

Prise en charge par les services d'urgences des accidents hémorragiques graves chez les patients traités par les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs)

Management of Serious Bleeding in Patients Treated by New Oral Anticoagulants in Emergency Units

A. Momo-Boma · C. Barniol · V. Mémier · P. Sié

Reçu le 2 novembre 2013 ; accepté le 26 décembre 2013
© SFMU et Springer-Verlag France 2014

Résumé Les services d'urgences sont de plus en plus confrontés à la gestion des hémorragies secondaires aux nouveaux anticoagulants oraux (NACOs), anti-IIa (dabigatran etexilate, Pradaxa[®]) ou anti-Xa (rivaroxaban, Xarelto[®], apixaban, Eliquis[®]). De plus en plus prescrits dans certaines indications des antagonistes de la vitamine K (AVK) ou des héparines, à savoir la prévention des accidents cardioemboliques au cours de la fibrillation atriale non valvulaire et la prévention postopératoire et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse, les NACOs induisent un risque d'hémorragie majeure ou cliniquement significative équivalent à celui des AVK. La fréquence d'hémorragie intracrânienne est réduite de moitié par rapport aux AVK, mais celle des hémorragies digestives est supérieure. En l'absence d'études cliniques dédiées et sur la base de données de pharmacologie en phases 1 et 2, le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et le Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) ont émis des propositions selon le format des recommandations publiées en 2008 par la Haute Autorité de santé sur les AVK. Aux urgences du CHU de Toulouse a été mise en place une fiche réflexe diffusée à l'ensemble des praticiens susceptibles d'être confrontés à la prise en charge des hémorragies sous NACOs afin d'en assurer la meilleure gestion. La collaboration entre les spécialis-

tes médicaux et chirurgicaux, réanimateurs, biologistes, la pharmacie et la pharmacovigilance permet à chaque établissement de renseigner les circonstances de ces accidents, leur prise en charge et d'inclure les données dans l'observatoire national GIHP-NACO pour assurer un large partage d'expérience sur des effectifs importants hors essais thérapeutiques.

Mots clés Dabigatran · Rivaroxaban · Apixaban · Hémorragies · Urgences

Abstract The management of major bleeding induced by the new oral anticoagulants (NOACs), anti-IIa (dabigatran Pradaxa[®]) or anti-Xa (rivaroxaban Xarelto[®], apixaban Eliquis[®]), is becoming a serious concern for emergency departments, as these drugs are prescribed in a growing proportion of patients for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation, the prevention of venous thrombosis in orthopedic surgery, or the treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. The incidence of major bleeding during the phase 3 clinical trials in these indications is not inferior to that of the comparators (vitamin K antagonists (VKAs) or heparins), with a significant reduction of intracranial hemorrhages, but an increase in gastrointestinal bleeding. The *Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire* (GIHP), in collaboration with the French Group for Haemostasis and Thrombosis (GEHT), has published proposals for this management, mainly grounded on pharmacological data obtained during the early phases of drug development in target populations. These proposals are obviously of low evidence level, due to the lack of sufficient experience. After a brief presentation of the bleeding risk of the NACOs, these proposals and their rationale are described, and we report how, in our hospital, we promoted the collaboration between emergency staffs, medical and surgical clinicians, hematologists, pharmacists, and the pharmacovigilance system in order to improve this management. Very importantly, the consecutive cases are now prospectively

A. Momo-Boma · C. Barniol
Service d'accueil des urgences, hôpital Rangueil
et hôpital Purpan, CHU de Toulouse, F-31059 Toulouse, France

V. Mémier · P. Sié (✉)
Laboratoire d'hématologie, hôpital Rangueil, CHU de Toulouse,
F-31059 Toulouse, France
e-mail : sie.p@chu-toulouse.fr

P. Sié
Faculté des sciences pharmaceutiques, université Paul-Sabatier,
F-31062 Toulouse, France

included in a national observatory (GIHP-NACO) in order to provide a large number of bleeding reports on the real life conditions of use of these drugs.

Keywords Dabigatran · Rivaroxaban · Apixaban · Bleeding · Emergency

Introduction

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) sont des petites molécules qui inhibent spécifiquement et de manière directe une enzyme cible de la coagulation, la thrombine pour les anti-IIa ou « gatrane », dont le seul représentant commercialisé est le dabigatran (Pradaxa[®]), le facteur Xa pour les anti-Xa, ou « xabane » (rivaroxaban Xarelto[®] et apixaban Eliquis[®]) [1].

Les NACOs représentent à ce jour 20 % du marché des anticoagulants oraux, 80 % restant représentés par les anti-vitamines K (AVK), mais leur progression est rapide dans les indications de moyenne et longue durée que sont la prévention des accidents cardioemboliques de la fibrillation atriale non valvulaire (FA) et la prévention des récurrences après un accident de maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Ils sont en outre largement utilisés en prévention de la MTEV après prothèse de hanche ou de genou [2].

Les propriétés pharmacologiques des NACOs sont notablement différentes [1] (Tableau 1) mais leurs pharmacocinétiques sont voisines (maximum d'effet deux à trois heures après la prise, demi-vie d'élimination relativement courte, entre 8 et 15 heures si la fonction rénale est normale). Ils ne nécessitent pas de surveillance biologique par les tests d'hémostase usuels (temps de Quick exprimé en taux de prothrombine — TP —, ou en rapport interna-

tional normalisé — INR —, temps de cephaline avec activateur — TCA —) qui ne sont pas standardisés pour mesurer leur effet pharmacodynamique, ni sensibles sur l'étendue des concentrations plasmatiques observées chez les patients traités [3–6]. Leurs antidotes spécifiques [7,8] sont en phase de développement clinique et ne seront pas disponibles avant deux ou trois ans. Ces caractères opposent les NACOs aux AVK, dont on connaît le délai d'action et la durée d'effet, tous deux de plusieurs jours, qui sont facilement surveillés par l'INR et pour lesquels on dispose d'antidotes spécifiques (vitamine K et concentrés de complexes prothrombiniques [CPP]).

La prise en charge des saignements sous NACOs ne fait l'objet d'aucune recommandation basée sur des niveaux d'évidence forts. Outre les indications des notices des médicaments, les avis d'experts, nombreux et redondants, les positions relativement convergentes de sociétés savantes nationales ou de groupes ad hoc [9–12] servent provisoirement de base à une prise en charge dont il conviendra d'évaluer l'efficacité et la sécurité lorsqu'un nombre suffisant d'observations seront recueillies. L'objet de cette revue est de présenter les propositions du groupe français (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire [GIHP], <http://eureka-pro.fr>) pour cette prise en charge [13] et les problèmes pratiques d'organisation pour leur mise en œuvre.

Saignements sous NACOs

Au cours des essais cliniques ayant conduit à l'enregistrement de ces médicaments dans leurs indications, l'incidence des saignements qualifiés de « majeurs » ou seulement « cliniquement significatifs » n'a pas été moindre dans les groupes traités par un NACO que dans les groupes

Tableau 1 Propriétés pharmacologiques des anticoagulants oraux directs.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mécanisme d'action	Anti-IIa direct	Anti-Xa direct	Anti-Xa direct
Biodisponibilité	6,5 %	80 %	~ 50 %
Administration	Oral	Oral	Oral
Rythme d'administration	1×/j prévention chir ortho 2×/j (MTEV, FA)	1×/j prévention chir ortho 2×/j (MTEV 21 jours) 1×/j (FA, MTEV)	2×/j toutes indications
Dialysable	Oui	Non	Non
Élimination rénale	85 %	36 %	~ 27 %
Demi-vie moyenne	14–17 h	7–11 h	~ 12 h
Tmax	0,5–2 h	2–4 h	3 h
Interactions médicamenteuses	P-gp inhibiteurs P-gp inducteurs	CYP 3A4 et P-gp inhibiteurs CYP 3A4 inducteurs	CYP 3A4 et P-gp inhibiteurs CYP 3A4 inducteurs

MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; FA : fibrillation atriale non valvulaire ; P-gp : P-glycoprotéine ; Cyp 3A4 : cytochrome p450 3A4.

comparateurs sous AVK [14]. La différence essentielle réside dans le type des saignements observés. Les hémorragies intracrâniennes sont réduites globalement de moitié, de façon constante dans les différents essais en FA [1]. Les hémorragies extracrâniennes ont une incidence voisine de celle des AVK, mais les hémorragies digestives, qui représentent environ un tiers de celles-ci, sont plus fréquentes d'environ 50 % [14,15]. Ce dernier effet varie selon la molécule : il n'est pas observé avec l'apixaban.

Si l'incidence annuelle de saignements majeurs ou cliniquement significatifs est comparable à celle des AVK (entre 3 et 4 %, dans les essais en FA), tous les événements n'ont pas un impact clinique fort. Dans une analyse des patients traités par rivaroxaban pour MTEV (programmes EINSTEIN), les saignements qui s'accompagnaient de signes évidents d'urgence (instabilité hémodynamique, déficits fonctionnels sévères et/ou menace vitale) représentaient seulement 20 % des événements enregistrés [16].

En dehors des essais cliniques, du fait de mésusages probablement plus fréquents que dans les essais, il est possible que l'incidence des saignements soit supérieure, à moins que, sous l'influence des mises en garde des agences nationales, dont l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), ces médicaments nouveaux ne soient pas proposés aux patients ayant un risque hémorragique élevé du fait de comorbidités ou d'interférences médicamenteuses.

Les données de pharmacovigilance font état de plusieurs cas d'effets indésirables des NACOs qui restent à analyser. Un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national (« HEGAT0 » pour Observatoire des hémorragies graves sous antithrombotiques, CHU de Rennes promoteur, 2012) se met en place, mais ses résultats ne seront pas disponibles avant la fin estimée de cette étude (2016).

Si l'incidence réelle des hémorragies graves sous NACOs susceptibles d'être accueillies aux urgences est inconnue, l'expérience sur le terrain indique qu'il s'agit de situations rencontrées régulièrement, dont le nombre croît parallèlement à la pénétration de ces médicaments sur le marché.

Rationnel de la prise en charge d'un saignement sous NACOs

L'élimination des NACOs est obtenue en quelques heures (demi-vie comprise entre 8 et 15 heures chez le sujet sain, suivant le médicament), mais avec une large variabilité individuelle due aux polymorphismes des systèmes enzymatiques de métabolisme ou de transport du médicament, à la prise de médicaments interférents avec ces systèmes (p-Gp et cytochrome 3A4) et, en réanimation, aux altérations des grandes fonctions physiologiques, en particulier la fonction rénale. Le dabigatran, faiblement fixé aux protéines, peut être épuré par hémodialyse [17,18].

Le dabigatran et le rivaroxaban prolongent les temps de coagulation des tests biologiques usuels (TP/INR, TCA) et, lorsque leur concentration plasmatique est élevée, ils interfèrent avec les mesures des facteurs de coagulation dérivés de ces tests, notamment les facteurs V, II, VII et X, qui seront sous-estimés, ce qui peut rendre difficile l'interprétation du bilan d'hémostase [3–4]. L'apixaban en revanche a très peu d'effet sur les tests de coagulation [5]. La relation entre les temps de coagulation (TP, TCA) et la concentration du médicament est grossière, non linéaire, et elle varie suivant les réactifs utilisés. En pratique, sauf pour l'apixaban, un bilan d'hémostase significativement perturbé est évocateur de la présence du médicament, voire d'un surdosage. À l'inverse, un rapport malade/témoin de TCA ou de temps de Quick inférieur à 1,2 (correspondant à un TP supérieur ou égal à la limite inférieure de la normale du laboratoire) est évocateur d'un taux faible de médicament dans le sang, compatible avec une hémostase subnormale. L'INR ne doit pas être utilisé pour évaluer l'effet des NACOs et, en particulier, un INR inférieur à 1,5, limite de sécurité sous AVK, n'est pas un critère de sécurité sous NACOs.

Les NACOs peuvent être mesurés dans le plasma par des tests d'hémostase dédiés, rapides et relativement simples. Plusieurs tests sont disponibles en France. Les résultats sont exprimés en concentration (nanogramme par millilitre [ng/ml]). La connaissance du taux du médicament est utile pour imputer le saignement au médicament, affirmer un surdosage éventuel, estimer la vitesse d'élimination et connaître le taux résiduel avant un geste invasif.

Les NACOs n'ont pas d'antidotes spécifiques validés disponibles. Les médicaments procoagulants dérivés du sang (CPP, non activés ou activés, FEIBA[®], médicament utilisé pour traiter les hémophiles avec inhibiteurs, Baxter, Maurepas, France) ou le facteur VIIa recombinant (NovoSeven[®], NovoNordisk, Courbevoie, France) ont été proposés empiriquement sans évidence forte d'efficacité chez l'homme, en particulier face à un surdosage. Leur administration corrige partiellement ou totalement l'allongement des tests de coagulation ou le défaut de génération de thrombine ex vivo [19,20], mais ne modifie pas le taux du médicament. Leurs modalités d'administration (dose, rythme) sont mal connues dans ce contexte, et leur risque thrombotique chez des sujets exposés (FA ou MTEV) n'est pas évalué.

Les conséquences pratiques sont :

- l'importance de la réanimation, en particulier le maintien de l'hémodynamique et de la fonction rénale ;
- le faible apport de la biologie de routine comparée à la mesure des taux de médicament, qui devrait être disponible dans les centres recevant ce type d'urgence ;
- la place modeste des agents procoagulants, en seconde ligne après la réanimation et l'hémostase mécanique, en raison de leur rapport bénéfice/risque incertain et de leur coût élevé.

Propositions du GIHP pour la prise en charge des saignements sous NACOs

Les propositions du GIHP distinguent les situations programmées et celles de l'urgence. Pour les situations programmées, qui ne font pas l'objet de cette mise au point, les chirurgies et actes invasifs sont classés suivant leur potentiel hémorragique et le risque thrombotique individuel auquel expose l'interruption du traitement anticoagulant dans la période périopératoire. La gestion proposée [21] s'inspire des principes qui ont présidé aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2008 pour les AVK (<http://www.has-sante.fr>).

Les situations urgentes, hémorragies spontanées ou traumatiques et actes invasifs ou chirurgicaux dans un délai inférieur à 48 heures, font l'objet d'une publication récente du GIHP [13] reprise par les recommandations de la Société européenne d'anesthésiologie [22]. Pour ce qui concerne les hémorragies actives, qui font l'objet de cette mise au point, on distinguera les hémorragies non graves, facilement contrôlables par des mesures simples d'hémostase mécanique, et les hémorragies graves selon la définition de la HAS 2008, cliniquement significatives ou critiques par leur abondance ou leur localisation.

Les prérequis pour une prise en charge efficace seront :

- la connaissance de l'âge, du sexe et du poids du patient, du nom du médicament, de l'indication, de la dose journalière avec le nombre de prises et de l'heure de la dernière prise avant l'admission ;
- la connaissance de la prise concomitante éventuelle d'un médicament interférant avec l'hémostase (antiagrégant plaquettaire) ou avec la pharmacocinétique du NACO ;
- le dosage de la créatininémie avec le calcul de la clairance selon Cockcroft ;
- un bilan d'hémostase simple (TP, TCA) incluant le temps de thrombine qui affirme la présence de dabigatran, ou l'activité anti-Xa qui affirme la présence de rivaroxaban ou d'apixaban ;
- et dans certains cas, le dosage du médicament exprimé en nanogramme par millilitre (ng/ml) de plasma (en cours de déploiement dans les laboratoires desservant les services d'accueil des urgences).

Les propositions de prise en charge des hémorragies sous NACO sont illustrées sur les Figures 1, 2. Elles distinguent les saignements engageant un pronostic vital ou fonctionnel immédiat sans possibilité d'hémostase mécanique, et les saignements graves d'autre nature :

- pour les premiers, essentiellement les saignements intracrâniens (intracérébraux ou sous-duraux aigus), intraoculaires, péricardiques, l'administration d'un agent procoagulant à forte dose (CCP non activé, 50 UI/kg, ou activé

FEIBA[®] 30–50 UI/kg selon la disponibilité) est justifiée par le risque immédiat. Elle peut être éventuellement renouvelée en fonction de l'évolution clinique et des possibilités thérapeutiques (évacuation chirurgicale d'un hématome compressif par exemple) ;

- pour les seconds, définis selon les critères HAS 2008 (perte de 2 g/dl d'hémoglobine, transfusion d'au moins deux concentrés érythrocytaires, hémorragie non contrôlable par les moyens usuels, hémorragies menaçant le pronostic vital ou fonctionnel immédiat, autres que celles définies plus haut), les propositions mettent en première ligne une réanimation active (transfusion de produits sanguins labiles, maintien de l'hémodynamique, contrôle de la coagulopathie de choc, transfusion plaquettaire si le patient est traité par un antiplaquettaire, etc.) et les tentatives d'hémostase mécanique (endoscopie, embolectomie, chirurgie). L'administration de médicaments procoagulants (CCP non activé : 25–50 UI/kg ou FEIBA[®] : 30 UI/kg) n'est envisagée qu'en deuxième intention, si le saignement persiste après une réanimation bien conduite et si le médicament est encore présent dans le sang à un taux mesurable (> 30 ng/ml). En cas de surdosage en dabigatran, l'épuration extrarénale est à discuter.

Le suivi des taux plasmatiques du médicament est utile dans ces situations, car elle permet d'anticiper la durée de la phase critique, qui est fonction du taux initial à l'admission et de sa décroissance dans le temps, elle précise l'indication de l'administration de CCP ou FEIBA[®], et celle de l'hémodialyse en cas de surdosage en dabigatran.

Si la mesure du taux de médicament n'est pas disponible, une formule dégradée fondée sur le TP et le TCA est possible pour le dabigatran et le rivaroxaban (Fig. 2). Toutefois, cette solution expose à des erreurs d'appréciation, car, d'une part, ces deux tests peuvent être normaux même en présence de concentrations significatives de médicament [3,4,6] et, d'autre part, ils peuvent être allongés en raison d'une coagulopathie indépendante de la présence du médicament. Enfin, on doit rappeler que la formule dégradée ne s'applique pas à l'apixaban, qui ne modifie pas les temps de coagulation standard [5].

Expérience du CHU de Toulouse

Expérience antérieure à l'ouverture de l'observatoire national GIHP-NACO

Afin d'anticiper la prise en charge croissante des accidents hémorragiques chez des patients traités par un NACO, un groupe de réflexion a été formé au CHU de Toulouse, réunissant autour des médecins des services d'urgences,

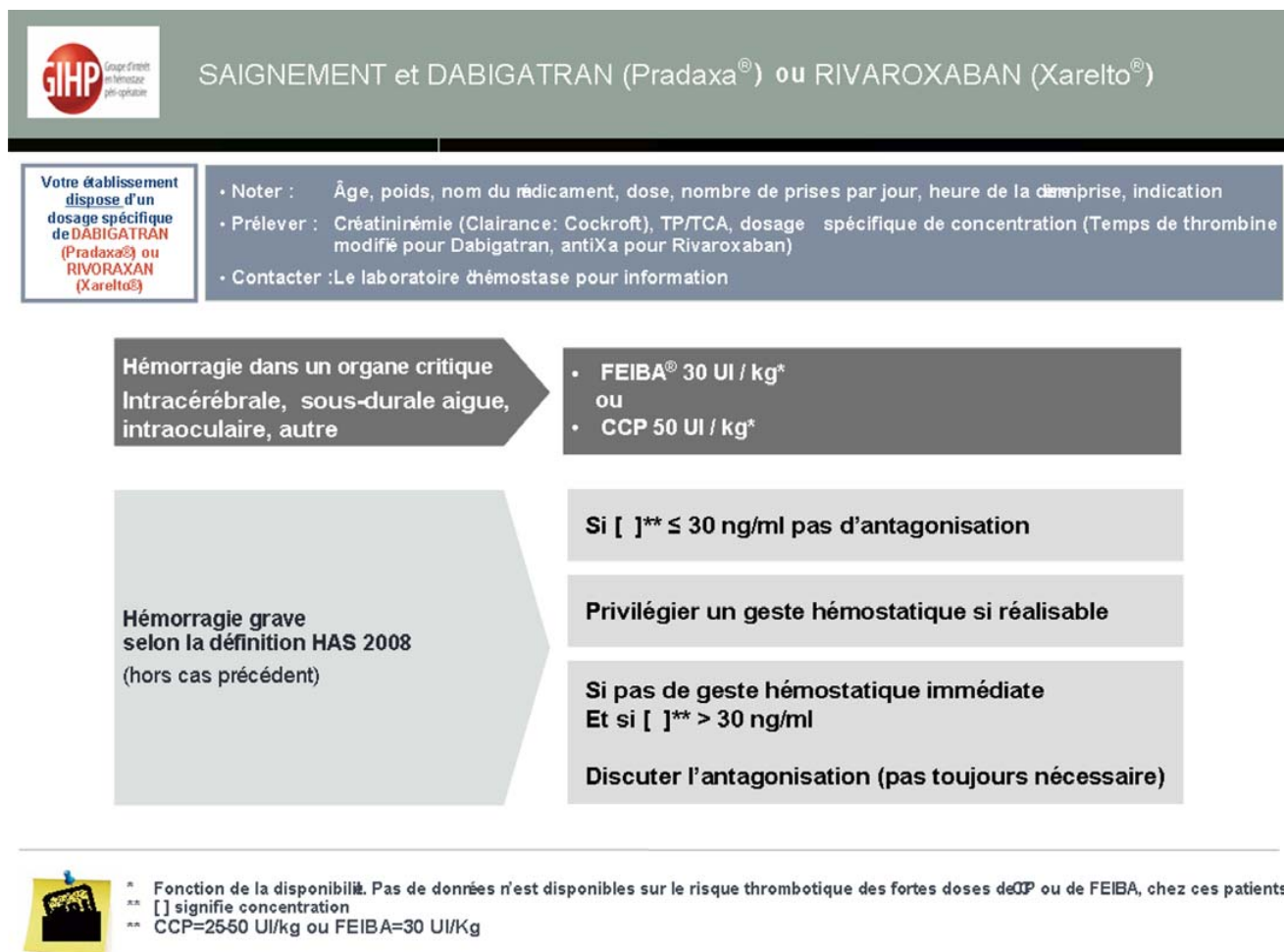


Fig. 1 Prise en charge initiale d'une hémorragie active grave [13]

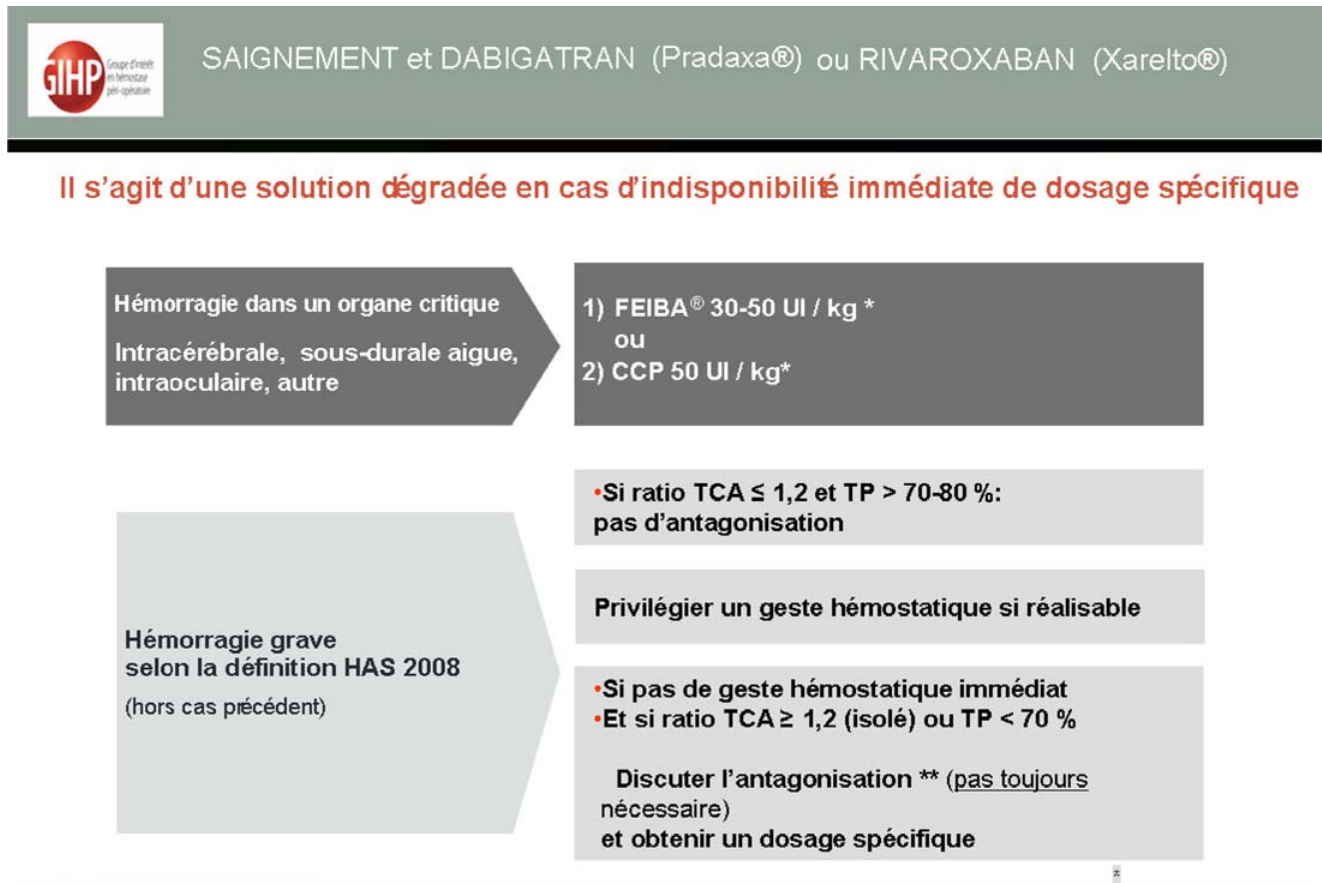
les spécialités médicales et chirurgicales concernées, les biologistes d'hémostase, les pharmaciens et la pharmacovigilance. Il est rapidement apparu que les stratégies développées pour la prise en charge des NACOs seraient différentes de celles des AVK, en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques, de l'absence de contrôle biologique simple et d'antidote validé.

Le groupe a élaboré une fiche réflexe de prise en charge, qui distingue trois situations cliniques : hémorragies non graves, graves et menaçant le pronostic vital ou fonctionnel immédiat (cf. plus haut). Selon le cas, le traitement consiste en une simple surveillance clinique (hémorragies non graves) avec, éventuellement, mesure du taux de médicament pour autoriser le retour au domicile, ou en une prise en charge sur la base des propositions GIHP [13].

Le groupe a ensuite mis en place un système de recueil de données ayant pour objectif d'évaluer la fréquence des accidents sous NACO, les facteurs de risque hémorragique propres au patient, de repérer les erreurs de prescrip-

tion favorisant ces complications et de décrire la prise en charge et son résultat (succès ou échec). Les éléments recueillis sont les prérequis indiqués au chapitre *Propositions du GIHP pour la prise en charge des saignements sous NACOs*, la qualification de l'hémorragie (spontanée ou traumatique, localisation, gravité, stabilité hémodynamique), les pratiques de réanimation incluant le support transfusionnel, les tentatives de contrôle mécanique de l'hémorragie (endoscopie, embolisation, ou chirurgie), l'administration éventuelle de médicaments procoagulants, l'épuration extrarénale et le devenir du patient, notamment la survenue d'événement hémorragique ou cardiovasculaire (thromboembolique).

Un urgentiste senior référent a été identifié sur chacun des sites hospitaliers d'accueil des urgences. Il assure la diffusion de l'information par courriel de rappel bimensuel, par la présentation aux réunions de service et par la sensibilisation des infirmières aux noms commerciaux et DCI de ces nouveaux médicaments. Les fiches réflexes sont affichées dans



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

Fig. 2 Prise en charge initiale d'une hémorragie active grave (mesure du taux de médicament non disponible) [13]

chaque salle de soins des services d'accueil des urgences. Elles mentionnent un numéro de téléphone pour prendre contact avec un biologiste d'hémostase 24 heures/24 en cas de difficulté.

Pour faire un état des lieux, des réunions sont programmées tous les deux mois. Elles permettent de répertorier le nombre de cas, d'échanger sur des problèmes de prise en charge, d'améliorer les stratégies et d'évaluer l'imputabilité du traitement.

Le médecin référent s'assure que les données de tous les patients adressés pour une hémorragie ou un acte invasif urgent sont renseignées dans le registre qui est complété par les éléments de biologie et de traitements (produits sanguins, médicaments dérivés du sang en particulier) avec l'aide de la pharmacie et du laboratoire. L'accès à un fichier informatique partagé sur le réseau intrahospitalier facilite ce recueil, qui s'étend aux patients hospitalisés dans d'autres services pour les mêmes indi-

cations (neurochirurgie, soins intensifs, gastroentérologie, autres). Un signalement systématique à la pharmacovigilance est réalisé par le biais du codage « PMSI iatrogénie médicamenteuse ».

Ce registre a été mis en place avant l'ouverture de l'observatoire national GIHP-NACO au début de l'année 2013 et a permis d'inclure, de façon probablement encore non exhaustive, 12 cas d'hémorragies actives ou nécessitant un geste invasif urgent, chez des patients le plus souvent âgés (> 80 ans) et présentant une interaction médicamenteuse associée à une insuffisance rénale modérée.

Observatoire GIHP-NACO

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique (nationale) dont l'objectif principal est d'évaluer la relation entre la gestion des NACO et l'incidence des

complications cardiovasculaires et/ou hémorragiques dans les situations à risque définies par le protocole.

Cet observatoire (GIHP-NACO) est un projet académique, indépendant de l'industrie pharmaceutique des NACOs, son promoteur est le CHU de Grenoble et l'investigateur principal est le Pr P. Albaladejo. Le recueil des données se fait par un formulaire électronique CRF (*case report form* : cahier d'observation) qui documente les caractéristiques du patient, la nature et l'indication du traitement, le type de situation critique (hémorragie active nécessitant une hospitalisation ou geste invasif urgent à risque hémorragique nécessitant le contrôle de l'hémostase), la stratégie mise en œuvre, et le résultat de celle-ci à 30 jours.

La participation à l'observatoire se fait après demande d'une identité et d'un mot de passe au centre promoteur (CIC — Pavillon Taillefer, CHU de Grenoble, F-38043 Grenoble cedex 09 ; promegoux@chu-grenoble.fr). Il est ouvert à tous les établissements intéressés.

À la fin du mois de juin, date de l'ouverture de l'observatoire national GIHP-NACO, le recueil des données des nouveaux cas du CHU de Toulouse a été basculé sur le CRF électronique national (gihp-naco.fr). L'analyse centralisée de plusieurs centaines d'événements concernant des équipes médicales différentes devrait permettre de valider les pratiques de prise en charge, actuellement empiriques.

Afin d'éviter un biais de sélection, la mise en place de cet observatoire impose un dispositif de veille pour pouvoir inclure les observations consécutives de façon exhaustive. Cela peut être difficile dans un grand établissement où les patients éligibles sont répartis dans différents services sans être nécessairement connus des services d'urgences. La désignation d'un administrateur unique, qui est l'interlocuteur des médecins urgentistes et qui renseigne le formulaire électronique à travers un réseau Intranet partagé entre médecins de toutes spécialités, biologistes et pharmaciens, puis l'adresse au centre promoteur, est la solution retenue dans notre CHU, directement inspirée de la pratique antérieure.

Conclusion

L'introduction d'une nouvelle classe d'anticoagulants dont le risque hémorragique est voisin de celui des AVK, mais dont les propriétés sont différentes de ceux-ci, place les services d'urgences en situation difficile pour la prise en charge des saignements graves. Les propositions faites par le GIHP et le GEHT en France s'appuient sur des données de pharmacologie, l'analyse rétrospective partiellement publiée des cas de saignement observés au cours des essais de phase 3 et des rapports anecdotiques de cas cliniques. En l'absence d'antidote validé, de tests biologiques adaptés dans tous les centres et de recommandations de niveau d'évidence suffisant, il est indispensable d'accélérer le retour d'expérience

à travers l'observatoire national GIHP-NACO, en confrontant les pratiques des différentes équipes dans les conditions réelles de ces accidents chez des patients hors essai thérapeutique.

Références

- Eikelboom JW, Weitz JI (2010) New anticoagulants. *Circulation* 121:1523–32
- Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM (2013) The new oral anticoagulants in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 88:495–511
- Douxflis J, Mullier F, Robert S, et al (2012) Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 107:985–97
- Douxflis J, Mullier F, Loosen C, et al (2012) Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 130:956–66
- Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B, et al (2013) Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 110:283–94
- Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, et al (2013) Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma. *Thromb Haemost* 11:1493–502
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al (2013) A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 19:446–51
- Schiele F, Joanne van Ryn J, Canada K, et al (2013) A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 121:3554–62
- Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al (2013) The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg Med J* [Epub ahead of print]
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al (2012) Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 87:S141–S5
- Miesbach W, Seifried E (2012) New direct oral anticoagulants: current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost* 108:625–32
- Siegal DM, Crowther MA (2013) Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 34:489b–98b
- Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al (2013) Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth Reanim* 32:691–700
- Miller CS, Grandi SM, Shimony A, et al (2012) Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 110:453–60
- Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ET (2013) New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 145:105–12
- Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, et al (2013) What is the clinical impact of major bleedings with rivaroxaban? Results from the pooled EINSTEIN studies. *J Thromb Haemost* 11:88 (abstract)
- Liesenfeld KH, Staab A, Härter S, et al (2013) Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 52:453–62

18. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al (2013) Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 109:596–605
19. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al (2011) Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 124:1573–9
20. Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al (2011) Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 108:217–24
21. Sié P, Samama CM, Godier A, et al (2011) Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du GIHP et du GEHT. *Ann Fr Anesth Reanim* 30:645–50
22. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al (2013) Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30:270–382