après l'administration de l'antidote, possiblement à la suite d'une redistribution du dabigatran du secteur extravasculaire vers le secteur intravasculaire.

Ce point peut être critique lorsque le patient est en fort surdosage (>600 ng/ml) et lorsque la normalisation de l'hémostase est nécessaire pendant plusieurs jours.

Cette situation est le plus souvent associée à un défaut d'élimination du médicament (insuffisance rénale et/ou interférence médicamenteuse majeure). De plus, idarucizumab avait été administré à environ un quart des patients alors qu'ils n'étaient pas ou n'étaient plus anticoagulés puisque leur dTT initial était normal (concentration nulle ou indétectable).

2) La sélection des patients candidats

On peut également se demander comment sélectionner les patients candidats à l'idarucizumab. Une voie s'ouvre consistant à mesurer la concentration du dabigatran

pour n'administrer l'idarucizumab qu'aux patients qui pourraient en tirer un bénéfice. Sinon on serait conduit à administrer dans un nombreux cas un antidote inutile, coûteux, exposant à des effets indésirables éventuels et retarder la mise en œuvre d'autres mesures hémostatiques efficaces.

3) Enfin, cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'antidote.

En effet, un paramètre de laboratoire constitue le critère de jugement principal. Il n'y a pas de groupe contrôle, la majorité des 39 actes invasifs est à risque hémorragique faible ou intermédiaire, néanmoins 18 patients (20%) sont décédés, dont 5 d'hémorragie fatale.

Pour l'instant cette étude suggère seulement que l'idarucizumab corrige immédiatement les paramètres de la coagulation des patients traités par dabigatran. [17]

L'étude de phase III RE-VERSE AD débutée en juin 2014 est toujours en cours et sa fin est prévue en 2017. Il est prévu de recruter 500 patients sur une période d'environ 3 ans, dans plus de 400 sites dans 39 pays. [20]

Deuxième antidote : L'Andexanet alpha

C'est une protéine recombinante dérivée du facteur Xa, dénuée d'activité coagulante, qui se conduit comme un leurre du facteur Xa humain et se fixe sur les inhibiteurs du facteur Xa. [25]

Les résultats des essais de phase II suggèrent que la dose d'Andexanet alpha varie en fonction de l'agent anticoagulant. Les doses d'antidote utilisées dans les essais contre le rivaroxaban (ANNEXA-A) et l'apixaban (ANNEXA-R) ont montré leur efficacité avec une annulation de l'activité anticoagulante chez les adultes âgés, en bonne santé, en quelques minutes après l'administration et pendant la durée de la perfusion. [27]

La dose appropriée d'Andexanet alpha pour des patients présentant des complications hémorragiques n'a pas encore été clairement définie.

L'essai de phase III analysant l'efficacité et l'innocuité de l'administration de l'Andexanet alpha en cas de saignements graves chez les patients traités par rivaroxaban, apixaban, et éventuellement l'edoxaban (ANNEXA-4) est en cours, et les résultats préliminaires semblent prometteurs. [28]

Troisième antidote: Ciraparantag (PER977, Aripazine)

Cette molécule synthétique, soluble dans l'eau, cationique, se lie aux inhibiteurs du facteurs Xa oral : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et à l'inhibiteur oral de la thrombine, le dabigatran, via des liaisons hydrogènes et des interactions charge-charge. Elle se lie de la même manière à l'héparine non fractionnée et à l'héparine de bas poids moléculaire.

On est donc en présence d'un antidote universel. [29]

Une étude de phase I, double aveugle, contrôlée par placebo, a été réalisée chez 80 volontaires sains dans le but d'étudier la sécurité, les effets secondaires et l'efficacité du potentiel de réversibilité du PER977 lorsqu'il était administré seul et après une dose de 60mg d'edoxaban. Après la dose d'edoxaban le temps de coagulation du sang a été augmenté de 37% en moyenne. Trois heures après l'administration de l'edoxaban, les patients ayant une dose de PER977 (100 à 300mg) ont vu leur temps de coagulation revenir à sa valeur initiale +/- 10% en 10 minutes ou moins. L'effet a été maintenu pendant 24 heures après l'administration. En comparaison, le temps pour atteindre ce niveau chez les patients recevant le placebo était d'environ 12 à 15h. [29]

L'étude de phase II est en cours.

3.1.6 Réactualisation des propositions du GIHP en 2016 [17]

3.1.6.1 Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran (Figure 3):

Le GIHP propose actuellement le dosage systématique de la concentration en AOD. L'interprétation de la concentration doit prendre en compte le nom de la molécule (dabigatran ou -xaban), la dose et le nombre de prises par jour, l'heure de la dernière prise et la fonction rénale du patient, évaluée par la formule de Cockcroft and Gault.

1) Déterminer la gravité du patient :

- Hémorragies dans un organe critique ou choc hémorragique

Elles sont essentiellement représentées par les hémorragies intracrâniennes spontanées ou traumatiques, intra spinales ou oculaires, ainsi que les saignements dont les conséquences létales ou fonctionnelles sévères, ne peuvent être contrôlées rapidement par un geste d'hémostase.

- Hémorragie grave

Les recommandations proposées en 2008 par l'HAS concernant les accidents des AVK, ont défini les hémorragies graves : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

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

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

Elle met donc au même plan les hémorragies intracrâniennes et les hématomes musculaires profonds car le contexte est différent de celui du dabigatran : la demi vie des AVK est longue et l'antidote est bien maîtrisé.

- Hémorragie non grave

Elles sont représentées par les hémorragies sans signes de gravité, répondant au traitement symptomatique.

2) Conduite à tenir en fonction de l'hémorragie

La conduite à tenir est différente en fonction des deux types d'hémorragies suivantes :

- Hémorragies dans un organe critique ou choc hémorragique

La règle : « Idarucizumab ou si indisponible, CCP ou FEIBA »

Un prélèvement sanguin doit être réalisé le plus tôt possible avant l'administration de l'antidote pour dosage de la molécule (Dabigatran), mais ne pas attendre le résultat pour traiter.

Une nouvelle mesure de la concentration 12h à 18h après l'administration d'idarucizumab sera envisagée si la situation l'exige (ex : reprise du saignement).

Antagonisation immédiate par PraxBind® 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.

Si indisponibilité de l'antidote: CCP 50 UI/kg Ou FEIBA 30 à 50 UI/kg, pour corriger ou du moins atténuer l'effet anticoagulant du dabigatran, éventuellement à renouveler 8h après la première administration.

Si l'on observe une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran au delà de 30ng/ml : indication d'une 2^{ème} administration d'idarucizumab à la dose de 5g en fonction de l'évolution clinique.

Cas particulier des hémorragies intracrâniennes :

Elles regroupent hémorragies cérébrales, les hématomes sous-duraux aigus ou chroniques, les hématomes extraduraux, les hémorragies sous arachnoïdiennes, les contusions hémorragiques, de nature spontanée ou traumatique.

Un examen d'imagerie confirmant le diagnostic est indispensable avant l'administration d'idarucizumab.

4) Hémorragie grave

- ❖ Réaliser un geste hémostatique immédiatement si celui-ci est indiqué (endoscopie, embolisation, tamponnement, compression) quelque soit la concentration de dabigatran.

→ Si celui ci s'avère efficace : des mesures non spécifiques suffisent pour prendre en charge le saignement de façon efficace (arrêt du médicament, remplissage vasculaire et/ou transfusion de culots globulaires si nécessaire).

- ❖ Geste hémostatique non indiqué ou saignement persistant malgré le geste :

→ Mesurer la concentration de dabigatran ou estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de la dernière prise et/ou calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

- Concentration dabigatran > 50 ng/mL ou si concentration dabigatran inconnue et délai de dernière prise (DDP) ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 mL/mn :

Antagonisation par Idarucizumab.

S'il est indisponible, administration de CCP non activés ou activés.

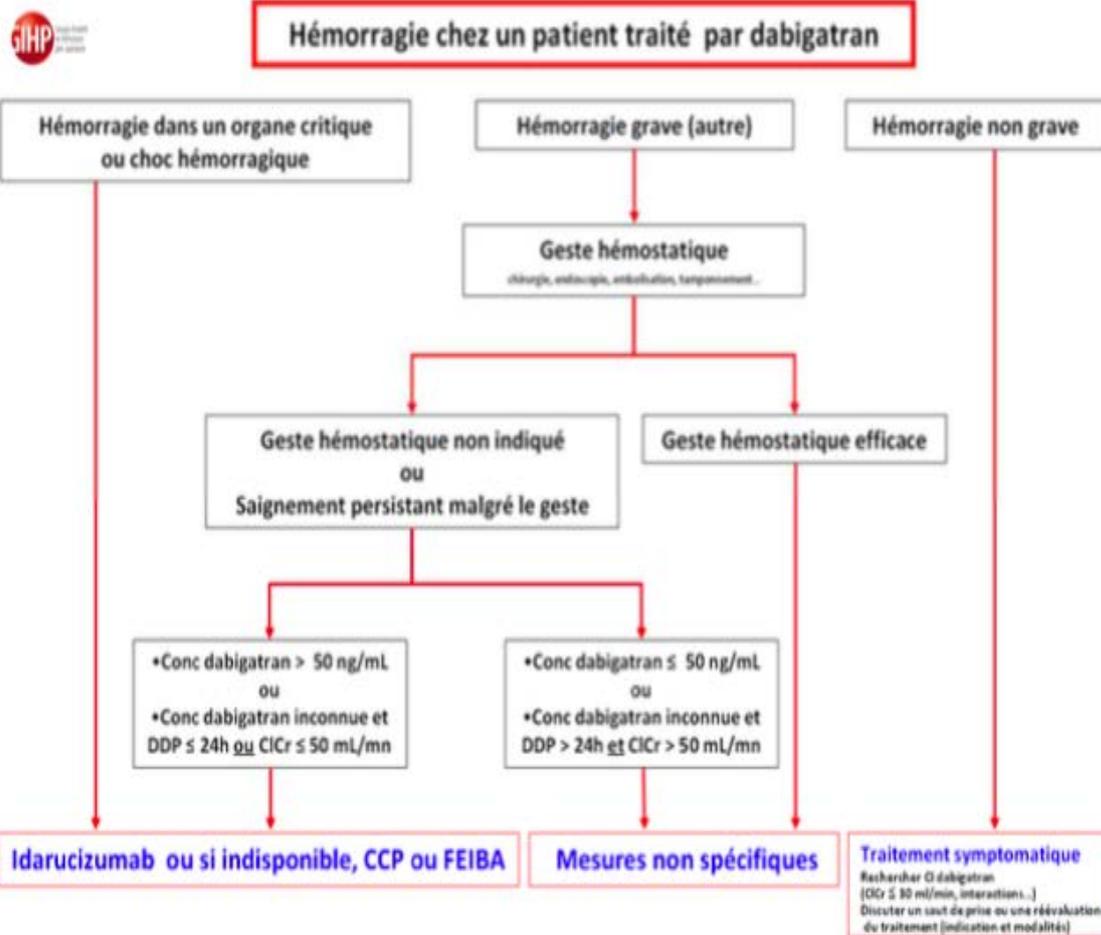
Mesures non spécifiques de gestion du saignement.

- Concentration dabigatran < 50 ng/mL ou si concentration dabigatran inconnue et délai de dernière prise (DDP) > 24h ou ClCr > 50 mL/mn :

Mesures non spécifiques de gestion du saignement.

- Concentration dabigatran inconnue :

Le temps de thrombine (TT) est un test très sensible à la présence de dabigatran, inutilisable pour discriminer un seuil de 50 ng/ml. Par conséquent, un TT normal indique avec certitude que la concentration est indétectable. Un TT allongé peut correspondre à une concentration suffisamment faible pour ne pas contribuer à la persistance d'un saignement. Dans cette situation, le GIHP émet l'hypothèse que la concentration résiduelle est suffisamment faible pour ne pas contribuer significativement au saignement, compte tenu de la pharmacocinétique du dabigatran. Les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale.



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Figure 3. Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran [10]

3.1.6.2 Prise en charge des gestes invasifs urgents chez les patients traités par dabigatran (Figure 4) :

Chaque année, environ 10 % des patients traités par anticoagulants oraux au long cours, doivent avoir recours à une chirurgie ou à un acte invasif programmé ou urgent. [16]

On peut également rappeler que la chute est la première cause de décès accidentel chez les patients âgés de plus de 65 ans. [30]

Les dernières propositions du GIHP distinguent trois types de situations :

- Procédure à risque hémorragique faible

Elles représentent les gestes associés à un saignement de faible abondance ou facilement contrôlables par des moyens simples.

→ Il faut réaliser le geste sans délai

- Procédure à risque hémorragique élevé (hémostase contrôlable)

Dans ce cas, le risque est élevé, mais l'hémostase est à tout moment contrôlable ou une estimation de la situation peut être faite dans un temps raisonnable pour distinguer un saignement « normal » et acceptable compte tenu du geste, d'un saignement attribuable à l'anticoagulant et qui justifierait une stratégie spécifique de réversion.

→ Si la concentration de dabigatran est ≤ 50 ng/ml ou le DDP est > 24 h et la ClCr est > 50 ml/min: Il faut réaliser le geste sans délai.

→ Si la concentration de dabigatran est > 50 ng/mL ou si la concentration de dabigatran est inconnue et le DDP est ≤ 24 h ou si la ClCr ≤ 50 mL/mn : La stratégie dépend de l'urgence à réaliser le geste :

- Geste peut être retardé (> 8 h):

Il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran soit ≤ 50 ng/ml.

Si le geste est réalisé : si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran : Idarucizumab ou CCP activés ou non peuvent être utilisés.

- Geste ne peut être retardé ($<$ ou égal à 8h ou chirurgie d'hémostase) : Une neutralisation par l'administration Idarucizumab ou à défaut CCP activés ou non activés peut être

envisagée si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran.

Ces agents doivent être administrés en peropératoire dans les cas où le saignement n'est pas contrôlable par le chirurgien plutôt qu'une administration pré-opératoire prophylactique.

- Procédure à risque hémorragique très élevé (hémostase non contrôlable)

Dans ces situations le risque est très élevé car le geste est réalisé dans un tissu ou un organe où la gravité des conséquences fonctionnelles est majeure (neurochirurgie ou gestes neuraxiaux), le saignement induit ou le caractère incontrôlable du saignement par des manœuvres chirurgicales raisonnables (chirurgie hépatique) justifie une hémostase biologique optimale.

→ Si la concentration de dabigatran est ≤ 30 ng/ml : il faut réaliser le geste sans délai.

→ Si la concentration dabigatran est > 30 ng/mL ou inconnue :

- Geste peut être retardé ($>8h$):

Il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran soit ≤ 30 ng/ml.

Si la concentration est ≤ 30 ng/ml, le geste peut être réalisé : Si le geste est réalisé sans disposer de cette information, il est préférable d'administrer l'antidote (idarucizumab) ou, à défaut, des CCP non activés ou activés.

- Geste ne peut être retardé ($<$ ou égal à 8h ou chirurgie d'hémostase) : Administrer au préalable de l'idarucizumab ou à défaut des CCP non activés ou activés.

A noter le cas particulier des gestes neuro-axiaux :

Ils sont contre-indiqués sous anticoagulant. Ils comprennent les ponctions lombaires (PL) diagnostiques ou thérapeutiques, les rachianesthésies ainsi que les péridurales avec ou sans cathéter, les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non.

Si la PL est indispensable, compte tenu de sa valeur diagnostique, l'administration d'idarucizumab peut être proposée avant la réalisation du geste, avec une aiguille fine et un opérateur expérimenté.

S'il existe une contre indication majeure à l'anesthésie générale : l'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie et péridurale) peut être proposée après administration d'idarucizumab. Elle doit être réalisée en une ponction unique et par un opérateur expérimenté.

Les CCP activés ou non ne sont pas recommandés pour permettre la réalisation d'une anesthésie péri-médullaire ou d'une ponction lombaire.

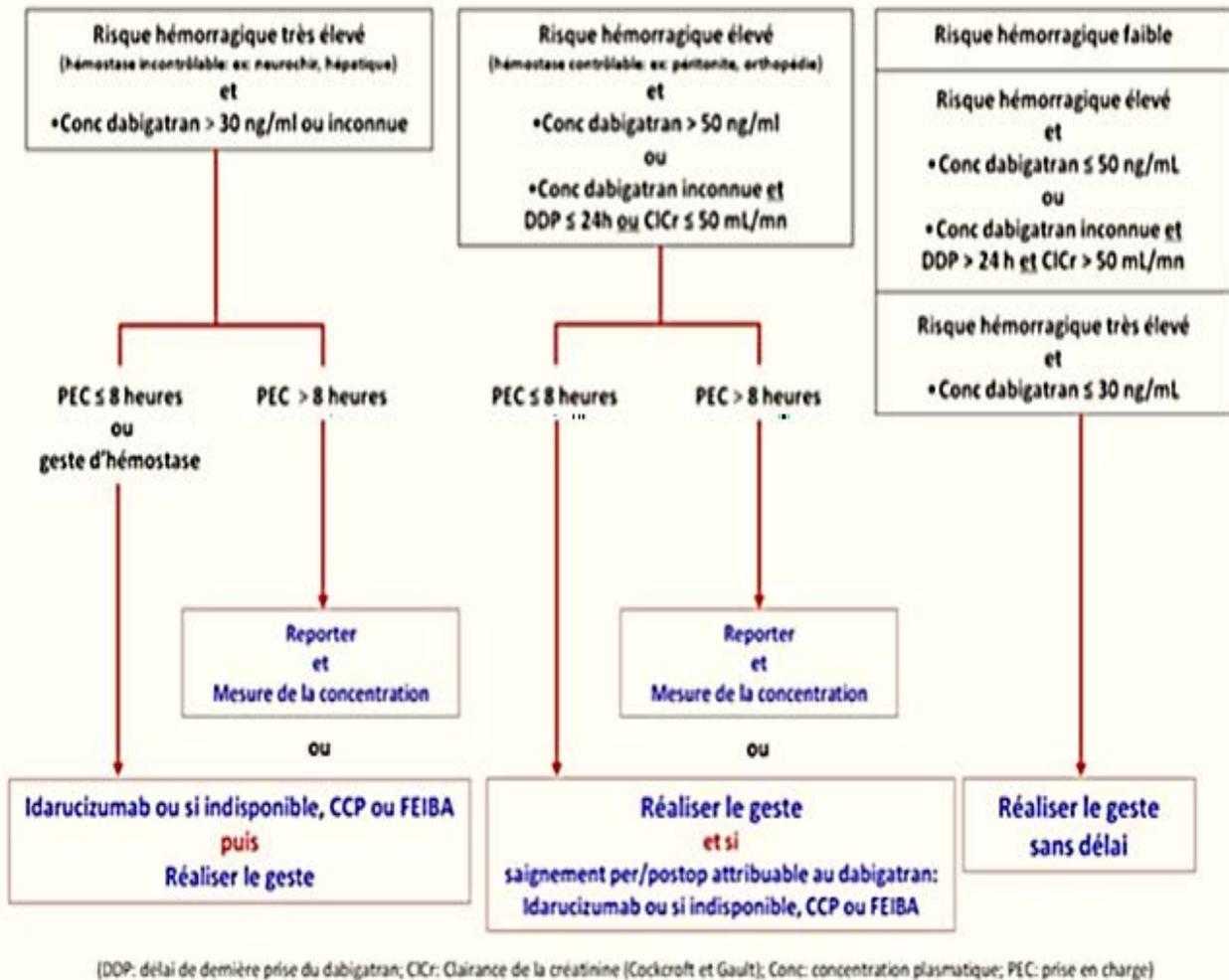


Figure 4. Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un acte invasif urgent [10]

3.2 Gestes sous anti thrombotiques (programmés)

Le GIHP avait initialement publié des propositions en 2011 pour la gestion des anticoagulants en cas de geste chirurgical programmé. La prise en charge se rapprochait de celle des AVK. En effet celle-ci suggérait, en cas de chirurgie à risque hémorragique élevé, une dernière prise à J-5 garantissant l'élimination complète de l'AOD et un relais par des héparines n'était proposé que pour une minorité de patients à haut risque

thrombotique. En cas de risque hémorragique faible, le GIHP proposait le saut d'une prise, le soir de la veille de la chirurgie et la reprise le lendemain. [16]

Ces propositions ont été réactualisées en 2015 en raison de nouvelles données publiées concernant les relais pré opératoires [31] ; [32], de nouvelles molécules mises sur le marché (apixaban, Eliquis®) ou en cours d'enregistrement (edoxaban, Lixiana®), et une expérience acquise sur le suivi biologique, la disponibilité des tests, ainsi que leurs intérêts et limites dans la prise de décision.

La cinétique rapide des AOD est le paramètre qui va changer les habitudes en terme de gestion des anticoagulants. En effet, l'efficacité du médicament est réduite de plus de 50% 24h après la dernière prise et devient nulle à 48h. Il faudra tout de même prendre en compte les facteurs pouvant allonger la durée d'action du traitement par retard d'élimination (âge, fonction rénale, interactions médicamenteuses), et rester prudent lors des situations à risque hémorragique élevé.

Il faut également noter que plusieurs études ont démontré l'absence de bénéfice du relais par héparine lors de la réalisation de gestes sous anti-thrombotique.

En effet, l'analyse des 863 opérations chirurgicales du registre DOAC (direct oral anticoagulant) de Dreden chez des patients traités par AOD au long cours (majoritairement du rivaroxaban), met en évidence que les patients ayant bénéficié d'un relais péri-opératoire par des héparines n'ont pas eu de réduction des complications cardio-vasculaires par rapport à ceux qui n'avait pas eu de relais mais un taux de saignements majeurs significativement plus élevé (2,7% vs 0,5%, p = 0,01). [32]

3.2.1 Propositions du GIHP [33]

Geste à risque hémorragique faible

Une définition a été proposée par l'HAS en 2008 pour les recommandations sur la gestion péri opératoire des AVK : ce sont les actes responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, pouvant être réalisés chez des patients anticoagulés à taux thérapeutiques. Le site précise certains actes couramment effectués :

- la chirurgie cutanée,
- la chirurgie de la cataracte,

- certains actes de rhumatologie à faible risque hémorragique,
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

Lorsque les patients sont traités par AVK, ces gestes ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Le GIHP propose en pré opératoire **l'absence de prise de l'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention**, autrement dit :

- AOD en 2 prises par jour : prise du traitement le matin de la veille de l'intervention et sauter 2 prises avant l'intervention.
- AOD en une prise le matin : prise du traitement la veille au matin et sauter 1 prise avant l'intervention.
- AOD en une prise le soir : prise du traitement l'avant-veille de l'intervention et sauter 1 prise avant l'intervention.

Il n'y a donc **pas lieu dans cette situation de relais ou de dosage biologique**.

Concernant la reprise du traitement, elle doit se **faire à l'heure habituelle et au moins 6h après la fin de l'acte invasif**, en l'absence d'évènement hémorragique particulier et/ou de contre-indication chirurgicale.

Plus précisément :

- AOD en une prise/j, pris habituellement le soir : reprise le soir de l'acte.
- AOD en une prise/j, pris habituellement le matin : reprise le lendemain matin après l'intervention.
- AOD en deux prises/j : reprise le soir de l'acte.

Geste à risque hémorragique élevé

Un geste à risque hémorragique élevé est défini par le GIHP, comme un geste ne pouvant être raisonnablement réalisé en présence d'anticoagulant. Il doit donc nécessiter une fenêtre sans anticoagulation pour que la réalisation du geste soit optimale.

On distingue deux situations :

- Risque thrombotique faible

Délai d'arrêt entre le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban similaire en raison de leurs caractéristiques pharmacocinétiques : **dernière prise à J-3** avant le geste est proposée pour des clairances supérieures à 30 ml/min.

Compte tenu de l'élimination essentiellement rénale du dabigatran, une durée d'arrêt est proposée en fonction du calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault:

→ **Dernière prise à J-4 si ClCr \geq 50 ml/min**

→ **Dernière prise à J-5 si ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min.**

Il n'y a pas lieu à un relais ou un dosage biologique.

- Risque thrombotique élevé

Comme par exemple à la phase précoce d'un événement thrombo-embolique veineux, ces propositions ne s'appliquent pas.

Une stratégie personnalisée doit être discutée par une équipe multidisciplinaire référente.

En post-opératoire, une anticoagulation à dose « prophylactique » au moins 6 heures après l'acte invasif doit être proposée, si une thromboprophylaxie veineuse est indiquée. (HBPM, HNF, Fondaparinux, ou AOD dans leurs indications autorisées)

Attention il ne faudra jamais qu'il y ait de chevauchement entre un AOD et une autre molécule anticoagulante.

L'anticoagulation à dose « curative » sera reprise dès que l'hémostase le permet (à titre indicatif: entre 24 et 72 heures).

3.2.2 Propositions des sociétés savantes

Différentes sociétés savantes ont publié des propositions pour la gestion des gestes invasifs les concernant, chez les patients traités par AOD: les sociétés européennes d'endoscopie digestive et britannique de gastro-entérologie, la société française de chirurgie orale, la société française de rhumatologie.

3.2.2.1 Endoscopie digestive [34] ; [35]

La société européenne d'endoscopie digestive et la société britannique de gastro-entérologie ont proposé une actualisation des recommandations pour la pratique clinique en 2016.

Comme cela a été décrit précédemment, il faut pour chaque acte, évaluer le risque hémorragique.

Concernant les actes à risque hémorragique faible, ils représentent tous les actes endoscopiques diagnostiques, avec ou sans biopsie à la pince.

Les recommandations préconisent :

- Soit maintien AOD
- Soit arrêt court « Simple saut » de la dernière prise (12 ou 24h selon la posologie) s'il existe des facteurs de risque de saignement associés ou si l'on doit réaliser des biopsies multiples (cartographie endobrachyœsophage (EBO), surveillance MICI).

Concernant les actes à haut risque hémorragique, il faut distinguer deux catégories :

- Les gestes à risque hémorragique élevé contrôlé (possibilité hémostase directe) : Polypectomie, Mucosectomie
- ➔ Les recommandations préconisent un arrêt standard de 72 h (pas de prise 48 h avant et reprise dès le lendemain, soit 12 à 24h après le geste) soit 3 jours de non prise (J-2, J-1, J0) et reprise J+1.

A noter également qu'en cas de risque hémorragique important (taille du polype > 2cm, polypes multiples, présence d'un vaisseau visible, excès de coagulation per endoscopique) ou si le patient présente des facteurs de risque (sujet âgé, insuffisance rénale, ou prise d'un agent-antiplaquettaire), un arrêt prolongé de 5 jours peut être conseillé.

Il est également recommandé, compte tenu du risque de saignement différé à la reprise du traitement, d'utiliser autant que possible toutes les mesures préventives endoscopiques ayant prouvé leur efficacité : clips, anse largable, pince coagulante.

En cas de mucosectomie, il est conseillé de fermer la brèche muqueuse avec des clips pour tout polype colique > 1 cm et pour tout polype duodéal. Il est déconseillé pour les petits polypes (moins de 6 mm) d'utiliser la pince chaude génératrice de nécrose de coagulation profonde et d'avoir plutôt recours à une anse froide.

L'exérèse des petits polypes sessiles sera plutôt faite par mucosectomie moins génératrice de saignements que l'exérèse directe à l'anse.

Il faudra bien informer le patient de ce risque de saignement qui se produit habituellement dans les 2 à 7 jours après le geste et prévoir un éventuel recours à un traitement endoscopique.

- Les gestes à risque hémorragique élevé (sans possibilité hémostase directe) :
Les recommandations préconisent d'interrompre le traitement 3 jours avant et la reprise 48 h après le geste, soit un arrêt en moyenne de 5 jours.

3.2.2.2 Chirurgie bucco-dentaire [36] ; [37]

La société française de chirurgie orale a émis des propositions de recommandations en 2015.

Chirurgie bucco-dentaire et AOD

Devant l'insuffisance des données de la littérature, le groupe de travail a élaboré les recommandations concernant la gestion des AOD en chirurgie orale de façon dégradée, à partir des recommandations proposées pour les AVK.

Les actes sans risque hémorragique comprenant le détartrage et l'anesthésie locale ne nécessitent évidemment pas d'interruption de l'AOD.

En cas de geste à risque hémorragique faible comprenant les avulsions dentaires, la pose d'implants entre autre, il n'y a pas nécessité d'arrêter les AOD, et ces actes peuvent être pris en charge lors d'une pratique de ville.

En cas de chirurgie orale à risque hémorragique élevé, l'avis du médecin prescripteur est indispensable afin d'évaluer le risque thrombotique.

En cas de risque thrombotique faible, les AOD peuvent être arrêtés par le médecin la veille de l'intervention et repris le lendemain de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).

Dans les rares cas de chirurgie à risque hémorragique élevé chez un patient présentant un risque thrombotique élevé, un arrêt plus prolongé du traitement par AOD avec un relais par une héparine en milieu hospitalier est possible mais doit rester exceptionnel.

A noter que certains gestes de chirurgie bucco-dentaire sont contre indiqués sous anticoagulants : la greffe gingivale avec prélèvement palatin avec un risque de lésion de l'artère palatine, en cas de risque d'endocardite infectieuse associé, tous les gestes présentant un risque hémorragique dans le cas où le plateau technique à la disposition du chirurgien est insuffisant, réalisation d'un bloc du nerf alvéolaire inférieur bilatéral : risque d'hématome latéropharyngé bilatéral et de dyspnée, le prélèvement symphysaire : risque d'hématome du plancher buccal et de dyspnée.

Chirurgie bucco-dentaire et AVK

La situation sera différente en fonction du risque hémorragique du geste prévu ainsi que selon le dernier INR du patient.

Pour les gestes sans risque hémorragique et à risque hémorragique faible, la poursuite des AVK est recommandée.

Cependant si le dernier INR, mesuré idéalement dans les 24 heures, au maximum dans les 72 heures précédant l'intervention chirurgicale, est supérieur à 4 (surdosage), il faudra surseoir à l'intervention chirurgicale, et contacter de façon indispensable le médecin prescripteur.

Pour les gestes à risque hémorragique élevé, et si le patient est à risque thrombotique faible, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures peut être proposée par le médecin prescripteur.

Les AVK doivent être arrêtés 24 à 48 heures avant l'intervention chirurgicale (24 heures pour l'acénocoumarol et 48 heures pour la coumadine ou la fluindione), l'INR contrôlé en préopératoire ayant pour objectif une valeur inférieure ou égale à 1,5 et une reprise des AVK dès que possible au plus tard dans les 24 à 48 heures post-opératoire.

Dans le cas exceptionnel d'un geste à risque hémorragique élevé chez un patient au risque thrombotique élevé, le geste sera réalisé en milieu hospitalier avec un relais pré et post opératoire du traitement AVK par une héparine à dose curative.

3.2.2.3 Rhumatologie [38]

La société française de rhumatologie a établi un classement du risque hémorragique des actes invasifs en rhumatologie en 2008. Il n'y a actuellement pas de modification. Concernant la gestion des AOD, celle-ci s'apparente au schéma général proposé par le GIPH, autrement dit, pour les gestes à risque hémorragique faible, l'absence de prise de l'AOD la veille au soir ni le matin de l'intervention et pour les gestes à risque hémorragique modéré à élevé, relais par un anticoagulant parentéral en cas de risque thrombotique élevé et dernière prise de l'AOD à J-5.

3.3 Recommandations

Depuis 2015, nous avons assisté à une extension des indications des AOD, restant tout de même en prescription en seconde intention selon l'HAS, après les AVK. Nous

sommes également dans l'attente de la commercialisation d'un nouvel AOD anti-Xa, l'edoxaban.

3.3.1 Apixaban

Indications [39]

Cet AOD a maintenant l'AMM en France pour 4 indications :

- Le traitement de la TVP et de l'EP,
- La prophylaxie de la TVP et de l'EP,
- Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou,
- La prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, Age \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

En effet le dernier avis de la commission de transparence de l'HAS d'avril 2015 sur l'Eliquis dans l'indication : « Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et prévention des récurrences chez l'adulte » a donné son avis favorable pour que l'Eliquis obtienne l'AMM dans cette indication et qu'il soit remboursé en pharmacie de ville et à l'hôpital.

L'HAS considère que le service médical rendu par ELIQUIS est important mais qu'ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.

Interactions médicamenteuses :

Outre les interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique, il existe surtout des interactions de type pharmacocinétique (Tableau 2). La P-gp et le CYP3A4 sont finalement induits ou inhibés par les mêmes molécules. Par ailleurs, en dépit des

dizaines voire beaucoup plus de médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces protéines, les molécules responsables d'interactions biologiquement et cliniquement significatives sont finalement beaucoup moins nombreuses permettant d'ailleurs de définir un certain nombre de situations à risque telles que certains contextes infectieux ou la coexistence d'une épilepsie, par exemple. Outre le type de molécule associée, il convient de garder à l'esprit que les processus d'inhibition se traduisent immédiatement par des conséquences biologiques et cliniques alors que les processus d'induction ne sont le plus souvent mis en place que de manière différée avec des conséquences biologiques ou cliniques apparaissant de manière différée dans le temps. [40]

Tableau 2. Interactions médicamenteuses avec Apixaban. [40]

Mécanisme ou cible	Risque d'hémorragie	Risque de thrombose
P-gp et/ou CYP3A4	Inhibiteurs significatifs (ASCx2) Antimycotiques azolés Itraconazole Kétoconazole Voriconazole Posaconazole Antiprotéases : ritonavir... Inhibiteurs intermédiaires (P-gp) Certains AINS comme le naproxène (attention à l'automédication)	Inducteurs significatifs Rifampicine Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Fosphénytoïne Primidone Millepertuis
Cibles de la coagulation, de la thrombolyse, ou de l'agrégation plaquettaire	Les autres anticoagulants Tous les antiplaquettaires Les thrombolytiques	

Relais AVK-AOD [41]

Lorsque le remplacement d'un AVK par l'apixaban est décidé :

- INR < 2 : la première prise d'apixaban est possible sans délai.
- INR ≥ 2 et < 2,5 : la première prise d'apixaban pourra avoir lieu le jour suivant la dernière prise d'AVK.
- INR ≥ 2,5 : attendre le temps nécessaire à la baisse de l'INR au-dessous de 2.

(Voir Tableau 3)

Tableau 3. Schémas de relais AVK/apixaban et apixaban/AVK [40]

Relais d'un AVK par apixaban	Arrêt des AVK Introduction de l'apixaban dès que l'INR < 2 [45]
Relais d'apixaban par un AVK	Poursuite de l'apixaban pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK À J3, vérification de l'INR avant la dose suivante d'apixaban Poursuivre la co-administration d'apixaban et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$ [19]
Relais d'un AOD par apixaban	L'apixaban est débuté en remplacement de la future prise de l'AOD
Relais d'apixaban par un AOD	L'AOD est débuté en remplacement de la future prise de l'apixaban
Relais de l'héparine par apixaban	HNF en i.v. : l'apixaban peut être débuté immédiatement à l'arrêt de l'héparine [45] HBPM : l'injection de l'HBPM peut être remplacée par la prise de l'apixaban [45]
Relais de l'apixaban par héparine	L'héparine (HNF ou HBPM) peut être débutée en remplacement de la future prise d'apixaban [45]

INR : International Normalized Ratio; AVK : antivitamines K; AOD : anticoagulants oraux directs; HNF : héparine non fractionnée; HBPM : héparines de bas poids moléculaire.

3.3.2 Rivaroxaban

Indications [42]

Le rivaroxaban est indiqué dans 4 situations :

- Le traitement de la TVP et de l'EP,
- La prophylaxie de la TVP et de l'EP,
- La prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou,
- La prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, Age ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

Le dernier avis de la commission de transparence de l'HAS date de mai 2016 pour la réévaluation de la place de XARELTO dans la stratégie thérapeutique et l'examen des données d'efficacité au long cours dans l'indication « Traitement des thromboses

veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. ».

Il met en évidence un service médical rendu par XARELTO 15 mg et 20 mg qui reste important dans le traitement initial des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences jusqu'à 12 mois et est important dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP. XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte.

3.4 Aide à la prescription

3.4.1 Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde [45]

Comme nous l'avons remarqué, l'apixaban a obtenu l'AMM après l'avis de la Commission de Transparence de l'HAS du 1^{er} avril 2015 dans l'indication : « Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte ».

La dose recommandée d'ELIQUIS pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). Il n'y a pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale (clairance 15-50ml/min).

En cas de clairance < 15ml/min, l'utilisation de l'apixaban est non recommandée.

La dose recommandée d'ELIQUIS pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par ELIQUIS 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Schémas d'administration de l'ELIQUIS dans la MTEV

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours Suivis de 5 mg deux fois par jour	20 mg 10 mg
Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP.	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

Dans le traitement de la MTEV, l'apixaban 10mg deux fois par jour pendant 7 jours puis 5mg deux fois par jour pendant 6 mois s'est montré non inférieur au traitement conventionnel par enoxaparine et warfarine avec un risque hémorragique significativement moindre dans l'étude AMPLIFY. [39] ; [44]

La récurrence d'accident thromboembolique ou le décès dû à un accident thromboembolique veineux, qui constituaient le critère primaire de l'étude, était réduit davantage avec l'apixaban aux deux doses évaluées par rapport au placebo : ITT : RAR= 7,79% IC95% [5,26 ; 10,32], ($p < 0,0001$) pour l'apixaban 2,5 mg et 7,40% IC95% [4,82 ; 9,97] pour apixaban 5mg.

Les hémorragies majeures sont survenues chez 0,6 % des patients sous apixaban versus 1,8 % sous traitement conventionnel (RR : 0,31 ; IC95 % : 0,17-0,55 ; $p < 0,001$ pour la supériorité).

L'étude AMPLIFY-EXT [40] ; [44] a confirmé l'intérêt de la poursuite de l'apixaban sur une période additionnelle d'un an dans le traitement de la MTEV. Après une période de traitement initial de 6 à 12 mois par anticoagulants oraux, la poursuite d'une anticoagulation par 2,5mg deux fois par jour ou 5mg deux fois par jour d'apixaban sur 12 mois permet, comparativement à un placebo, de réduire significativement le risque de récurrence symptomatique d'accident thromboembolique veineux ou de décès lié à un accident thromboembolique veineux sans augmentation significative du risque d'accident hémorragique majeur. [40]

Le rivaroxaban a bénéficié d'un nouvel avis de la Commission de Transparence de l'HAS, le 11 mai 2016, concernant l'évaluation des données d'efficacité d'un traitement au long cours (au delà de 12 mois), dans l'indication "Traitement de la thrombose

veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et prévention des récurrences". Les dosages à 15 et 20 mg de XARELTO sont concernés par cette indication.

Dans cet avis la Commission a pris en compte les données d'efficacité au long cours issues de l'étude EINSTEIN-EXTENSION.

Il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, en double-aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer la supériorité du rivaroxaban (20 mg/jour) versus placebo dans la prévention au long cours (6 à 12 mois supplémentaires de traitement) des récurrences des événements thromboemboliques veineux chez des patients déjà traités par un anticoagulant pour un premier épisode de TVP symptomatique ou d'EP pendant 6 à 14 mois. L'objectif principal de tolérance était de comparer la survenue d'hémorragies majeures.

Les patients recrutés entre février 2007 et septembre 2009 pouvaient être soit des patients inclus dans les études EINSTEIN-DVT ou EINSTEIN-PE et ayant reçu un anticoagulant (rivaroxaban ou énoxaparine/AVK) pendant 6 à 12 mois, soit des patients ayant été traités par un AVK pendant 6 à 14 mois en dehors des études EINSTEIN. Les EP et les TVP devaient répondre aux mêmes critères que ceux des études EINSTEIN.

Mille-cent-quatre-vingt-dix-sept patients atteints de TVP ou d'EP ont été étudiés dans le cadre de la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

La durée de traitement était, selon l'évaluation clinique de l'investigateur, de 6 ou 12 mois supplémentaires chez des patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois pour une thrombose veineuse.

Le traitement par Xarelto à 20 mg en une seule prise par jour était comparé à un placebo.

Dans l'étude Einstein Extension (voir le tableau 5 et 6), le rivaroxaban a été supérieur au placebo pour les critères principaux et secondaires d'efficacité.

L'incidence des récurrences de TVP ou d'EP fatales ou non a été de 1,3% dans le groupe rivaroxaban et de 7,1% dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de récurrences de 81% et une différence de risque absolue de 5,8%. Les analyses sur la population PP ont été similaires et confortent ceux de la population ITT.

Tableau 5. Etude EINSTEIN-EXTENSION : taux d'incidence du critère de jugement principal jusqu'à la fin prévue du traitement (population ITT). [42]

Paramètres	Rivaroxaban N=602	Placebo N=594	Hazard Ratio*	Intervalle de confiance
Critère principal d'efficacité (récidives sous forme de TVP ou d'EP fatale ou non)	8 (1,3%)	42 (7,1%)	0,185 (p< 0,0001)	[0,087 - 0,393]
Décès (EP)	0	1 (0,2%)	-	-
Décès (EP ne peut être exclue)	1 (0,2%)	0	-	-
EP symptomatique récurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)	-	-
TVP symptomatique récurrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)	-	-

Tableau 6. Données d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase III Einstein Extension [45]

Population de l'étude	1197 patients, poursuite du traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux	
Posologie et durée du traitement	Xarelto ^(a) 6 ou 12 mois N = 602	Placebo 6 ou 12 mois N = 594
Récidive d'ETE ^V * symptomatique	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Récidive sous forme d'EP symptomatique	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Récidive sous forme de TVP symptomatique	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
EP ayant conduit au décès/décès pour lequel une EP ne peut être exclue	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Événements hémorragiques majeurs	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Saignements non majeurs cliniquement pertinents	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

3.4.2 Switch des anticoagulants

Le changement d'un anticoagulant par un autre est une action fréquente en cabinet de médecine générale.

En fonction de l'anticoagulant, la gestion n'est pas la même.

3.4.2.1 AVK vers AOD (Voir Tableau 7)

La prescription des anticoagulants oraux non AVK peut notamment être envisagée :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est habituellement pas assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Le traitement par un AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par AOD peut débuter dès que l'INR est :

- < 2,0 pour apixaban [43] et dabigatran [41] ; [46] dans la prévention des AVC et des embolies systémiques et dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récurrences ;
- < 2,5 pour rivaroxaban dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récurrences ; [47]
- < 3,0 pour rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques. [48]

Tableau 7. Récapitulatif des relais AVK-AOD

Apixaban/Dabigatran	Rivaroxaban	
<ul style="list-style-type: none"> - Arrêt AVK - INR < 2 : Débuter AOD - INR ≥ 2 : Monitorer INR 	Arrêt AVK	
	<i>Prévention AVC et embolies systémiques</i>	<i>Traitement TVP, EP et prévention récurrences</i>
	<ul style="list-style-type: none"> - INR < 3 : Débuter AOD - INR ≥ 3 : Monitorer INR 	<ul style="list-style-type: none"> - INR < 2,5 : Débuter AOD - INR ≥ 2,5 : Monitorer INR

3.4.2.2 AOD vers AVK (Voir tableau 8)

Le relais n'est pas organisé de la même manière entre le rivaroxaban et l'apixaban par rapport au dabigatran en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

Pour le rivaroxaban et l'apixaban [41] ; [43] ; [46] ; [47] le traitement par AOD doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK.

Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR.

Après 2 jours de co-administration de l'AOD et de l'AVK, l'INR doit être mesuré.

Le résultat d'INR pouvant être perturbé par la prise d'AOD, il est recommandé d'effectuer le prélèvement, pour la mesure d'INR, à distance maximale de la dernière dose d'AOD (soit juste avant la prise suivante d'AOD).

Poursuivre la co-administration de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Pour le dabigatran, l'initiation du traitement par AVK, concomitant à l'administration du dabigatran, doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit :
ClCr ≥ 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran ;
 $30 \leq$ ClCr < 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.
[41] ; [46]

Le dabigatran pouvant contribuer à l'augmentation de l'INR, avant toute mesure de l'INR, un délai d'au moins deux jours doit être respecté après la dernière prise de l'AOD.

Tableau 8. Tableau récapitulatif des relais AOD-AVK

Rivaroxaban / Apixaban	Dabigatran	
<ul style="list-style-type: none"> - Prise concomitante AOD-AVK pendant 2J - INR 48h après initiation AVK - INR ≥ 2 : Arrêt AOD - INR < 2 : Poursuivre administration AOD-AVK et Monitorer INR 	<p>30 ≤ ClCr < 50 mL/min</p>	<p>ClCr ≥ 50 mL/min</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - Prise concomitante AOD-AVK pendant 3J - INR 48h après arrêt AOD 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise concomitante AOD-AVK pendant 2J - INR 48h après arrêt AOD

3.4.3 Oubli de dose [41] ; [49]

Concernant l'oubli d'une prise d'AOD, la prise en charge est la suivante :

- En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.
- La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.
- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

4. Discussion

4.1 Mise à jour du site web Thromboclic

Comme nous l'avons vu, les données sur les nouveaux anticoagulants ne cessent de progresser, il est donc nécessaire de mettre constamment à jour les outils les concernant.

Thromboclic, est un site web, qui permet d'accéder à un outil d'aide à la prescription que ce soit pour l'introduction d'un traitement par AOD ou AVK, de visualiser les possibilités de relais d'anticoagulants, d'utiliser de façon simple les scores de risque, d'obtenir rapidement la prise en charge des situations d'urgences chirurgicales ou d'hémorragie sous AOD ou AVK, et enfin de vérifier la gestion des anticoagulants en cas de gestes invasifs programmés.

Dans ce contexte, nous avons effectué les modifications nécessaires suite à la recherche bibliographique précise présentée dans le chapitre précédent.

4.1.1 Aide à la prescription

La première modification de cet onglet a été de redéfinir les changements de posologies selon les clairances de créatinine.

Initialement, l'introduction d'un AOD pouvait être prescrit, ou non, selon la clairance suivante :

- Clairance < 15ml/min
- Clairance 15-19ml/min
- Clairance 20-29ml/min
- Clairance 30-50ml/min
- Clairance > 50ml/min

D'après les avis de commission de transparence de l'HAS, si une réduction de la posologie est nécessaire, celle-ci s'applique en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min). Il n'y a pas de différence de posologie entre une clairance entre 15 et 19ml/min et une clairance entre 20 et 29ml/min.

Image 2. Modification clairance créatinine avant/après

 Choix 4
Nouvelle indication d'anticoagulant
Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault ([Calcul de la clairance de la créatinine](#))

Choix possible(s)

- Clairance de la créatinine < 15 mL/min
- Clairance de la créatinine 15 - 19 mL/min
- Clairance de la créatinine 20 - 29 mL/min
- Clairance de la créatinine 30 - 50 mL/min
- Clairance de la créatinine > 50 mL/min

Choix possible(s)

- < 15 mL/min
- 15 - 29 mL/min
- 30 - 49 mL/min
- >= 50 mL/min

Nous avons également introduit l'apixaban dans certaines indications de prescription dans l'onglet « Aide à la prescription ». Comme nous l'avons décrit précédemment, l'apixaban est maintenant indiqué dans les quatre situations suivantes :

- Fibrillation atriale
- Embolie pulmonaire
- Thrombose veineuse profonde
- Prévention des récurrences de TVP/EP suite à une TVP aiguë

Les posologies d'apixaban diffèrent entre les indications « Traitement d'une EP et TVP » et « Prévention des récurrences de TVP/EP suite à une TVP aiguë ». D'après l'avis de la commission de transparence de l'HAS datant du 1er avril 2015, la dose recommandée d'ELIQUIS pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par ELIQUIS 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant.

Image 3. Modification indication apixaban avant/après

Choix 1
Embolie pulmonaire
Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault ([Calcul de la clairance de la créatinine](#))

Choix 2
> 50 mL/min

Recommandation(s)

- Rivaroxaban : 15mg, 2 fois/jour de J1 à J21 Puis 20mg, 1^e fois/jour à partir de J22
- Vérifier l'absence de contre-indications
- **Contrôler la clairance de la créatinine au moins une fois par an et si risque de déshydratation**
- Pas d'AMM pour le Dabigatran



Choix 1

Embolie pulmonaire

Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault ([Calcul de la clairance de la créatinine](#))

Bibliographie [3]



Choix 2

> 50 mL/min

Recommandation(s)

- **Apixaban: 10mg, 2 fois/j** durant les 7 premiers jours suivi de 5mg, 2 fois/j
- **Rivaroxaban : 15mg, 2 fois/jour** de J1 à J21 Puis 20mg, 1^e fois/jour à partir de J22
- Vérifier l'absence de contre-indications
- **Contrôler la clairance de la créatinine au moins une fois par an et si risque de déshydratation**
- Pas d'AMM pour le Dabigatran



Choix 1

Prévention des récurrences de TVP/EP suite à une TVP aigue

Clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault ([Calcul de la clairance de la créatinine](#))



Choix 2

15 - 29 mL/min

Recommandation(s)

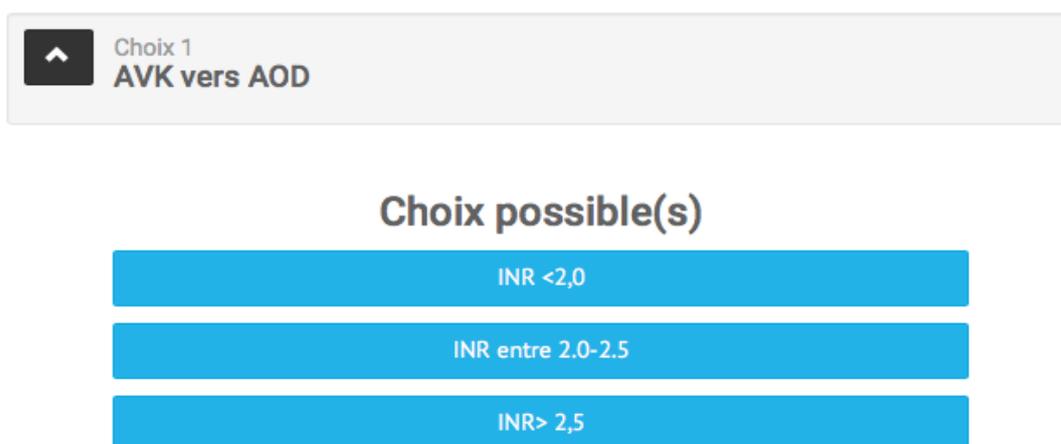
- **Apixaban: 2,5mg, 2 fois/j**, à l'issue de 6 mois de traitement curatif, à utiliser avec précaution
- **Rivaroxaban 20mg/j** à l'issue des 6 mois de traitement curatif, et diminution de la posologie à 15mg/j à envisager si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP ou de TVP
- Vérifier l'absence de contre-indications
- **Contrôler la clairance de la créatinine tout les 2 mois maximum et si risque de déshydratation**
- **Utilisation des AVK déconseillée**
- Pas d'AMM pour le Dabigatran

La dernière mise à jour de cet onglet « Aide à la prescription », a été de modifier les relais AVK/AOD et AOD/AVK comme décrit dans les résultats.

Relais AVK/AOD :

Initialement, le relais AVK/AOD dépendait de la valeur de l'INR (Image 4).

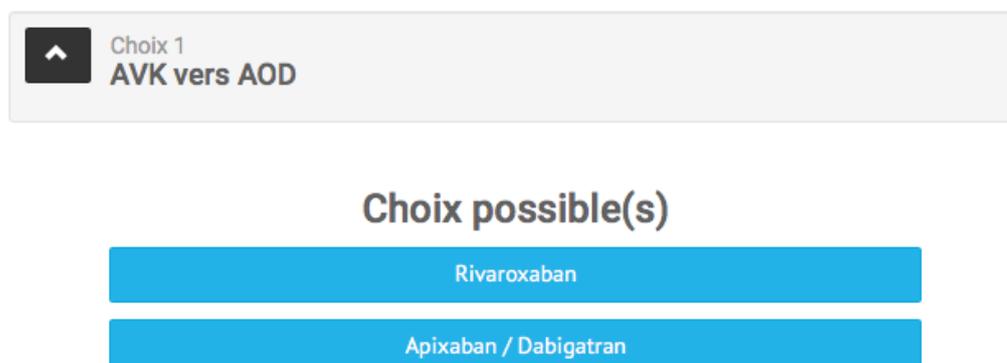
Image 4. Relai AVK/AOD avant mise à jour du site web



Après mise à jour, le relais est différent selon l'anticoagulant concerné (Image 5) :

- Rivaroxaban
- Ou Apixaban et Dabigatran

Image 5. Relai AVK/ AOD après mise à jour du site web



Pour le rivaroxaban, selon l'indication, le relais n'est pas le même (Image 6) :

Image 6. Relai AVK/Rivaroxaban

Choix 1
AVK vers AOD

Choix 2
Rivaroxaban
Bibliographie [2]

Choix possible(s)

- Fibrillation atriale non valvulaire
- TVP et EP

En cas de fibrillation atriale :

- si l'INR est inférieur ou égal à 3, la prochaine prise d'anticoagulant peut être switcher par le rivaroxaban. S'il est supérieur à 3, il faut adapter le traitement AVK afin d'obtenir un INR inférieur (Image 7).

Image 7. Relai AVK/Rivaroxaban en cas de fibrillation atriale

Choix possible(s)

- INR < ou égal 3
- INR > 3

Choix 4
INR < ou égal 3

Recommandation(s)

- Switcher

Choix 4
INR > 3

Recommandation(s)

- Monitorer INR

En cas de TVP et/ou EP :

- Il faut que l'INR soit inférieur ou égal à 2,5 afin de switcher la prise suivante par le rivaroxaban (Image 8).

Image 8. Relai AVK/Rivaroxaban en cas de TVP et/ou EP

Choix possible(s)

INR < ou égal à 2,5

INR > 2,5

Choix 4
INR < ou égal à 2,5

Recommandation(s)

- Switcher

Choix 4
INR > 2,5

Recommandation(s)

- Monitorer INR

Pour l'apixaban ou le dabigatran : si l'INR est inférieur à 2, la prochaine prise d'anticoagulant peut être switchée par l'apixaban ou le dabigatran. S'il est supérieur ou égal à 2, il faut adapter le traitement AVK afin d'obtenir un INR inférieur (Image 9).

Image 9. Relai AVK/Apixaban ou dabigatran

Choix possible(s)

INR < 2

INR > ou égal 2

^

Choix 4
INR < 2

Recommandation(s)

- Switcher

^

Choix 4
INR > ou égal 2

Recommandation(s)

- Monitorer INR

Relais AOD/AVK:

Pour le relais AOD/AVK, la prise en charge est également différente selon l'anticoagulant utilisé (Image 10) :

Image 10. Relai AOD/AVK après mise à jour du site web

^

Choix 1
AOD vers AVK

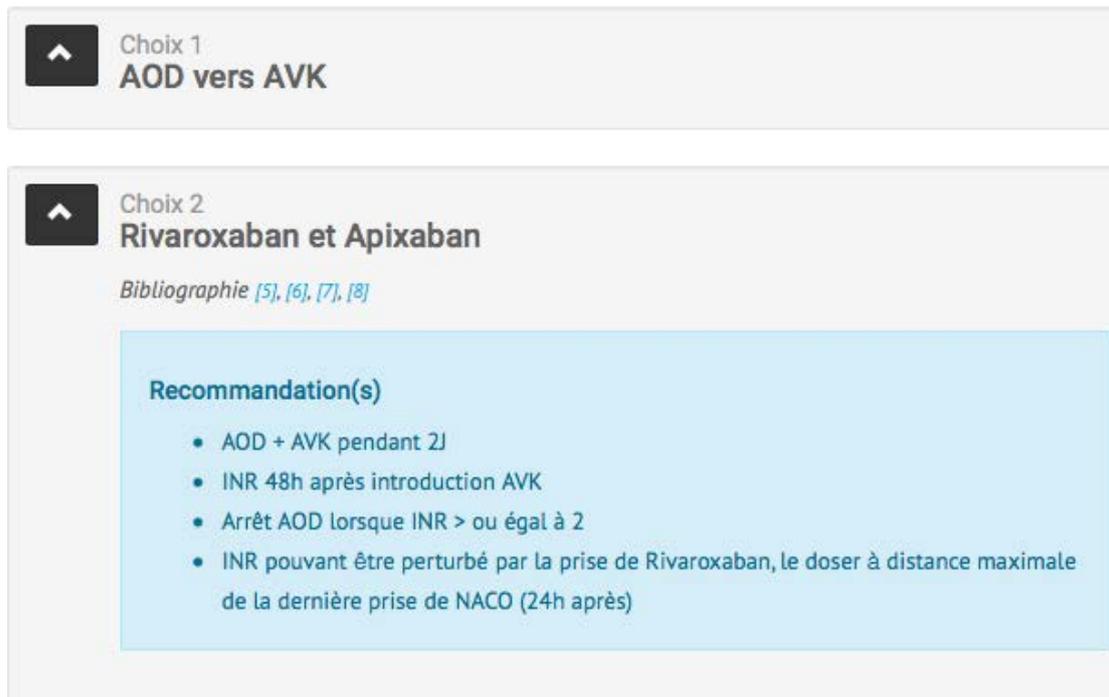
Choix possible(s)

Rivaroxaban et Apixaban

Dabigatran

En cas de relais de rivaroxaban et apixaban par un AVK, la prise en charge est la suivante (Image 11) :

Image 11. Relai Rivaroxaban et Apixaban/ AVK



Choix 1
AOD vers AVK

Choix 2
Rivaroxaban et Apixaban

Bibliographie [5], [6], [7], [8]

Recommandation(s)

- AOD + AVK pendant 2J
- INR 48h après introduction AVK
- Arrêt AOD lorsque INR > ou égal à 2
- INR pouvant être perturbé par la prise de Rivaroxaban, le doser à distance maximale de la dernière prise de NACO (24h après)

Concernant le dabigatran, étant donné qu'il est éliminé à 80% par voie rénale, si celui-ci est switché par un AVK, le relais n'est pas le même selon la clairance de la créatinine (Image 12).

Image 12. Relai Dabigatran/AVK

 Choix 1
AOD vers AVK

 Choix 2
Dabigatran
Bibliographie [7], [8]

Choix possible(s)

Clairance créatinine > ou égal à 50ml/min

Clairance créatinine entre 30 et 50ml/min

 Choix 3
Clairance créatinine > ou égal à 50ml/min

Recommandation(s)

- AVK + AOD pendant 3J, faire INR 48h après arrêt AOD

 Choix 3
Clairance créatinine entre 30 et 50ml/min

Recommandation(s)

- AVK + AOD pendant 2J, faire INR 48h après arrêt AOD

4.1.2 Situation d'urgence

La prise en charge d'une situation d'urgence sous AOD a évolué en ce qui concerne le dabigatran. Dans certains cas, le GIHP propose d'utiliser l'antidote du dabigatran, récemment commercialisé sous le nom de PRAXBIND.

Initialement en cas de chirurgie urgente sous dabigatran, la prise en charge différait en fonction de la concentration de dabigatran. Et si les dosages spécifiques n'étaient pas disponibles, l'interprétation des ratios TCA et TQ suggérait si l'opération était réalisable dans l'immédiat ou pas (Image 13).

Image 13. Prise en charge d'une chirurgie urgente sous dabigatran avant mise à jour du site web

Vos choix

- Choix 1
Chirurgie
- Choix 2
Chirurgie urgente et dabigatran (GIHP, mars 2013)

Choix possible(s)

- [Dabigatran] < 30 ng/ml
- 30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml
- 200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml
- [Dabigatran] > 400 ng/ml

Vos choix

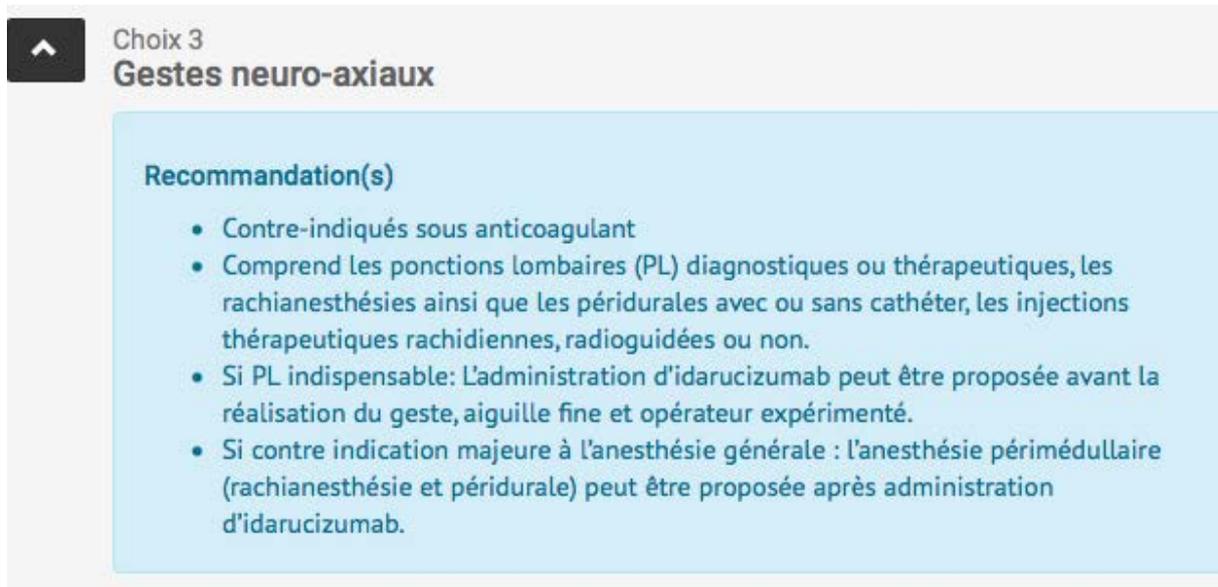
- Choix 1
Chirurgie
- Choix 2
Chirurgie urgente et dabigatran (GIHP, mars 2013)
En cas d'indisponibilité immédiate des dosages spécifiques

Choix possible(s)

- Ratio TCA ≤ 1.2 et ratio TQ ≤ 1.2 (TP ≥ 70-80%)
- Ratio 1.2 < TCA ≤ 1.5 ou ratio TQ > 1.2 (TP < 70-80%)
- TCA > 1.5

Après lecture de la réactualisation des propositions du GIHP datant de 2016, nous avons tout d'abord tenu à définir les différents niveaux de risque des procédures chirurgicales, ainsi que de réaliser une page consacrée aux gestes neuro-axiaux qui restent fréquents et sont contre-indiqués en cas de prise d'anticoagulants (Image 14).

Image 14. Gestes neuro-axiaux



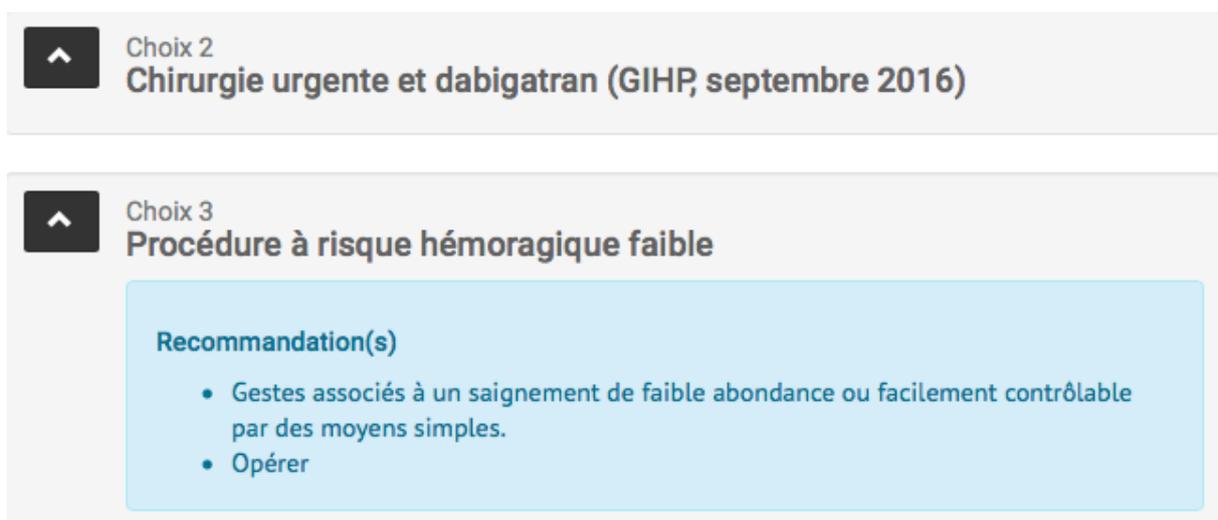
Choix 3
Gestes neuro-axiaux

Recommandation(s)

- Contre-indiqués sous anticoagulant
- Comprend les ponctions lombaires (PL) diagnostiques ou thérapeutiques, les rachianesthésies ainsi que les péridurales avec ou sans cathéter, les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non.
- Si PL indispensable: L'administration d'idarucizumab peut être proposée avant la réalisation du geste, aiguille fine et opérateur expérimenté.
- Si contre indication majeure à l'anesthésie générale : l'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie et péridurale) peut être proposée après administration d'idarucizumab.

Si la procédure est à risque hémorragique faible, l'intervention chirurgicale peut être réalisée immédiatement (Image 15).

Image 15. Chirurgie urgente sous dabigatran en cas de procédure à risque hémorragique faible



Choix 2
Chirurgie urgente et dabigatran (GIHP, septembre 2016)

Choix 3
Procédure à risque hémorragique faible

Recommandation(s)

- Gestes associés à un saignement de faible abondance ou facilement contrôlable par des moyens simples.
- Opérer

Si la procédure est à risque hémorragique élevé, la prise en charge dépend de la concentration de dabigatran, et/ou de la clairance de la créatinine et/ou du délai de la dernière prise de dabigatran (Image 16).

Image 16. Chirurgie urgente sous dabigatran en cas de procédure à risque hémorragique élevé

Choix 3
Procédure à risque hémorragique élevé

Recommandation(s)

- Le risque est élevé, mais l'hémostase est à tout moment contrôlable ou une estimation de la situation peut être faite dans un temps raisonnable pour distinguer un saignement « normal » et acceptable compte tenu du geste, d'un saignement attribuable à l'anticoagulant et qui justifierait une stratégie spécifique de réversion.

Choix possible(s)

[dabigatran] ≤ 50 ng/ml ou DDP > 24h et ClCr > 50 ml/min

[dabigatran] > 50 ng/ml ou [dabigatran] inconnue et DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 ml/min

Choix 4
[dabigatran] ≤ 50 ng/ml ou DDP > 24h et ClCr > 50 ml/min

Recommandation(s)

- Opérer

Choix 4
[dabigatran] > 50 ng/ml ou [dabigatran] inconnue et DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 ml/min

Choix possible(s)

Geste peut être retardé (>8h)

Geste ne peut être retardé (≤ à 8h ou chirurgie d'hémostase)

Choix 4
[dabigatran] > 50 ng/ml ou [dabigatran] inconnue et DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 ml/min

Choix 5
Geste peut être retardé (>8h)

Recommandation(s)

- Attendre que [dabigatran] ≤ 50 ng/ml. Réalisation du geste: si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran, Idarucizumab* ou CCP activés ou non peuvent être utilisés.**

Note(s)

- *Idarucizumab 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.
- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

Choix 4
[dabigatran] > 50 ng/ml ou [dabigatran] inconnue et DDP ≤ 24h ou ClCr ≤ 50 ml/min

Choix 5
Geste ne peut être retardé (≤ à 8h ou chirurgie d'hémostase)

Recommandation(s)

- Idarucizumab* ou CCP activés ou non peuvent être utilisés**:

Note(s)

- *Idarucizumab 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.
- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

En cas de procédure à risque hémorragique très élevé, la décision est différente en fonction de la concentration de dabigatran (Image 17).

Image 17. Chirurgie urgente sous dabigatran en cas de procédure à risque hémorragique très élevé

Choix 3
Procédure à risque hémorragique très élevé

Recommandation(s)

- Le risque est très élevé car le geste est réalisé dans un tissu ou un organe où la gravité des conséquences fonctionnelles (neurochirurgie ou gestes neuraxiaux), le saignement induit ou le caractère incontrôlable du saignement par des manœuvres chirurgicales raisonnables (chirurgie hépatique) justifient une hémostase biologique optimale.

Choix possible(s)

[dabigatran] ≤ 30 ng/ml

[dabigatran] > 30 ng/ml ou inconnue

Choix 4
[dabigatran] ≤ 30 ng/ml

Recommandation(s)

- Opérer

Choix 4
[dabigatran] > 30 ng/ml ou inconnue

Choix possible(s)

Geste peut être retardé (>8h)

Geste ne peut être retardé (≤ à 8h ou chirurgie d'hémostase)

Choix 4
[dabigatran] > 30 ng/ml ou inconnue

Choix 5
Geste peut être retardé (>8h)

Recommandation(s)

- Reporter le geste et mesurer la concentration

Choix 4
[dabigatran] > 30 ng/ml ou inconnue

Choix 5
Geste ne peut être retardé (\leq à 8h ou chirurgie d'hémostase)

Recommandation(s)

- Administration Idarucizumab* ou à défaut CCP activés ou non activés**.

Note(s)

- *Idarucizumab 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.
- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

Dans une situation d'hémorragie grave sous dabigatran, le GIHP a également modifié ses propositions :

Initialement, en cas d'hémorragie dans un organe critique ou choc hémorragique il était recommandé d'utiliser du FEIBA® à la posologie de 30-50 UI/kg ou des CCP à la dose de 50 UI/kg.

Actuellement, si l'Idarucizumab est disponible, celui-ci doit être utilisé. Si l'établissement ne peut s'en procurer, des CCP activés ou non peuvent être utilisés (Image 18).

Image 18. Hémorragie dans un organe critique ou choc hémorragique sous dabigatran

Choix 1
Hémorragie sous dabigatran

Choix 2
Hémorragies dans un organe critique ou choc hémorragique

Choix possible(s)

Idarucizumab disponible

Si Idarucizumab non disponible

Choix 3
Idarucizumab disponible

Recommandation(s)

- Prélèvement pour mesure concentration dabigatran ne retardant pas l'administration de l'antidote
- Imagerie si suspicion saignement intracrânien avant injection antidote
- Mesure de la concentration 12-18h après administration de l'antidote si reprise du saignement
- Idarucizumab 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.
- Si concentration de dabigatran en augmentation > 30ng/ml: indication 2ème injection Idarucizumab à la dose de 5mg

Choix 3
Si Idarucizumab non disponible

Recommandation(s)

- CCP non activés (CCP 25-50 U/kg) ou activés (FEIBA 30 à 50 U/kg), éventuellement à renouveler 8h après la première administration.

En cas d'hémorragie grave, il est important de juger si un geste hémostatique peut être réalisé.

Si celui-ci n'est pas indiqué ou si le saignement persiste, la prise en charge dépendra de la concentration de dabigatran, et/ou de la clairance de la créatinine et/ou du délai de la dernière prise de dabigatran (Image 19).

Image 19. Hémorragie grave sous dabigatran

Choix possible(s)

Geste hémostatique réalisé immédiatement (endoscopie, embolisation, tamponnement...), privilégié quel que soit la concentration de dabigatran.

Geste hémostatique non indiqué ou saignement persistant malgré le geste

Choix 3

Geste hémostatique réalisé immédiatement (endoscopie, embolisation, tamponnement...), privilégié quel que soit la concentration de dabigatran.

Recommandation(s)

- Si celui ci s'avère efficace : des mesures non spécifiques suffisent pour prendre en charge le saignement de façon efficace (arrêt du médicament, remplissage vasculaire si nécessaire, transfusion de culots globulaires si nécessaire).

Choix 3

Geste hémostatique non indiqué ou saignement persistant malgré le geste

Recommandation(s)

- Mesure de la concentration du dabigatran
- Ou estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de dernière prise (DDP) et/ou la clairance de créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft et Gaul

Choix possible(s)

[Dabigatran] \leq 50 ng/ml
ou [dabigatran] inconnue et DDP > 24 heures et ClCr > 50 ml/min

[Dabigatran] > 50 ng/mL
ou si [dabigatran] inconnue et délai de dernière prise (DDP) \leq 24h et ClCr \leq 50 mL/mn

Choix 4

**[Dabigatran] \leq 50 ng/ml
ou [dabigatran] inconnue et DDP > 24 heures et ClCr > 50 ml/min**

Recommandation(s)

- Mesures non spécifiques de gestion du saignement

Choix 4

**[Dabigatran] > 50 ng/mL
ou si [dabigatran] inconnue et délai de dernière prise (DDP) \leq 24h et
ClCr \leq 50 mL/mn**

Recommandation(s)

- Administration Idarucizumab*
- Si antidote non disponible, administration CCP activés ou non activés**
- Mesures non spécifiques de gestion du saignement

Note(s)

- *Idarucizumab 5g (2 x 2,5 g/50 mL) par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions lentes consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus.
- **CCP=25-50 UI/kg ou FEIBA=30-50 UI/Kg en fonction de la disponibilité

4.1.3 Gestes sous anti-thrombotiques

Nous avons mis à jour la gestion des AOD et des AVK en cas de gestes invasifs programmés dermatologiques, d'endoscopie digestive, de chirurgie bucco-dentaire et enfin en cas d'actes interventionnels rhumatologiques.

- Pour les procédures dermatologiques et rhumatologiques à risque hémorragique faible :

Initialement les propositions du GIHP datant de 2011 suggéraient une fenêtre thérapeutique de plus de 24h avec « saut de la prise de l'AOD la veille au soir de l'intervention et reprise de celui-ci 24h après l'intervention ».

Après réactualisation des propositions, la prise en charge est légèrement différente : nécessité de sauter la prise de l'AOD la veille au soir de l'intervention et le matin de l'intervention et reprise de celui-ci 6 heures minimum après l'intervention à l'heure habituelle de prise.

- Concernant l'endoscopie digestive :

Après lecture des recommandations européennes et britanniques de 2016, nous avons modifié le niveau de risque des procédures. Actuellement nous pouvons découper les actes en 3 parties : risque hémorragique faible, risque hémorragique élevé avec hémostase contrôlée et risque hémorragique élevé, alors qu'initialement les actes pouvaient être soit à risque hémorragique faible soit à risque hémorragique élevé.

Les gestes à risque hémorragique faible nécessitent, comme tout autre acte à risque hémorragique faible, un arrêt de 12h à 24h de l'AOD (Image 20).

Image 20. Avant/Après de la gestion des AOD en cas de geste d'endoscopie digestive à risque hémorragique faible

Choix 3
Risque hémorragique faible

- Gastroskopie par voie buccale +/- biopsie
- rectosigmoidoscopie +/- biopsie
- Coloscopie sans polypectomie +/- biopsie
- Écho-endoscopie diagnostique
- CPRE sans sphinctérotomie +/- biopsie
- Entéroscopie +/- biopsie

Recommandation(s)

- **Suspension du traitement pendant environ 48h**
(dernière prise 24h-36 h avant le geste, reprise 12 à 24 heures après le geste)

Choix 3
Risque hémorragique faible

- Gastroskopie par voie buccale +/- biopsie
- rectosigmoidoscopie +/- biopsie
- Coloscopie sans polypectomie +/- biopsie
- Écho-endoscopie diagnostique
- CPRE sans sphinctérotomie +/- biopsie
- Entéroscopie +/- biopsie
- Entéroscopie sans surtube

Recommandation(s)

- Arrêt court « Simple saut » de la dernière prise (12 ou 24h selon la posologie)

Les procédures à risque hémorragique élevé avec hémostase contrôlé comprennent la polypectomie et la mucosectomie. Dans ce cas, un arrêt standard de 72 h des AOD (pas de prise 48 h avant et reprise des le lendemain, soit 12 à 24h après le geste) soit 3 jours de non prise (J-2, J-1, J0) est nécessaire avec une reprise J+1 (Image 21).

Image 21. Gestion des AOD en cas de geste d'endoscopie digestive à risque hémorragique élevé contrôlé

Choix 3
Haut risque hémorragique élevé contrôlé (possibilité hémostase directe)

- Polypectomie
- Mucosectomie

Recommandation(s)

- Arrêt standard : 72 h (pas de prise 48 h avant et reprise des le lendemain, soit 12 à 24h après le geste)
- Donc 3 jours de non prise (J-2,J-1,J0) et reprise J+1

Choix possible(s)

Si AOD en 2 prises / j

Si AOD en 1 prise/j le matin

Si AOD en 1 prise/j le soir

Choix 4
Si AOD en 2 prises / j

Recommandation(s)

- Pas de prise à partir du matin J-2 avant intervention et reprise le lendemain de l'intervention le matin ou le soir

Choix 4

Si AOD en 1 prise/j le matin

Recommandation(s)

- Pas de prise à partir du matin J-2 avant l'intervention et reprise le lendemain matin après l'intervention

Choix 4

Si AOD en 1 prise/j le soir

Recommandation(s)

- Pas de prise à partir du soir J-2 de l'intervention et reprise le lendemain soir après l'intervention

Concernant les procédures à risque hémorragique élevé, nous avons modifié quelques données :

- Les polypes > 2cm et non pas 1cm sont plus à risque,
- D'autres facteurs de risque de saignement sont à prendre en compte: présence d'un vaisseau visible, excès de coagulation per endoscopique.

La conduite à tenir en cas de procédure à risque hémorragique élevé consistait à arrêter le traitement par AOD 5 jours avant l'intervention et de reprendre le traitement 48h à 72h après le geste. Celle-ci n'est pas modifiée.

- La chirurgie bucco-dentaire :

Après analyse des recommandations de la société française de chirurgie orale de juillet 2015, nous avons modifié le tableau comportant les différents niveaux de risque des actes de chirurgie bucco dentaire (Image 22) :

Image 22. Niveaux de risque hémorragique des actes de chirurgie bucco-dentaire avant/après mise à jour du site web

Acte	Conduite à tenir
<p>Acte sans risque hémorragique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soins conservateurs • Soins prothétiques supra-gingivaux • Anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale • Détartrage 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune mesure particulière si ce n'est la prise en compte du risque infectieux éventuel (prévention de l'endocardite*)
<p>Actes à risque hémorragique modéré:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avulsions en secteur localisé • Implant unitaire • Surfaçage 	<ul style="list-style-type: none"> • Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique • Sutures • Acide tranexamique (compression ou rinçage passif) • Colle biologique conseillée si l'INR est supérieur à 3
<p>Actes à haut risque hémorragique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avulsions de plus de trois dents • Avulsions dans différents quadrants • Chirurgie parodontale, mucogingivale • Désinclusion avec traction chirurgico-orthodontique • Avulsions de dents temporaires • Avulsions de dents au parodonte amoindri • Avulsions en zone inflammatoire • Avulsions de dents incluses • Implants multiples • Enucléations kystiques et chirurgie apicale • Biopsie 	<p>1) Si l'INR est inférieur ou égal à 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique • Sutures • Colle biologique conseillée • Acide tranexamique (compression ou rinçage passif) <p>2) Si l'INR est supérieur à 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relais des AVK par HNF ou HBPM en milieu hospitalier • Compression locale intra-alvéolaire avec matériau hémostatique • Sutures • Colle biologique systématique

- Acide tranexamique (compression ou rinçage passif)

Gestes contre-indiqués

- Greffe gingivale libre
- Gestes contre-indiqués selon la conférence de consensus de prévention de l'endocardite infectieuse si ces mesures sont requises
- Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans les cas où le plateau technique à la disposition du praticien est insuffisant
- Est déconseillée : anesthésie loco-régionale du nerf alvéolaire inférieur

Chirurgie bucco-dentaire Evaluation du risque hémorragique conduite à tenir en fonction du réaliser sous AVK

Acte

Actes sans risque hémorragique :

- Anesthésie locale
- Détartrage

Chirurgies et actes à faible risque hémorragique :

*(Chirurgies pour lesquelles une hémorragie extériorisée est facilement contrôlable par une hémostase chirurgicale conventionnelle *)*

- Avulsion simple
- Avulsions multiples dans 1 même quadrant
- Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion < 3cm)
- Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)
- Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse
- Implant unitaire
- Dégagement implant(s) (pilier cicatrisation)
- Biopsie-exérèse muqueuse orale (≤1 cm)

Chirurgies et actes invasifs à risque hémorragique élevé

*(Chirurgies pour lesquelles des pertes sanguines significatives et/ou transfusions plaquettaires sont rapportées dans la littérature, interventions d'une durée opératoire > 1 heure, interventions critiques par leurs localisations (sinus maxillaire, plancher buccal) et/ou difficilement contrôlables par une hémostase chirurgicale conventionnelle *).*

- Avulsions multiples dans plusieurs quadrants
- Avulsion de dent(s) incluse(s)
- Implants multiples dans plusieurs quadrants
- Elévation du sinus (voie crestale, voie latérale)
- Greffes osseuses d'apposition (en onlay)
- Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée
- Chirurgie des tissus mous (lithiase salivaire)
- Chirurgie endodontique, périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésion > 3cm)
- Fermeture d'une communication bucco-sinusienne
- Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1 cm)

Gestes déconseillés

- Bloc du nerf alvéolaire inférieur : déconseillé
- Greffe autologue : déconseillée en raison d'un site de prélèvement supplémentaire, privilégier les greffons hétérologues et synthétiques

Gestes contre-indiqués

- Tous les gestes contre-indiqués en cas de risque d'endocardite infectieuse associé
- Tous les gestes présentant un risque hémorragique dans le cas où le plateau technique à la disposition du chirurgien est insuffisant
- Bloc du nerf alvéolaire inférieur bilatéral : risque d'hématome latéropharyngé bilatéral et de dyspnée
- Prélèvement symphysaire : risque d'hématome du plancher buccal et de dyspnée • Greffe gingivale avec prélèvement palatin : risque de lésion de l'artère palatine

Les niveaux de risque sont maintenant découpés entre 3 parties : sans risque hémorragique, risque hémorragique faible, haut risque hémorragique.

Les actes sans risque hémorragique et à risque hémorragique faible peuvent être effectués sans arrêt des AOD, en ville, contrairement aux recommandations précédentes ou une suspension du traitement par AOD pendant 48h était conseillée (Image 23).

Image 23. Avant/après de la gestion des AOD en cas de geste de chirurgie bucco-dentaire sans risque hémorragique et à risque hémorragique faible

 Choix 1
Chirurgie bucco-dentaire

 Choix 2
Sous AOD

 Choix 3
Acte sans risque hémorragique

- Soins conservateurs
- Soins prothétiques supra-gingivaux
- Anesthésie para-apicale, intraligamentaire ou intraseptale
- Détartrage

Recommandation(s)

- Suspension du traitement pendant environ 48h
- (dernière prise 24h-36 h avant le geste, reprise 12 à 24 heures après le geste)

 Choix 3
Actes à faible risque hémorragique

- Avulsion simple
- Avulsions multiples dans 1 même quadrant
- Implant unitaire
- Surfaçage
- Chirurgie endodontique , périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (< 3cm)
- Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)
- Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse
- Dégagement implant
- Biopsie-exérèse muqueuse orale (< ou égale à 1cm)

Recommandation(s)

- Pas d'arrêt des AOD
- Pratique de ville

La suspension du traitement par AOD lors de la réalisation d'un acte à haut risque hémorragique, dépend du risque thrombotique.

En cas de risque thrombotique faible, une fenêtre thérapeutique de 48h est nécessaire, et l'acte peut être effectué en ville.

En cas de risque thrombotique élevé, un arrêt de l'AOD 5 jours avant l'intervention doit être effectuée, ainsi qu'un relais par héparine associé à une prise en charge hospitalière.

Concernant la réalisation de gestes de chirurgie bucco-dentaire sans risque hémorragique ou à faible risque hémorragique sous AVK, la conduite à tenir était différente en fonction de l'INR (<2, entre 2 et 3, entre 3 et 4 ou supérieur à 4), (Image 24).

Image 24. Gestion des AVK en cas de gestes de chirurgie bucco-dentaire avant mise à jour du site web

The image shows a screenshot of a medical decision support tool. It features two choice options, each with a title and a list of recommendations. The first choice is titled 'Choix 2 Sous AVK' and lists two recommendations regarding antithrombotic therapy. The second choice is titled 'Choix 3 Conduite à tenir en fonction de la valeur de l'INR'.

Choix 2
Sous AVK

Recommandation(s)

- Ces recommandations se limitent aux antithrombotiques prescrits au long cours, les patients ayant une pathologie cardiovasculaire non stabilisée et/ou possédant d'autres anomalies constitutionnelles ou induites de l'hémostase ainsi que les patients traités par l'association AVK/agents antiplaquettaires et ceux pris en charge en urgence ne sont pas concernés par ces recommandations.
- Ces cas particuliers imposent une hospitalisation, une concertation pluridisciplinaire et une hémostase spécifique à chaque cas.

Choix 3
Conduite à tenir en fonction de la valeur de l'INR

Choix possible(s)

- INR < 2
- $2 \leq \text{INR} \leq 3$
- $3 \leq \text{INR} < 4$
- INR > 4

Actuellement celle-ci est simplifiée (Image 25).

Si l'INR est <4: il n'est pas justifié de faire un arrêt des AVK, et l'acte peut être réalisé en ville.

Si l'INR est > ou égal à 4: il faut surseoir à l'intervention chirurgicale, et contacter de manière indispensable le médecin prescripteur.

Image 25. Gestion des AVK en cas de geste de chirurgie bucco-dentaire à faible risque hémorragique après mise à jour du site web

Choix 3
Faible risque hémorragique

- Avulsion simple
- Avulsions multiples dans 1 même quadrant
- Implant unitaire
- Surfaçage
- Chirurgie endodontique , périapicale, énucléation de kystes et tumeurs bénignes (< 3cm)
- Chirurgie muco-gingivale (hors greffe gingivale avec prélèvement palatin)
- Chirurgie pré-orthodontique d'une dent enclavée, incluse
- Dégagement implant
- Biopsie-exérèse muqueuse orale (< ou égale à 1cm)

Choix possible(s)

INR < 4 (*)

INR >= 4 (*)

Choix 4
INR < 4 (*)

Recommandation(s)

- Pas d'arrêt, Pratique de ville

Note(s)

- (*) * Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, la pose d'implant, les chirurgies pré-implantaires et parodontales sont contre-indiquées.

Recommandation(s)

- Surseoir à l'intervention chirurgicale, contact indispensable avec le médecin prescripteur

Note(s)

- (*) * Chez les patients porteurs de prothèses valvulaires, la pose d'implant, les chirurgies pré-implantaires et parodontales sont contre-indiquées.

Si l'acte programmé est à haut risque hémorragique (Image 26) :

- Soit le patient est à risque thrombotique faible et un arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention est nécessaire avec une reprise de l'AVK le soir ou le lendemain de l'intervention avec un dosage de l'INR à 48h.
- Soit le patient est à risque thrombotique élevé et l'acte nécessite une prise en charge hospitalière avec un arrêt des AVK 5 jours avant l'intervention, un relais par héparine à dose curative à J-3, une dernière injection d'HBPM à J-1 le matin, l'utilisation d'HNF le soir et reprise de l'AVK et de l'héparine à J+1 (à moduler en fonction du risque hémorragique) avec un arrêt de l'héparine dès que l'INR est dans la zone cible.

Image 26. Gestion des AVK en cas de geste de chirurgie bucco-dentaire à risque hémorragique élevé

Choix 3
Haut risque hémorragique

- Avulsions multiples dans plusieurs quadrants
- Elévation du sinus
- Greffe osseuse d'apposition
- Greffe osseuse particulaire et régénération osseuse guidée
- Fermeture d'une communication bucco-sinusienne
- Exérèse des pseudotumeurs et tumeurs bénignes de la muqueuse buccale (> 1cm)
- Avulsion de dent(s) incluse(s)
- implants multiples dans plusieurs quadrants
- Chirurgie des tissus mous (lithines salivaire) et Chirurgie endodontie périapicale
- Énucléation de kystes et tumeurs bénignes (lésions > 3cm)

Choix possible(s)

Risque thrombotique faible

Risque thrombotique élevé

Choix 4
Risque thrombotique faible

Recommandation(s)

- Arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et reprise de l'AVK le soir ou le lendemain de l'intervention, pratiquer un INR à 48h

Choix 4
Risque thrombotique élevé

Recommandation(s)

- Prise en charge hospitalière
- J-5 arrêt des AVK
- J-3 relais par héparine à dose curative
- J-1 dernière injection HBPM le matin
- HNF le soir
- J+1 reprise AVK et héparine (à moduler en fonction du risque hémorragique)
Arrêt de l'héparine dès que l'INR est dans la zone cible

- Schéma général:

Au total, nous avons simplifié le schéma général de gestion des AOD en cas de réalisation de gestes anti-thrombotiques programmés, en deux parties :

- Risque hémorragique faible
- Risque hémorragique élevé

Comme nous l'avons vu, en cas de risque hémorragique faible, il faudra effectuer un saut de la prise de l'AOD la veille au soir de l'intervention et le matin de l'intervention et reprendre celui-ci 6 heures minimum après l'intervention à l'heure habituelle de prise.

Si le risque hémorragique est élevé et l'évaluation du risque thrombotique est faible, il est proposé d'arrêter l'AOD la veille et le jour de l'intervention (fenêtre thérapeutique de 48h).

Si le risque hémorragique est élevé mais le risque thrombotique élevé également, l'AOD peut être arrêté 5 jours avant associé à un relais par héparine.

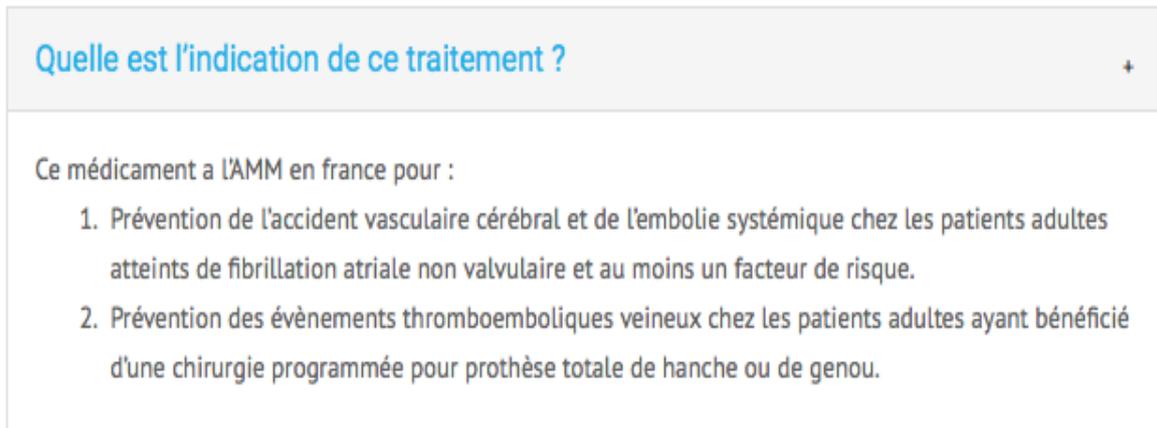
4.1.4 *Recommandations*

4.1.4.1 Apixaban

Initialement les indications de l'Apixaban étaient (Image 27):

- La prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et ayant au moins un facteur de risque.
- La prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

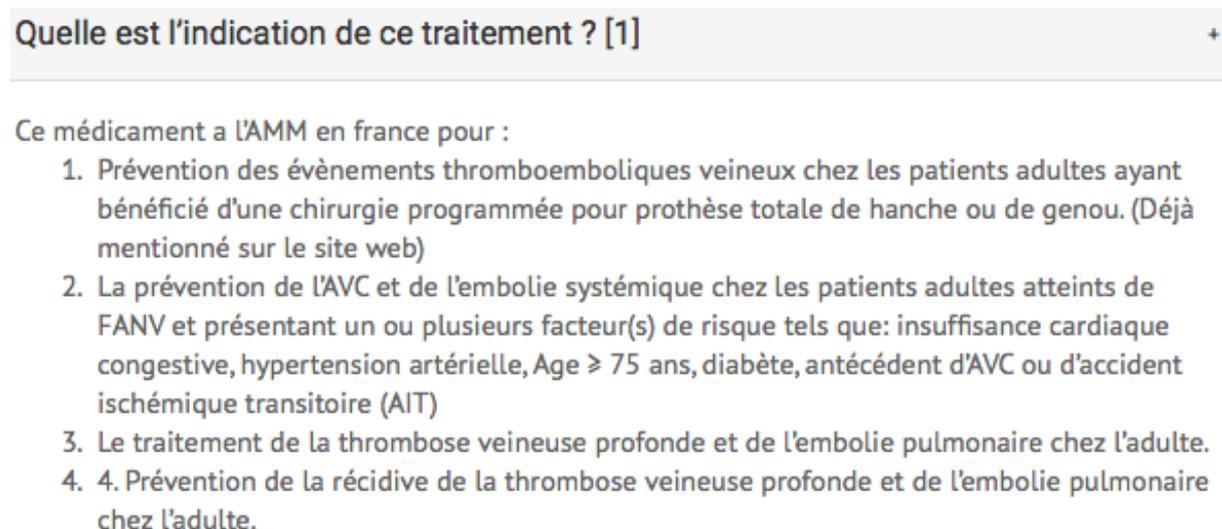
Image 27. Indications de l'apixaban avant mise à jour du site web



Nous avons donc rajouté les indications suivantes (Image 28):

- Le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez l'adulte.
- La prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez l'adulte.

Image 28. Indications de l'apixaban après mise à jour du site web



Le relais AVK-AOD a été modifié précédemment. La page « Le patient est-il sous AVK ? » a donc été corrigée de la manière suivante (Image 29):

Si **OUI**, attention au relais:

- Avant de commencer apixaban, interrompre le traitement par AVK.
- Monitorer INR de façon régulière.
- Lorsque l'INR est inférieur à 2 : introduction Apixaban.

Image 29. Relai AVK/Apixaban après mise à jour du site web

Le patient est-il sous AVK ? [2]

Si **OUI**, attention au relais :

- Avant de commencer apixaban, interrompre le traitement par AVK
- Monitorer INR de façon régulière
- Lorsque l'INR est inférieur à 2 : introduction Apixaban

Nous avons étoffé la page des interactions médicamenteuses de l'apixaban (ainsi que des autres AOD) comme démontrée ci après (Image 30).

Image 30. Interactions médicamenteuses de l'apixaban avant et après mise à jour du site web

Quelle est l'indication de ce traitement ?	+
Quelle est la fonction rénale du patient ?	+
Le patient est-il sous AVK ?	+
Le patient a-t-il des facteurs de risque hémorragiques surajoutés ?	+
Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses délétères	+
AINS, antiplaquettaires, médicaments interférant avec le métabolisme du Apixaban.	
Le patient a-t-il déjà eu des problèmes de compliance ?	+

Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses délétères [3]

Autres anticoagulants, AINS, Antiagrégants plaquettaires, médicaments interférant avec le métabolisme de l'apixaban (certains inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4: késtoconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole, rifampicine, phésnytoïne, carbamazépine, phésnobarbital ou millepertuis et les inhibiteurs de la protéase du VIH: ritonavir)

Enfin nous avons rajouté une donnée dans la mention « Attention particulière sur le schéma posologique », avec l'ajout de la clairance de la créatinine entre 15 et 29ml/min (Image 31).

Image 31. Schéma posologie de l'apixaban après mise à jour du site web

Attention particulière sur le schéma posologique

Les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L) ou clairance de la créatinine entre 15 et 29ml/min associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'Apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. Insister sur le schéma en 2 prises par jour pour la FA, en particulier pour les patients initialement sous AVK (habitué à une prise par jour)

4.1.4.2 Rivaroxaban

Concernant le rivaroxaban, nous avons mis à jour les indications thérapeutiques.

Initialement, il était indiqué pour (Image 32):

- la fibrillation atriale non valvulaire (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique)
- le traitement de la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire
- la prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique majeure

Image 32. Indication du rivaroxaban avant mise à jour du site web

Quelle est l'indication de ce traitement ?

Ce médicament a l'AMM en France pour :

- la fibrillation atriale non valvulaire (Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique)
- le traitement de la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire
- la prophylaxie de la thrombose veineuse après chirurgie orthopédique majeure

Nous avons rajouté l'indication : « Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez l'adulte » (Image 33).

Image 33. Indication du rivaroxaban après mise à jour du site web

Quelle est l'indication de ce traitement ? [4]

Ce médicament a l'AMM en France pour :

- Le traitement de la TVP et de l'EP
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. (Déjà mentionné sur le site web)
- La prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FANV et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, Age \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- Prévention de la récurrence de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire chez l'adulte.

4.2 Amélioration du site web Thromboclic

4.2.1 Création d'un volet patient

Afin d'éviter les complications dues au traitement anticoagulant pouvant être en lien avec un défaut d'observance du traitement, nous avons décidé de développer un volet destiné aux patients dans le site web Thromboclic.

En effet, en plus des explications données par le médecin généraliste en consultation, pour les patients pouvant utiliser internet, l'accès à des réponses claires, précises et simples aux éventuelles questions qu'ils peuvent se poser, est essentiel.

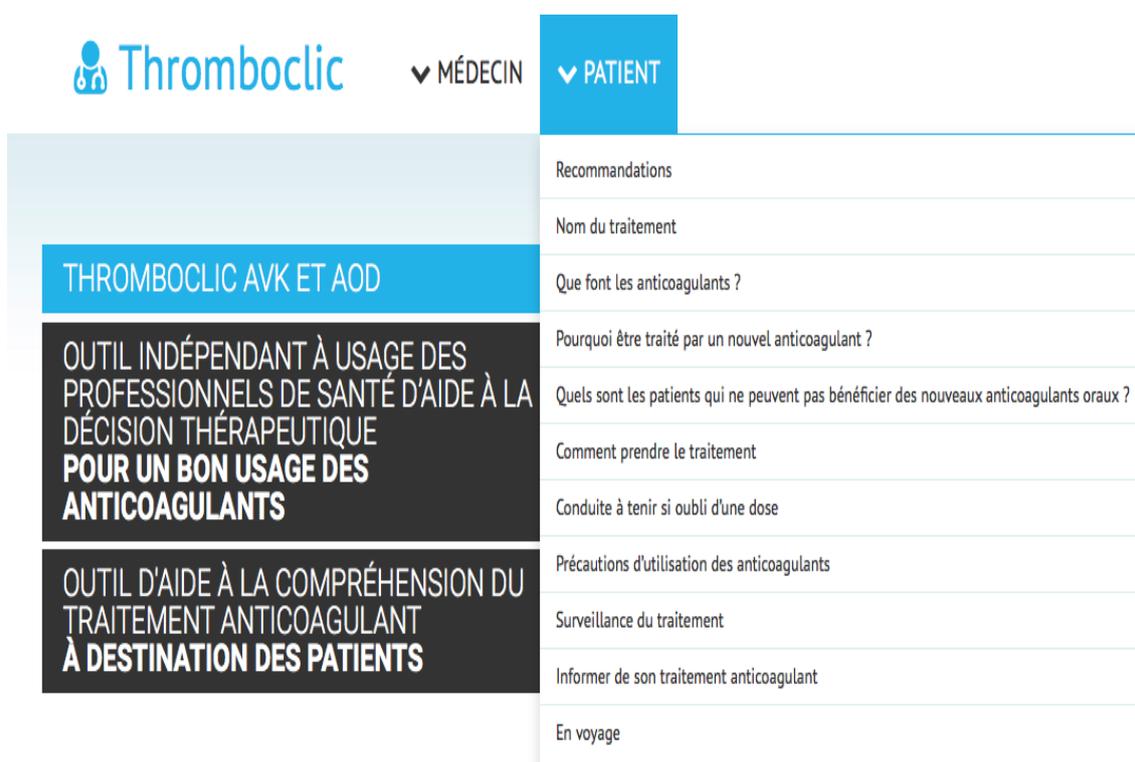
Nous avons donc décidé de créer une interface au niveau de la page d'accueil du site web comme démontré ci après (Image 34) :

Image 34. Page d'accueil du site web Thromboclic.fr après mise à jour



Nous avons ensuite créé un menu déroulant avec la plupart des questions que pourrait se poser un patient sur son traitement (Image 35):

Image 35. Volet patient du site web Thromboclic



Les informations présentées dans ces pages web sont les suivantes :

4.2.1.1 Nom du traitement

Il existe plusieurs types d'anticoagulants oraux.

Les premiers sont utilisés de longue date, ce sont les AVK (anti vitamine K). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K, indispensable à la production de plusieurs protéines de la coagulation. [50] ; [51]

- Coumadine (Warfarine = molécule)
- Previscan (Fluindione = molécule)
- Sintrom ou Minisintrom (Acénocoumarol = molécule)

Les seconds ont été développés récemment et sont appelés les nouveaux anticoagulants oraux.

Ils bloquent directement et spécifiquement certaines protéines de la coagulation :

- *Le facteur Xa :*

Xarelto (Rivaroxaban = molécule)

Eliquis (Apixaban = molécule)

- *Le facteur IIa :*

Pradaxa (Dabigatran = molécule)

4.2.1.2 Que font les anticoagulants ? (Action du traitement)

C'est un traitement anticoagulant. Ces médicaments fluidifient votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou limiter l'extension de ces caillots, s'ils existent déjà et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). Les thromboses peuvent survenir soit dans les veines (phlébite, thrombose veineuse, et embolie pulmonaire), soit dans les artères (accident vasculaire cérébral soit AVC, par exemple). [50] ; [52]

4.2.1.3 Pourquoi être traité par un nouvel anticoagulant ?

Tenant compte de votre cas particulier, votre médecin a jugé que l'un de ces nouveaux médicaments était plus adapté à votre traitement anticoagulant que les AVK. Par rapport aux AVK, ces nouveaux anticoagulants sont aussi efficaces et sûrs que les AVK, mais restent des anticoagulants avec des risques et des limites d'utilisation qu'il faut connaître.

La durée d'action de ces molécules étant plus courte, l'oubli ou le doublage de la prise de médicament augmentent le risque d'accidents et reste problématique.

Dans tous les cas le respect strict des consignes données par le médecin qui assure votre suivi est indispensable.

Leur utilisation est plus pratique puisqu'elle ne nécessite pas de surveillance régulière de la coagulation (prise de sang : INR), ni d'adaptation de dose. [50] ; [53]

4.2.1.4 Quels sont les patients qui ne peuvent pas bénéficier des nouveaux anticoagulants oraux ?

Pour les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les enfants de moins de 16 ans, les nouveaux anticoagulants sont actuellement contre-indiqués. Des études sont en cours dans ces divers groupes. Il en est de même pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Les patients porteurs de valve cardiaque ne peuvent pas bénéficier non plus de ces nouveaux anticoagulants. [50]

Le rapport bénéfice risque du traitement pour chaque patient est différent et est étudié par votre médecin. Il se peut qu'il juge que le risque est majoré par rapport au bénéfice attendu du médicament.

4.2.1.5 Comment prendre le traitement: [50] ; [51] ; [53]

Conseil général :

Il faut respecter la dose qui vous a été prescrite.

Il ne faut pas arrêter ou modifier votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Le suivi régulier attentif du traitement est nécessaire pour assurer son succès.

Il ne faut pas oublier de prendre le médicament régulièrement au rythme prescrit par votre médecin. Soyez attentif à prendre le médicament toujours à la même heure (une ou deux heures d'écart sont acceptables).

Il est préférable de prendre l'anticoagulant le soir, cela permet d'ajuster votre traitement en fonction des résultats biologiques réalisés le matin.

- **AVK:**

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ; il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions de comprimés) d'anti vitamine K. Au bout de quelques jours de prise simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'anti vitamine K sont poursuivis.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine et replacez-y les fractions de comprimés non utilisés, immédiatement après leur découpe. Ceci pour éviter toute confusion avec d'autres médicaments ayant un aspect similaire ou la prise accidentelle par un enfant.

- **Pradaxa® (Dabigatran)** : ne jamais ouvrir les gélules (attention à l'ouverture de l'emballage, avaler la gélule entière).
- **Xarelto® (Rivaroxaban)**: le comprimé est à prendre pendant le repas.
- **Eliquis® (Apixaban)**: le comprimé peut être pris pendant ou en-dehors des repas avec un verre d'eau.

4.2.1.6 Conduite à tenir si oubli d'une dose : [50] ; [51] ; [53]

- **AVK:**

En cas d'oubli, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle de prise.

Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

- **Pradaxa® (Dabigatran):** la gélule oubliée peut être prise si l'oubli est constaté jusqu'à 6 h avant la dose suivante. Passé ce délai, ne pas prendre la dose oubliée.
- **Xarelto® (Rivaroxaban):** le comprimé oublié peut être pris le jour prévu de la prise jusqu'à 12h avant la dose suivante. Passé ce délai, ne pas prendre la dose oubliée.
- **Eliquis® (Apixaban):** le comprimé oublié peut être pris jusqu'à 6h avant la dose suivante. Le délai dépassé, il ne faut jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

4.2.1.7 Précautions d'utilisation des anticoagulants : [51] ; [52]

Les anticoagulants sont des molécules puissantes et leur utilisation justifie le respect de plusieurs précautions.

- *Risque de saignements :*

Les nouveaux, comme les anciens anticoagulants peuvent être à l'origine de saignements anormaux plus ou moins sévères.

Il est important de consulter votre médecin lors de l'apparition des signes suivants (qui peuvent faire penser que votre sang est trop anti coagulé) :

- Saignement du nez
- Saignement anormal des gencives lors du brossage des dents
- Saignements de plaies ou de blessures
- Règles anormalement abondantes
- Saignements en cas d'intervention chirurgicale
- Ecchymoses, hématomes (« bleus ») fréquents
- Sang dans les selles, selles noires, urines brun foncé
- Troubles subits de la vue ou de l'audition, signes de paralysie

- Maux de tête, vomissements ou perte de connaissance après une chute ou un traumatisme.

Ou si INR supérieur à la valeur haute fixée par votre médecin traitant

Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

Vous pouvez prévenir les incidents ou accidents hémorragiques en limitant le risque de traumatisme et de chute, en évitant les sports dangereux et en évitant la prise de certains médicaments courants comme l'acide acétylsalicylique (aspirine), les anti-inflammatoires, sauf s'ils vous ont été prescrits par votre médecin. Le paracétamol est autorisé.

- *Activités physiques :*

Il est déconseillé d'exercer des activités physiques ou sportives ou le risque de chutes est augmenté.

- *Soins d'hygiène:*

Soignez bien vos dents, mais utilisez une brosse douce et brossez délicatement.

Utilisez un rasoir électrique plutôt que des rasoirs à lames.

Coupez vos ongles avec une pince à ongles plutôt qu'avec des ciseaux.

Prévenez toujours votre dentiste, manucure et pédicure que vous prenez des anticoagulants.

- *Autres précautions :*

Évitez les injections intramusculaires, les vaccins peuvent être donnés en sous-cutané.

Informez à temps votre médecin en cas de biopsie ou d'opération.

- *Grossesse :*

Votre traitement anticoagulant peut être nocif pour le fœtus. Consulter toujours votre médecin lorsque vous êtes enceinte ou si vous désirez le devenir.

4.2.1.8 Régime alimentaire : [52]

- **Traitement par AVK (Sintrom, Previscan, Coumadine) :**

Alimentation équilibrée et régulière, éviter les choux sous toutes ses formes et assurer un apport quotidien identique en légumes.

- **Traitement par NACO** (Nouveaux anticoagulants oraux : Xarelto, Eliquis, Pradaxa) : Pas de régime particulier.

4.2.1.9 Surveillance du traitement : [52]

- **AVK :**

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (coexistence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang.

Cet examen est indispensable.

4.2.1.10 En voyage: [52]

Consultez votre médecin pour prendre connaissance des précautions particulières nécessaires et veillez à prendre assez de médicaments avec vous. Prenez toujours votre livret avec vous.

Lors d'un séjour de courte durée, il est conseillé de faire un contrôle sanguin avant le départ et à votre retour.

Lors d'un séjour de longue durée, et certainement dans des pays où l'alimentation est très différente, il est parfois nécessaire d'effectuer un contrôle sanguin sur place. Noter qu'en cas de diarrhée, le sang risque d'être trop anti coagulé.

Informez-vous avant votre départ des possibilités locales pour le contrôle de votre INR.

4.2.2 Oubli de dose [42] ; [53]

Parmi les situations fréquentes en médecine générale, on retrouve les oublis de prise des anticoagulants.

Dans ce contexte nous avons décidé de rajouter une page sur le site web, dédiée aux oublis de dose, dans le volet « Aide à la prescription ».

Elle comprend les informations suivantes :

- En aucun cas, la prise suivante ne doit être doublée.
- La dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle de temps avant la prise suivante : jusqu'à 6 heures après l'oubli pour un médicament en deux prises par jour, jusqu'à 12 heures pour un médicament en une prise par jour.
- Il arrive souvent que le patient ne soit pas sûr d'avoir pris une dose du médicament. Pour éviter cette incertitude, l'utilisation d'un pilulier est recommandée, surtout si le conditionnement primaire ne possède pas de repère journalier.

5. Conclusion

Ce travail avait pour objectif de mettre à jour les données pratiques sur les anticoagulants afin de permettre aux médecins généralistes d'avoir un outil rapide et simple pour une prescription sécurisée.

Après cette recherche bibliographique, le site web a été mis à jour concernant les indications des anticoagulants, l'utilisation de l'antidote du dabigatran et la gestion des anticoagulants (AOD et AVK), avant réalisation de geste invasif programmé.

L'amélioration du site web a consisté à développer un volet patient, afin de répondre à leurs interrogations éventuelles à domicile, sur leur traitement anticoagulant.

Nous avons également détaillé les modalités de prise du traitement selon la situation encourue, en fonction du nombre de prise par jour.

L'histoire du site web ne devrait pas s'arrêter là. Il doit bénéficier d'une promotion de son existence ainsi que de mises à jour régulières.

6. Bibliographie

- [1] Meyer G. A la recherche de la meilleure molécule. Une courte histoire sur les anticoagulants. Rev Mal Respir. oct 2011;28(8):951-3.
- [2] Moreau C, Lorient M-A, Siguret V. [Vitamin K antagonists: from discovery to pharmacogenetics]. Ann Biol Clin (Paris). 1 oct 2012;70(5):539-51.
- [3] Molho M, Tobelem G. L'héparine hier et aujourd'hui [Internet]. Médecine Sciences; 1985. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3302/MS_1985_2_74.pdf?sequence=1
- [4] ANSM. Les anticoagulants en France en 2014: Etat des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/61981/795269/version/2/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014.pdf
- [5] Godier A, Guin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P, Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire. [Management of direct oral anticoagulants for invasive procedures]. J Mal Vasc. mai 2015;40(3):173-81.
- [6] Auvray L, Hensgen F, Sermet C. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale: revue de la littérature et premiers résultats français. Questions d'économie de la santé. CREDES, novembre 2003; (73):1-8. Disponible sur: www.irdes.fr.
- [7] HAS. Guide Parcours de Soins. Fibrillation atriale. Les parcours de soins. Février 2014; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/guide_pds_fibrillation_atriale_vf.pdf
- [8] Livre blanc de la Fondation Concorde : L'observance des traitements : un défi aux politiques de santé. Mars 2014.
- [9] Investigators TE. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 23 déc 2010;363(26):2499-510.

- [10] Investigators TE-P. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
- [11] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 8 sept 2011;365(10):883-91.
- [12] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 15 sept 2011;365(11):981-92.
- [13] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 17 sept 2009;361(12):1139-51.
- [14] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
- [15] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis*. juill 2013;106(6-7):382-93.
- [16] Godier A, Guin-Thibault I, Rosencher N, Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs pour un acte invasif. *J Mal Vasc* 2015;40:173—81. ^[1]_[56]
- [17] P.Albaladejo, G.Pernod, A.Godier, E.de Maistre, N.Rosencher, JL.Mas, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) [Internet]. Septembre 2016; Disponible sur: http://gihp.org/system/files/recommandations/nouvelles_propositions_du_gihp-urgences_dabigatran_diff.pdf

- [18] Lee FM, Chan AK, Lau KK, Chan HH. Reversal of new, factor- specific oral anticoagulants by rFVIIa, prothrombin complex concentrate and activated prothrombin complex concen- trate: a review of animal and human studies. *Thromb Res* 2014;133:705—13.
- [19] Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791—800.
- [20] Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost. mars* 2016;14(3):623-7.
- [21] Huisman MV, Fanikos J. Idarucizumab and factor Xa reversal agents: role in hospital guidelines and protocols. *Am J Emerg Med. nov* 2016;34(11S):46-51.
- [22] HAS.Comission de la Transparence: Idarucizumab: Urgence chirurgicale ou des procédures urgentes, saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14918_PRAXBIND_PIC_INS_Avis3_CT14918.pdf
- [23] Glund, S., Stangier, J., Schmohl, M., Gansser, D., Norris, S., van Ryn, J., Lang, B., Ramael, S., Moschetti, V., Gruenenfelder, F., Reilly, P. & Kreuzer, J. (2015b) Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*, 386, 680-690.
- [24] Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*. 6 août 2015;373(6):511-20.
- [25] 1. Réversion des AOD: sécurisation du parcours de soin ou simplicité sans être simpliste [Internet]. Disponible sur: <http://www.amcar.ma/ressources/att/journees/2016/ELALAMY%20%20Dabigation%20et%20FA.pdf>

- [26] 1. Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, Dubiel R, Eikelboom J, Glund S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost.* juill 2015;114(1):198-205.
- [27] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 17 déc 2015;373(25):2413-24.
- [28] Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 22 2016;375(12):1131-41.
- [29] Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, Steiner SS, Grosso M, Brown K, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 27 nov 2014;371(22):2141-2.
- [30] Numéro thématique du Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Épidémiologie et prévention des chutes chez les personnes âgées. 2007;37-38.
- [31] Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, Al-Khatib SM, Dorian P, Ansell J, Commerford P, Flaker G, Lanas F, Vinereanu D, Xavier D, Hylek EM, Held C, Verheugt FW, Granger CB, Lopes RD. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood.* 2014;124:3692-3698
- [32] Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Kohler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective dresden noac registry. *European heart journal.* 2014;35:1888-1896
- [33] P.Albaladejo, F.Bonhomme, N.Blais, JP.Collet, D.Faraoni, P.Fontana et al. Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP) [Internet]. 2015. Disponible sur: http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/09/Reactualisation-GIHP_AOD_actes-programmes_Septembre-20151.pdf

- [34] Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut*. mars 2016;65(3):374-89.
- [35] Christian Boustière. Nouveaux anticoagulants oraux et endoscopie digestive. [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/013_018_Boustiere.pdf
- [36] Fricain J-C et al. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Argumentaire. SFCO. [Internet]. 2015. Disponible sur: http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_argumentaire.pdf
- [37] Fricain J-C et al. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. Texte court. SFCO. [Internet]. 2015. Disponible sur: http://societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_festion_peri_operatoire_2015_court.pdf
- [38] S.Talbi, F.Ezzahra Abourazzak, T.Hazry. Evaluation et gestion du risque hémorragique en rhumatologie interventionnelle. *Rev Mar Rhum*; 2014.
- [39] HAS. Commission de la transparence Eliquis: Traitement des EP/TVP et prévention des récives. [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13901_ELIIQUIS_PIC_EI_Avis2_CT13901.pdf
- [40] Albaladejo P, Deplanque D, Fossati F, Mahagne MH, Mismetti P, Nguyen P, et al. Bon usage d'apixaban : que retenir pour la pratique.[Internet]. 2014 May 12 [cited 2017 May 16]; Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/943445>
- [41] HAS. Bon usage du médicament: Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K: apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf

- [42] HAS. Commission de la Transparence Xarelto: Traitement des EP/TVP et prévention des récives. [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14698_XARELTO_PIS_REEV_Avis2_CT14698.pdf
- [43] HAS.Comission de la Transparence: Eliquis: Fibrillation atriale non valvulaire [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12671_ELIQUIS_EI_AVC_Avis%203_CT12670_CT12671.pdf
- [44] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 févr 2013;368(8):699-708.
- [45] VIDAL. La base de données en ligne des prescripteurs libéraux. XARELTO cp pelliculé [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xarelto-113988-pharmacodynamie.htm>
- [46]AFSSAPS. Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire: ce qu'il faut savoir. [Internet]. 2013. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/content/download/41141/535629/version/1/file/Point-Info-Nouveaux+AnticoagulantsOraux+250412.pdf>
- [47]HAS. Commission de la Transparence Xarelto: Traitement des EP/TVP et prévention des récives. [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_tvp_14032012_avis_ct11891.pdf
- [48] HAS. Commission de la Transparence Xarelto (Fibrillation Atriale non valvulaire) [Internet]. 2012. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/xarelto_avc_14032012_avis_ct11771.pdf
- [49] Résumé des caractéristiques du produit Eliquis. European Medicines Agency. [Internet]. 2011. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

[50] Belgian Working Group on Oral Anticoagulation. Livret des nouveaux anticoagulants oraux. Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis' [Internet]. Disponible sur: http://www.bsth.be/application/files/1114/5949/1634/brochure_anti-coagulation_100x148_sh_5365_19-10-2012.pdf

[51] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K). Carnet d'information et de suivi du traitement. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/08415377cc531f333b3791c50ac722c6.pdf

[52] Belgian Society on Thrombosis and Haemostasis. Livret d'anticoagulation. Informations pour patients. [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.bsth.be/application/files/3914/5952/0774/bsth-livretdanticoagulation.pdf>

[53] Gestion individuelle Responsable du Traitement Anticoagulant (GIRTAC). Mieux connaître sa maladie et maîtriser son traitement. [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://girtac.be/onewebmedia/livret%20d'anticoagulation%202017.pdf>

7. Annexes

Une vidéo de démonstration et de mise en situation clinique en cabinet de médecine générale a été réalisée afin de présenter le site web.

RESUME DE LA THESE

Introduction: Les anticoagulants sont des médicaments largement utilisés en médecine de soins primaires mais dont les indications doivent être bien pesées selon les effets indésirables et les complications connues et traitées parfois en urgence. Le site Thromboclic créé en 2013 permet de faciliter et d'encadrer la prescription d'anticoagulants en médecine générale. Les progrès constants et l'évolution rapide des données sur les anticoagulants imposent des mises à jour pour que cet outil numérique reste pertinent. L'objectif principal de ce travail est ainsi de mettre à jour et d'apporter des améliorations au site web Thromboclic en fonction des besoins en cabinet de médecine générale.

Méthodes: Nous avons effectué une recherche bibliographique concernant les données et recommandations actuelles sur les anticoagulants oraux directs. Nous avons sélectionné les données utiles parmi les études prouvant l'efficacité de ces molécules, les recommandations des sociétés savantes, les données Vidal et les fiches de transparence de l'HAS.

Résultats: Nous avons mis à jour les données concernant la prescription d'Apixaban, l'encadrement des gestes sous anti thrombotiques et l'utilisation d'antidotes. Afin de faciliter la compréhension du patient concernant son traitement nous avons décidé d'introduire un onglet « Traitement » à destination des patients. Une iconographie avant/après ainsi qu'une vidéo permettent de mettre en lumière l'amélioration du site web.

Discussion: Le site web Thromboclic remis à jour, peut continuer à servir dans la pratique quotidienne des médecins généralistes. Il devra tout de même subir de nouvelles mises à jour en fonction de l'évolution prévisible des données et des recommandations concernant les anticoagulants.

TITRE EN ANGLAIS : "Thromboclic, a new way to prescribe anticoagulant therapy: improvement and update.»

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2017

MOTS CLÉS : anticoagulants, médecin généraliste, antidote, recommandations

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
