

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Prise en charge et devenir des patient.e.s adultes sous anticoagulants oraux directs admis.e.s au CHUV par le services des urgences pour une hémorragie : une étude transversale sur les données du dossier médical informatisé (AHEMO)

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

Par

Pauline Frezzato

Unité de pharmacie clinique
Service de pharmacie du CHUV

Directeur de l'unité :
Prof. Farshid Sadeghipour

Enseignant responsable :
PD Dr Pierre Voirol

Superviseurs :
Dr. Nancy Perrottet Ries
Laurie Bochatay

Genève

Année académique 2022-2023

Remerciements

La réalisation de ce travail de recherche n'aurait pas été possible sans l'aide de plusieurs personnes.

Premièrement, je tiens à remercier la Dr. Nancy Perrottet Ries, Pharmacienne responsable de l'unité de pharmacie clinique et répondante du département de chirurgie, pour m'avoir suivi et conseillé tout du long de la réalisation de ce travail. Merci pour le temps consacré à ce projet malgré un emploi du temps chargé.

Je tiens également à remercier Laurie Bochatay, ancienne Pharmacienne clinicienne du CHUV répondante du service des soins intensifs, des urgences et d'anesthésiologie, pour ses nombreux conseils et pour le temps investi lors de la première partie de ce travail.

Je remercie également Sophia Hannou, Pharmacienne clinicienne répondante du département de médecine et du service de gériatrie, pour son aide précieuse lors de la mise en place de la base de données REDcap, ainsi que lors de la gestion des données sur la plateforme.

De plus, je tiens à remercier le PD Dr. Pierre Voirol, Pharmacien Chef adjoint de la pharmacie du CHUV, pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils lors de la finalisation de ce travail.

Je remercie également le Pr. Lorenzo Alberio, Médecin chef du service d'hématologie et Laboratoire central d'hématologie, pour son expertise très enrichissante sur le sujet.

Je remercie aussi le Pr. Olivier Hugli, Médecin chef du service des urgences du CHUV, pour sa disponibilité et pour ses précieux conseils.

Je tiens également à remercier le Prof. Farshid Sadeghipour, Pharmacien Chef du service de Pharmacie du CHUV, pour m'avoir permis de réaliser ce travail, ce qui m'a donné la possibilité de travailler dans un milieu hospitalier et d'acquérir davantage de connaissances en pharmacie clinique.

Finalement, je remercie Mr. Alexandre Wetzel, Data Analyste du Data Science du CHUV, pour le temps consacré et l'aide précieuse apportée pour l'extraction des données de SOARIAN, METAVISION et ARCHIMEDE.

Résumé

Introduction

Chaque année, de nombreux patients sont admis aux urgences pour hémorragie sous anticoagulants oraux directs (ACOD). En effet, ces derniers, de par leur mécanisme d'action, sont à risque de saignement. Ainsi, cette étude vise à décrire la fréquence des produits utilisés lors de la prise en charge des patients, ainsi que leur devenir pendant l'hospitalisation en terme de survenue d'événement thromboembolique et de mortalité lié à l'hémorragie et mortalité toutes causes. De plus, les facteurs favorisants ont également été relevés.

Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective monocentrique réalisée sur 3 ans du 01 janvier 2019 au 31 décembre 2021. Les patients éligibles présentent un diagnostic principal « hémorragie sous autres anticoagulants », un traitement par ACOD et un consentement général signé. La sélection des patients a été effectuée en deux temps. Premièrement, en exploitant les données structurées des dossiers informatisés des patients, puis en révisant un à un les dossiers des patients en incluant les données non structurées. Les données utilisées ont été extraites des dossiers des patients issus de SOARIAN, METAVISION et ARCHIMEDE. Les données recueillies afin de répondre à l'objectif primaire concernent les produits procoagulants, les antidotes, les produits sanguins labiles (PSL) et les perfusions de remplissage dans le cadre d'un protocole de transfusion massive (PTM). Afin de répondre à l'objectif secondaire, la survenue d'événement thromboembolique pendant le séjour et le devenir du patient (retour à domicile, décès, transfert vers un autre hôpital ou transfert vers un autre établissement) ont été relevés. Puis, une analyse descriptive des données a été effectuée. Lors de cette dernière, la population a été répartie en deux groupes hémorragie majeure et non-majeure. Une p-valeur inférieure à 0.05 est considérée significative.

Résultats

71 patients (72 séjours) ont été inclus dans l'étude, avec un âge médian de 80 ans. 51% des patients ont été admis pour hémorragie majeure, dont 32% sont d'origine traumatique contre 37% lors d'hémorragie non-majeure. Respectivement 18% et 19% des groupes hémorragie majeure et non-majeure étaient sous apixaban lors de leur admission. 67% de la population globale était sous ACOD pour prévenir un AVC et une embolie systémique lors de fibrillation auriculaire (FA) non-valvulaire. Les sites hémorragiques majoritaires lors d'hémorragie majeure sont à 36% gastro-intestinal (GI) et 23% sous-dural. Parmi les 72 séjours, 49% ont impliqué une intervention, 35% l'administration de produits procoagulants et 19% la transfusion de PSL. Le produit le plus fréquemment utilisé est la phytoménone à 33%, puis les complexes prothrombiniques (PCC) à 21%. Parmi les différents types d'intervention existants, la chirurgie est majoritairement pratiquée à, respectivement, 27% et 20% des groupes hémorragie majeure et non-majeure. La survenue d'événement thromboembolique a été observée chez 4 patients parmi la population globale. 46% des patients admis pour hémorragie majeure ont pu rentrer chez eux après l'hospitalisation contre 57% lors d'hémorragie non-majeure. 16% des patients admis pour hémorragie majeure sont décédés suite à cette dernière. Finalement, la majorité des patients des deux groupes sont ressortis du CHUV avec une anticoagulation en suspens pour une durée indéterminée (35% et 37%).

Conclusion

Cette étude met en évidence que la prise en charge des patients pour hémorragie sous ACOD suit les guidelines établies par le CHUV. De plus, certains facteurs favorisants le risque de saignement, notamment la fonction rénale, sont à considérer lors de l'instauration de l'anticoagulation.

Liste des abréviations

ACOD :	Anticoagulants oraux directs
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AVC :	Accident vasculaire cérébral
AVK :	Anticoagulants anti-vitamine K
eGFR :	Estimated glomerular filtration rate
EP :	Embolie pulmonaire
FA :	Fibrillation auriculaire
FII(a) :	Facteur de coagulation II (activé)
FX(a) :	Facteur de coagulation X (activé)
GIB :	Saignements gastro-intestinaux
ICH :	Hémorragie intracérébrale
IMC :	Indice de masse corporelle
ISTH :	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MTEV :	Maladie thromboembolique veineuse
NSTEMI :	Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
ORH :	Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain
ORL :	Oto-rhino-laryngologie
(4F-)PCC :	Concentré de complexes prothrombiniques (à 4 facteurs)
PFC :	Plasma frais congelé
PSL :	Produits sanguins labiles
PTM :	Protocole d'hémorragie massive
(a)PTT :	Temps de thromboplastine partielle (activée)
STEMI :	Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST
TF :	Facteur tissulaire
TP :	Taux de prothrombine
TT :	temps de thrombine
TVP :	Thrombose veineuse profonde

Table des matières

1.	Introduction.....	7
2.	Anticoagulant oraux directs	7
2.1	Indications et contre-indications.....	7
2.1.1	Indications	7
2.1.2	Contre-indications.....	8
2.2	Posologie et adaptation posologique.....	8
2.3	Suivi biologique	9
2.4	Mécanisme d'action	9
2.5	Pharmacocinétique et pharmacodynamique (ADME)	10
2.6	Interactions	10
2.7	Intoxication	10
2.7.1	Risque hémorragique lié aux ACOD	10
2.7.2	Profil bénéfice-risque des ACOD vs AVK	11
2.7.3	Profil bénéfice-risque entre les divers ACOD	11
3.	Hémorragies.....	12
3.1	Définition d'une hémorragie.....	12
3.2	Classification.....	12
3.3	Causes et facteurs de risque	12
3.4	Complications possibles d'une hémorragie	12
4.	Prise en charge des hémorragies sous ACOD.....	13
4.1	Recommandations.....	13
4.2	Agents thérapeutiques	13
4.2.1	Pro coagulants.....	13
4.2.2	Antidotes	15
4.2.3	Produits sanguins labiles	15
4.2.4	Perfusions de remplissage selon le protocole d'hémorragie massive (PTM)	16
4.2.5	Réinstaurer l'anticoagulation	16
4.3	Interventions médicales.....	16
5.	But de l'étude	16
6.	Méthodologie	16
6.1	Origine et collecte des données.....	17
6.2	Analyse des données.....	19
7.	Résultats.....	20
7.1	Caractéristiques de la population	21

7.2 Anticoagulants oraux directs.....	23
7.3 Hémorragies	24
7.4 Prise en charge	26
7.5 Devenir des patients.....	30
8. Discussion.....	32
8.1 Prise en charge	32
8.2 Devenir des patients et facteurs favorisants.....	32
8.3 Propositions pratiques et limitations	34
9. Conclusion et perspectives.....	34
10. Bibliographie.....	36
11. Annexes	42

1. Introduction

Depuis plusieurs années, l'utilisation des anticoagulants oraux directs (ACOD) s'est développée dans diverses indications, dont le traitement et prévention de thromboembolie veineuse (TEV) ainsi qu'en prévention d'accident vasculaire cérébral (AVC) lors de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire (1–3). Cette classe de médicaments comprend les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban et edoxaban) et IIa (dabigatran) (1,4). Ils sont, désormais, davantage prescrits que les antivitamines K (AVK) en raison de leurs nombreux avantages, notamment l'usage d'une dose fixe, un risque d'interactions moindre et un monitoring non nécessaire (4,5).

Cependant, ces nombreux avantages sont accompagnés, comme pour tout anticoagulant, d'un risque de saignements plus ou moins importants. En effet, ces hémorragies peuvent être majeures et mener à une admission aux urgences. À noter que les ACOD semblent moins à risque d'hémorragie majeure et de saignements intracrâniens (ICH) que les AVK mais plus à risque de saignements gastro-intestinaux (GIB) (5,6).

Les hémorragies sous anticoagulant étant à l'origine de nombreuses hospitalisations, il existe différentes prises en charge en fonction de la sévérité du saignement, notamment par l'utilisation de produits procoagulants, antidotes, produits sanguins labiles ou encore en effectuant divers types d'intervention, dont par chirurgie (7,8).

Ainsi, les ACOD étant de plus en plus prescrits et à risque d'hémorragie, il est essentiel de connaître les facteurs favorisant la survenue du saignement, la meilleure prise en charge possible de ce dernier, afin de favoriser la sécurité des patients, et de limiter les dépenses non nécessaires.

2. Anticoagulant oraux directs

2.1 Indications et contre-indications

2.1.1 Indications

Chez l'adulte, tous les ACOD sont indiqués en **prévention** de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire. Le rivaroxaban et l'apixaban ont une indication supplémentaire car ils sont indiqués en prévention des thromboses suite à une intervention orthopédique majeure des extrémités inférieures, telles que prothèse de la hanche ou du genou. De plus, le rivaroxaban à dose vasculaire est indiqué en prévention d'événements athérotrombotiques chez les patients ayant une pathologie à haut risque d'événements ischémiques en association avec l'acide acétylsalicylique. Ainsi, les patients présentant une artériopathie périphérique, telle que l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), ou une maladie coronarienne peuvent également en bénéficier (9).

Les ACOD sont également indiqués pour le **traitement** des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ainsi que pour la prévention des récurrences de TVP et d'embolie pulmonaire. L'edoxaban et le dabigatran sont recommandés dans cette indication uniquement après un traitement préalable avec héparine fractionnée ou non fractionnée de 5 jours (9).

Il existe deux scores, CHA₂DS₂-VAsC et HAS-BLED, permettant d'évaluer, respectivement, le risque thromboembolique et le risque hémorragique chez les patients atteints de FA. À noter que le score HAS-BLED a été validé pour les patients anticoagulés pour maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (10). Chaque facteur de risque se voit attribuer un score en fonction de son impact sur l'événement. Les différents facteurs, leur score et le risque associé au score final sont présentés en [annexe 1 à 4](#) (11–13). Évaluer conjointement les résultats de ces deux scores, CHA₂DS₂-VAsC et HAS-BLED, permet une meilleure appréciation des risques afin de trancher sur l'instauration d'un anticoagulant chez un patient souffrant de FA (13). Lors de cette évaluation, d'autres facteurs de risque de saignements, non pris en compte dans le score HAS-BLED, peuvent être considérés. La plupart d'entre eux sont décrits au chapitre 3.3 Causes et facteurs de risque.

À noter que la présence d'un cancer augmente significativement le risque de survenue d'événement thromboembolique et, ainsi, le besoin d'envisager une anticoagulation. En effet, le cancer induit un état d'hypercoagulation, de par l'inflammation causée et la libération de facteurs procoagulants. En fonction du site concerné différents traitements peuvent être considérés, dont l'héparine à bas poids moléculaire et les ACOD (14,15).

2.1.2 Contre-indications

Outre les facteurs de risque de saignement à prendre en compte, il existe des contre-indications (CI) formelles. Ces dernières diffèrent partiellement d'un anticoagulant à l'autre. Les CI communes sont les suivantes : insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 15mL/min ou nécessité de dialyse, insuffisance hépatique (Child Pugh C) ou hépatopathie avec coagulopathie, saignement évolutif significatif, thrombopénie <50 G/L (lors de FA), grossesse, allaitement et hypersensibilité à un des constituants de la formulation (1,2,4). Les CI spécifiques à l'anticoagulant selon le fabricant sont présentées dans le [tableau 1](#) (1,4). À noter que l'apixaban ne contient pas de CI supplémentaires aux CI susmentionnées.

TABLEAU 1 : CONTRE-INDICATIONS ESPÉCIFIQUES À CHAQUE ACOD SELON LE FABRICANT

Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
Endocardite aiguë d'origine bactérienne	Lésions à risque d'hémorragie	Utilisation concomitante d'un inhibiteur de P-GP
Maladies GI ulcéreuses, ulcère	Utilisation concomitante d'autres anticoagulants	Valves cardiaques artificielles

2.2 Posologie et adaptation posologique

Les ACOD, ayant de nombreuses indications, se voient prescrits à différentes posologies. De plus, l'ADME de ces médicaments étant influencé par divers facteurs, des adaptations doivent être effectuées, notamment concernant les fonctions rénale et hépatique des patients. Ainsi, les différentes posologies et adaptations posologiques nécessaires pour chaque ACOD en fonction de l'indication sont présentées en [annexe 5](#) (9).

2.3 Suivi biologique

Habituellement, lors de la prise d'un anticoagulant oral direct, un monitoring n'est pas nécessaire. Cependant, dans certains cas, monitorer les concentrations de l'ACOD serait pertinent, notamment lors d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées (>75 ans). Une concentration trop élevée favorise le risque de saignement contrairement à un taux trop faible où un événement thromboembolique serait davantage à risque. De plus, lors d'hémorragie, il est utile de connaître le degré d'anticoagulation, avant la prise en charge du patient, afin d'évaluer la sévérité du saignement. Pour cela, il existe différentes mesures de coagulation (16,17). À noter que selon la gravité de la situation et de l'urgence, le patient est pris en charge en fonction de sa clinique, avant que les résultats de laboratoire soient disponibles. De plus, concernant les concentrations plasmatiques des ACOD, il n'existe pas encore d'intervalles thérapeutiques établis.

L'analyse qualitative du dabigatran peut se faire à l'aide de deux tests : le temps de thrombine (TT) et de thromboplastine partielle activée (aPTT) (7,18). Le TT correspond au temps nécessaire à la formation de fibrine à partir de fibrinogène en présence de thrombine. Ce test est connu pour induire une surestimation des concentrations plasmatiques de dabigatran à haute dose. C'est pourquoi, il est utilisé comme test qualitatif (19). L'aPTT consiste au temps nécessaire à la formation de fibrine après initiation de la voie intrinsèque via le facteur XII (cf. [annexe 6](#)). Hormis ces tests qualitatifs, il existe un test permettant de déterminer l'activité du dabigatran, laquelle peut être corrélée à sa concentration plasmatique, le « HEMOCLOT thrombin inhibitors assay ». C'est une analyse standardisée et calibrée utilisant la régression linéaire. Ainsi, les résultats sont fiables et homogènes d'un laboratoire à un autre. Cependant, ce test ne peut pas être effectué partout (7,20).

Concernant les inhibiteurs du facteur Xa, le temps de prothrombine semble être le plus sensible pour le rivaroxaban mais moins pour les autres molécules de la même famille. Cette valeur représente le temps nécessaire à l'obtention de fibrine après activation du facteur VII. Un temps de prothrombine élevé indique la présence de ces inhibiteurs. Il s'agit plutôt d'une analyse qualitative mais ne permet pas de quantifier leur concentration. Pour cela, un autre test est disponible, la mesure de l'activité anti-FXa. Cette analyse est à adapter en fonction de la molécule recherchée. Le problème de cette méthode est sa disponibilité limitée. Lors d'urgence, le TT et l'aPTT peuvent être utilisés à but qualitatif (7,16).

Certains centres peuvent mesurer la concentration plasmatique de l'anticoagulant prescrit. En revanche, lorsque cela n'est pas possible, le degré d'anticoagulation peut être estimé en se basant sur la molécule en cause, sa dose, le délai depuis la dernière prise et les fonctions rénale et hépatique du patient (19,21,22).

2.4 Mécanisme d'action

Les anticoagulants oraux directs comprennent deux classes de molécules : les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban) et les inhibiteurs du facteur IIa (dabigatran). Le betrixaban (Bevyxxa[®]) disponible, notamment aux Etats-Unis, n'est actuellement pas autorisé sur le marché suisse (1,23). L'inhibition du facteur Xa (FXa) interrompt la cascade de coagulation (cf. [annexe 7](#)), laquelle aboutit à la formation d'un caillot sanguin. En effet, l'inhibition du FXa l'empêche d'activer la prothrombine (II) en thrombine (IIa). Or, cette dernière favorise le passage de fibrinogène en fibrine, laquelle est essentielle à la formation de caillots sanguins afin de stopper le saignement de la plaie (cf. [annexe 6](#)). De même, les inhibiteurs du facteur IIa (FIIa) empêchent l'action de la thrombine (IIa) et donc, in fine, la formation de caillots sanguins. (4)

2.5 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Les propriétés pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) des inhibiteurs de FXa et IIa sont présentées en [annexe 8](#) (24). À noter que l'apixaban est la molécule avec la proportion d'élimination rénale la plus faible. D'autre part, tous les ACOD sont substrats de la P-GP mais le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban sont également substrats du CYP3A4 contrairement au dabigatran (24).

2.6 Interactions

Tous les anticoagulants oraux directs sont des substrats forts de la p-glycoprotéine (P-GP). D'autre part, le rivaroxaban, l'edoxaban et l'apixaban sont également des substrats faibles du CYP3A4. Ainsi, leurs concentrations plasmatiques sont susceptibles d'augmenter lors d'exposition concomitante à des inhibiteurs forts de P-GP et CYP3A4 ou de diminuer lors de présence d'inducteurs.

Par ailleurs, outre les interactions PK, il faut prendre en compte les interactions pharmacodynamiques entre les ACOD et autres médicaments à action synergique, notamment les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, etc), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la 5-HT (SSRI et SNRI) et les autres anticoagulants (1,6,25).

2.7 Intégration

2.7.1 Risque hémorragique lié aux ACOD

Par leur activité, tous les anticoagulants sont à risque de saignements, lesquels peuvent avoir un impact sur la morbidité et la mortalité des patients. Ils ne causent pas d'hémorragie directement mais agissent au niveau de l'homéostasie.

Les saignements causés par les ACOD sont classés en deux catégories, les hémorragies non-majeures mais cliniquement significatives (CRNM) et les hémorragies majeures. L'incidence des CRNM serait de 15-18% pour 100 années-patients contre 2.71-3.6% pour les hémorragies majeures (26).

Les microhémorragies intracrâniennes, gastro-intestinales et ophtalmiques sont plus à risque d'évoluer en hémorragies critiques lors de prises régulières d'anticoagulants (27). Les saignements intracrâniens (ICH) et gastro-intestinaux (GIB) font partie des complications les plus sévères. En effet, leur taux de mortalité s'élève à 25-65%. Concernant les ICH, l'hypertension artérielle (HTA) est d'une importance majeure car elle dégrade fortement les artérols, ce qui favorise fortement le risque de survenue d'ICH. Elle serait en cause pour environ le 50% des cas (26,28). Ainsi, il serait avantageux d'agir sur ce facteur de risque chez les patients sous anticoagulants.

Les GIB peuvent survenir à cause de différents mécanismes. Premièrement, lorsque l'absorption de l'anticoagulant est incomplète, la molécule agit localement dans l'intestin, ce qui favorise le saignement. De plus, les ACOD peuvent inhiber la guérison de la muqueuse et le dabigatran a un effet néfaste directement lié à l'acide tartrique contenu dans la formulation. Il semblerait que le dabigatran et le rivaroxaban soient plus à risque de GIB que l'edoxaban et l'apixaban. Par ailleurs, le risque lors d'exposition au dabigatran paraît augmenter seulement lorsqu'il est prescrit à haute dose contrairement à la warfarine. En revanche, il ne favorise pas les saignements d'un segment spécifique du tractus contrairement au rivaroxaban. En effet, une étude semble indiquer majoritairement des saignements du segment supérieur du tractus GI lors de traitement par rivaroxaban. D'autre part, le risque de GIB semble fluctuer également en fonction de l'indication. En effet, les patients souffrant de

syndrome coronarien aigu, et prenant des antiagrégants plaquettaires de manière concomitante, sont le plus à risque de GIB, suivis des patients souffrant de MTEV. D'autre part, le risque ne semble pas augmenter lorsque l'ACOD est prescrit en prévention de TVE après intervention orthopédique. Cela pourrait être dû à la durée réduite du traitement par rapport aux autres indications. À noter que le risque de GIB est réduit de 50% lors d'administration concomitante d'agents gastro-protecteurs, tels que les IPP ou antihistaminiques H2. Cependant, cela concerne seulement les saignements du segment supérieur du tractus GI. De plus, il faut savoir que la hausse du pH pourrait diminuer l'absorption du dabigatran. Ainsi, les personnes à haut risque de GIB devraient se voir prescrit de l'apixaban ainsi qu'un agent gastro protecteur ou une faible dose de dabigatran (29).

2.7.2 Profile bénéfice-risque des ACOD vs AVK

Depuis quelques années, la popularité des ACOD augmente par rapport aux AVK, et ce, pour plusieurs raisons. En effet, ils présentent de nombreux avantages. Leur dose est fixe, il y a moins d'interactions médicamenteuses et avec l'alimentation et leur PK est prévisible, ce qui limite le besoin de monitoring contrairement aux AVK pour lesquels il faut contrôler fréquemment l'INR. De plus, leur utilisation périopératoire est moins complexe (21), leur délai d'action est moindre (29) et il semblerait que le risque d'hémorragie majeure soit réduit de 47% selon une méta-analyse de 13 études randomisées (30).

Par ailleurs, il a été observé, lors de plusieurs études, que le risque de saignements majeurs est en faveur des ACOD par rapport aux AVK (31). En effet, les anticoagulants oraux directs seraient moins à risque d'hémorragie majeure et intracrânienne que les AVK mais, en revanche, ces derniers seraient moins à risque de saignements gastro-intestinaux que les ACOD. Cependant, il semblerait que l'apixaban soit à favoriser aux AVK concernant les GIB (7,31). De plus, concernant les patients sous FA, une méta-analyse a mis en évidence une réduction de 52% des saignements intracrâniens, de 10% de la mortalité toutes causes confondues, de 51% d'AVC hémorragique et de 19% d'embolisme systémique/AVC lors de l'utilisation d'ACOD par rapport à la warfarine. Cependant, une augmentation de 25% des GIB est également évoquée lors de traitement par ACOD contre la warfarine (2). D'autre part, concernant les patients souffrant de MTEV, une méta-analyse a souligné une efficacité égale des ACOD et des AVK mais une réduction significative des hémorragies majeures et non-majeures, des saignements fatals et des hémorragies intracrâniennes lors de traitement par ACOD (15).

2.7.3 Profile bénéfice-risque entre les divers ACOD

Une méta-analyse indique qu'en terme de classe de molécules, le risque de saignement dû aux ACOD ne diffère pas du risque dû aux AVK. Cependant, il diffère lorsque chaque ACOD est analysé individuellement. Une étude de cohorte effectuée au Danemark souligne un risque accru d'hémorragie majeure lié au rivaroxaban par rapport aux AVK. De plus, il apparaît que le rivaroxaban et le dabigatran favorisent le risque de GIB et l'apixaban diminue le risque d'ICH (31). Cependant, une étude de plus de 3000 patients suggère que le rivaroxaban serait davantage à risque de saignements GI par rapport à l'apixaban et au dabigatran (10).

Il se pourrait que le rivaroxaban soit plus à risque de saignement que les autres ACOD à cause de son administration journalière unique en opposition à l'administration deux fois par jour pour les autres molécules de la famille. De plus, il semblerait que le risque d'hémorragie majeure n'augmente pas chez les patients ayant moins de 75 ans et traités par ACOD (31). L'étude ANNEXA-4 met en évidence la tendance du dabigatran à causer majoritairement des saignements GI (26%) et intracrâniens (64%) (21).

À noter que les patients sous ACOD n'ont pas besoin d'être constamment monitorés comme le sont ceux sous AVK sauf en perspective d'une intervention invasive ou en urgence. Dans ces cas-là, il est essentiel de prendre en compte le délai depuis la dernière prise et la fonction rénale du patient (19).

3. Hémorragies

3.1 Définition d'une hémorragie

Une hémorragie est une perte de sang plus ou moins importante d'un vaisseau sanguin lésé. Il existe de nombreux types d'hémorragies différents (intracrânien, intraoculaire, intrapleurale, etc), lesquels se manifestent de manières diverses selon le site du saignement. Par ailleurs, le saignement peut être interne ou externe et nécessite, ainsi, différents moyens de diagnostic (8).

3.2 Classification

L'hémorragie étant la complication la plus fréquente d'un traitement par anticoagulant, il existe une classification permettant une prise en charge spécifique en fonction de la gravité du saignement. Le American College of Surgeons' advanced trauma life support (ATLS) a établi différentes classes de saignements lors de trauma majeur (32) (cf. annexe 9).

De plus, il est important de notifier qu'il n'existe pas une seule définition universelle de l'hémorragie majeure. En effet, parmi les nombreuses études cliniques publiées, divers termes surviennent, tels que « fatale », « majeure », « mettant en jeu le pronostic vital », « excessive » ou encore « cliniquement significative ». Par conséquent, cela complique la réalisation de méta-analyses à ce sujet car les résultats dépendent de la définition utilisée. Ainsi, l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a suggéré des critères afin de pouvoir considérer une hémorragie comme majeure. Ces critères comprennent un saignement symptomatique, fatal ou présent dans un site critique et induisant une diminution d'hémoglobine de minimum 20 g/L ou la transfusion de minimum deux unités de sang, complet ou composé exclusivement d'érythrocytes. De plus, un saignement ayant lieu dans un site critique doit être symptomatique pour pouvoir être considéré comme majeur. Les sites considérés comme critiques sont les suivants : intracrânien, intra spinal, intraoculaire, rétro péritonéal, intra-articulaire, péricardique et intramusculaire avec syndrome de compartiment (33).

3.3 Causes et facteurs de risque

Outre le risque hémorragique lié aux ACOD eux-mêmes (chapitre 2.7.1.), et à d'autres facteurs évoqués dans la définition du score HAS-BLED (chapitre 2.1.1.), les éléments suivants peuvent également contribuer aux saignements : intervention récente, Helicobacter pylori , thrombocytopénie et cancer (22,29,31,34). En effet, les patients souffrant de cancer présentent également un risque augmenté de saignement sous anticoagulant. Ce risque est influencé par différents facteurs, dont le type de cancer, sa localisation, la fonction rénale et la quantité de thrombocytes (34).

3.4 Complications possibles d'une hémorragie

Lors de pertes importantes de sang, les organes et tissus se retrouvent très rapidement en hypoxie, ce qui empêche leur bon fonctionnement et peut engendrer des convulsions, le coma et, au plus grave, la mort. Lorsque le cerveau manque d'oxygène pendant une longue période, les cellules entrent en apoptose, ce qui peut résulter en des séquelles neurologiques à long terme (8). Un autre problème à

considérer est le risque de survenue d'événements thromboemboliques, une fois l'hémorragie traitée. En effet, selon la gravité de l'hémorragie, l'antidote administré peut être plus ou moins à risque d'événements thromboemboliques, en plus du risque dû à l'arrêt de l'anticoagulation initiale. Les patients souffrant d'ICH sont encore davantage à risque (16). D'autre part, il y a des risques liés à l'hospitalisation même, tels qu'une infection ou un événement TEV, pour lequel l'hospitalisation est un facteur de risque conséquent (8,35).

4. Prise en charge des hémorragies sous ACOD

4.1 Recommandations

La gestion de l'hémorragie s'effectue en fonction du site de saignement, de la perte de sang et de l'instabilité hémodynamique. Certains critères doivent être remplis afin de pouvoir utiliser les agents neutralisants spécifiques (andexanet et idarucizumab). En effet, ils sont indiqués lors de : saignements mettant en jeu le pronostic vital, mesures de soutien insuffisantes, hémorragie à un endroit critique (intracrânien), aucune administration récente d'aPCC ou PCC, utilisation de rivaroxaban ou apixaban dans les 18 dernières heures, intervention à haut risque de saignements ou d'intervention chirurgicale urgente (16,19,21). En dehors de ces situations, les agents aspécifiques devraient être suffisants (16,21). Dû à la demi-vie connue et à la pharmacocinétique prédictible des ACOD, la majorité des saignements peut être résolue au bout de 12 à 24 heures grâce à diverses mesures possibles (arrêt de l'ACOD et d'autres médicaments à risque de saignements, transfusion sanguine, compression au site du saignement, normalisation du volume circulatoire (21,36)). Ces mesures sont prises pour limiter le risque d'événements thromboemboliques dû à l'andexanet et à l'idarucizumab ainsi que pour réduire les coûts liés à ces deux agents (21). Les recommandations de prise en charge des hémorragies sous ACOD selon l'American College of Cardiology (ACC) et l'European Society of Cardiology (ESC) sont présentées en [annexe 10](#). Quant au CHUV, il a son propre protocole de prise en charge lors d'hémorragie critique sous ACOD, comme illustré en [annexe 11](#) (16,37). Cette dernière mentionne la possibilité de déclencher le protocole de transfusion massive (PTM), lequel vise à optimiser la prise en charge du saignement et à sécuriser l'usage et le transit des PSL en coordonnant au mieux les différents intervenants. Seul le médecin en charge de la réanimation peut le déclencher (38).

Il a été observé que de nombreux patients sous ACOD ayant des concentrations plasmatiques supérieures à la fenêtre thérapeutique n'ont pas eu d'hémorragie et ces concentrations ont pu être régulées sans l'implication d'agents neutralisants spécifiques. Cela renforce l'idée que ces derniers n'ont pas à être administrés dès qu'un ACOD est surdosé (21,39).

4.2 Agents thérapeutiques

4.2.1 Pro coagulants

Lors d'hémorragies, plusieurs agents pro coagulants peuvent être utilisés afin de réguler le saignement. L'un d'eux est l'acide tranexamique. Il agit en limitant l'activité fibrinolytique de la plasmine en se liant au plasminogène. Ce dernier est activé en plasmine par hydrolyse, laquelle joue un rôle majeur dans l'homéostasie en dégradant les caillots de fibrine après cicatrisation. Il a été observé que le complexe acide de tranexamique-plasmine est moins actif que la plasmine seule. Ainsi,

en limitant la dégradation de la fibrine, il favorise l'activité coagulante et, in fine, l'arrêt du saignement (1,40).

Un autre agent disponible est le fibrinogène, lequel correspond au facteur I de la cascade de coagulation (cf. [annexe 6](#)). Une fois administré, la thrombine (IIa) l'active en fibrine, laquelle est essentielle à la formation du caillot sanguin. D'autre part, les concentrés de complexes prothrombiniques (PCC), lesquels peuvent contenir trois (II, IX et X) ou quatre (II, VII, IX et X) facteurs, renforcent la cascade de coagulation aboutissant à la formation du caillot. À noter que tous les facteurs contenus dans le 4F-PCC sont dépendants de la vitamine K. De plus, les concentrés de complexes prothrombiniques avec des éléments activés (aPCC) contiennent les mêmes facteurs que le PCC mais avec une partie d'entre eux déjà activée. Les PCC étaient initialement indiqués pour l'hémophilie B. Cependant, ils sont également couramment utilisés pour neutraliser l'action des AVK (cf. [annexe 7](#)) (16). En effet, l'efficacité du 4F-PCC lors d'hémorragie sous warfarine est bien établie mais elle l'est moins pour les saignements sous inhibiteurs de FXa. L'objectif en utilisant les PCC est de surcharger le système, ce qui limite l'inhibition du facteur Xa. Cependant, l'efficacité des agents aspécifiques, tels que les PCC, pour traiter une hémorragie due aux inhibiteurs du FXa ou FIIa, peut être limitée car les molécules à neutraliser ont un effet inhibiteur sur les facteurs présents dans les PCC (16). Les PCC peuvent être prescrits contre le rivaroxaban mais aucune donnée confirme son efficacité contre l'edoxaban et l'apixaban (7). Cependant, le 4F-PCC a tout de même été utilisé contre ces derniers, en off-label, avant la commercialisation de l'andexanet alpha. Cela a été permis et recommandé dans les guidelines de la Neurocritical Care Society grâce à la composition du produit à base des facteurs II, VII, IX et X à activité coagulante (41). À noter qu'il est nécessaire de faire une analyse bénéfice-risque avant d'administrer les PCC. Le bénéfice doit être supérieur au risque pro thrombotique. Pour cela, il faut considérer les antécédents de maladie vasculaire et le risque de thrombose du patient, ainsi que sa réponse aux mesures générales de soutien (transfusion de sang, soutien de l'hémodynamie et maintien du volume circulatoire) (16). En théorie, les agents aPCCs, contenant des facteurs de coagulation activés, sont plus à risque de survenue d'événements thromboemboliques que les PCCs. Ainsi, les 4F-PCC seraient à favoriser par rapport aux aPCC lors de saignements sous inhibiteurs de FXa. Les guidelines recommandent l'utilisation d'aPCC et de PCC pour des situations précises, notamment s'il y a un besoin immédiat de soutien à l'hémodynamie du patient, afin de limiter le risque d'événement thromboembolique (16). À noter qu'une méta-analyse et une revue systématique ont révélé qu'il est actuellement impossible d'affirmer une efficacité supérieure du 4F-PCC par rapport à l'arrêt de l'anticoagulant et à l'application des mesures de soutien concernant la prise en charge des hémorragies sous ACOD (42). De même, les données indiquant une supériorité claire de l'andexanet par rapport aux PCC sont manquantes (27,41).

En outre, il existe la possibilité d'administrer un concentré de facteur VII recombinant activé (rFVIIa), lequel renforce également la cascade de coagulation en activant le facteur X (43). Cependant, une étude in vitro semble indiquer une meilleure efficacité des aPCC pour la normalisation des paramètres de coagulation par rapport aux PCC et au rFVIIa (36). De plus, il semblerait que ces derniers échouent à neutraliser des saignements sous rivaroxaban dans un modèle animal (36). D'autre part, des études précliniques mentionnent une efficacité moindre du rFVIIa pour traiter des saignements sous ACOD, surtout s'il s'agit d'inhibiteurs de FIIa (36). De plus, l'agent rFVIIa est associé à un plus grand risque de thrombose que le 4F-PCC ou aPCC (16). Ainsi, cet agent est à considérer en seconde ligne (36).

En outre, la vitamine K peut neutraliser les saignements provenant des AVK mais également des autres anticoagulants grâce à son activité favorisant la synthèse des facteurs de coagulation (7).

Finalement, l'utilisation de la desmopressine permet de favoriser l'homéostasie par induction de la sécrétion de facteur von Willebrand et de facteur VIII des cellules endothéliales et des plaquettes (44).

4.2.2 Antidotes

Hormis les produits pro coagulants, il existe des agents neutralisant l'activité d'anticoagulants de manière plus ou moins spécifique (cf. [annexe 11](#)). Parmi ces derniers, le charbon actif, l'idarucizumab et l'andexanet alpha sont disponibles lors d'hémorragie sous ACOD. Le charbon actif peut être administré per os, dans les 2 à 6 heures après exposition au rivaroxaban, apixaban ou dabigatran, afin de réduire leur absorption (1,7,36). Cependant, lors de saignements majeurs sous dabigatran, le produit à favoriser est l'idarucizumab.

Il s'agit du premier agent spécifique autorisé en Suisse, en 2014, contre les inhibiteurs du facteur IIa (dabigatran). L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) agissant en liant le dabigatran avec une affinité environ 350 fois plus élevée que pour la thrombine (FIIa). Ainsi, il empêche le dabigatran d'inhiber le FIIa (16,22,29). Le schéma d'administration consiste à l'injection de deux fois 2.5g, avec un délai de maximum 15 minutes entre les deux doses. Cet agent parvient à neutraliser complètement l'anticoagulation chez 90% des patients après 10 à 30 minutes de perfusion (7).

De même, il n'existait pas d'agent neutralisant les inhibiteurs du facteur Xa avant l'autorisation de l'andexanet alpha, sur le marché suisse, en 2020 (45,46). À noter que le CHUV y a eu accès dès mai 2022. Ainsi, avant leur commercialisation en Suisse, les hémorragies sous ACOD étaient traitées par les agents pro coagulants mentionnés précédemment (3F-PCC, 4F-PCC, aPCC et rFVIIa) et les produits sanguins (43). L'utilisation de ces agents est toujours d'usage pour les ACOD n'ayant pas d'agent neutralisant spécifique ou lorsqu'ils ne sont pas disponibles (16).

À noter que l'andexanet peut avoir un sérieux impact sur la santé des patients. En effet, des atteintes, telles que des événements ischémiques (infarctus du myocarde et AVC ischémique), thromboemboliques artériels et veineux, des arrêts cardiaques et des cas de mort subite ont été observées. Ainsi, lors de l'utilisation de ce traitement, les signaux d'alarme relatifs à ces événements doivent être surveillés (47).

4.2.3 Produits sanguins labiles

Les produits sanguins labiles sont obtenus par prise de sang et permettent l'obtention de trois agents. Le premier, le plasma frais congelé (PFC), contient majoritairement les protéines de coagulation (activateurs et inhibiteurs des facteurs de coagulation et de la fibrinolyse). À noter que le PFC n'est pas indiqué s'il existe un agent spécifique pour neutraliser l'anticoagulation. Cependant, il peut être utilisé en cas d'hémorragie majeure (37). Selon des experts, lorsque le 4F-PCC n'est pas disponible, il serait possible d'utiliser le 3F-PCC avec du PFC, lequel contient le facteur VII manquant au 3F-PCC (21).

De plus, le concentré plaquettaire fait également partie des produits sanguins labiles. Il peut être utilisé en prophylaxie (insuffisance médullaire, ponction lombaire, pose de cathéter veineux central, ...) ou en traitement lors de saignements de classe 2 ou supérieure. Lorsque le pronostic vital est engagé, il est possible d'administrer le produit au patient sous jugement clinique de la situation, sans analyse analytique au préalable qui indiquerait le taux de plaquette (1,37,48).

Finalement, les concentrés érythrocytaires fournissent plus de 40g d'hémoglobine par unité (1,48).

4.2.4 Perfusions de remplissage selon le protocole d'hémorragie massive (PTM)

Lors du déclenchement du PTM, il existe deux familles de solutés utilisables afin de gérer l'hypovolémie induite par l'hémorragie, les cristalloïdes et les colloïdes. Les cristalloïdes sont des solutions à base de sels ayant la capacité de se déplacer facilement dans l'organisme après administration, grâce à la petite taille des molécules. D'autre part, les colloïdes sont des solutions constituées de plus grandes molécules (dextrans, gélatines, albumine, ...), restant ainsi plus longtemps dans les vaisseaux avant de se rendre dans les tissus (49,50). Elles sont également plus coûteuses que les cristalloïdes. De plus, elles ne semblent apporter peu, voire aucun bénéfice par rapport aux cristalloïdes (50).

4.2.5 Réinstauration de l'anticoagulation

Finalement, lorsqu'une hémorragie sous anticoagulant a été prise en charge avec succès, vient le moment de réintroduire l'anticoagulation. La réinstauration de cette dernière après une hémorragie n'est pas encore parfaitement établie. De plus, cela dépend de la molécule prescrite et de l'évolution clinique du patient (43).

4.3 Interventions médicales

Il existe diverses interventions possibles en fonction du site et de la sévérité de l'hémorragie. Le premier type d'intervention est la chirurgie. Cette dernière est notamment pratiquée lors d'hémorragies intracrâniennes où il est souvent nécessaire de diminuer la pression induite par le saignement. Cela peut être effectué par craniotomie ou aspiration en fonction de l'âge du patient, de son état général ainsi que de la gravité du saignement et de sa localisation (51).

Un autre type de prise en charge est par techniques endoscopiques. Cela est un examen permettant de visualiser l'intérieur d'une cavité, notamment du tractus gastro-intestinal, de trouver le site hémorragique et d'y pratiquer un geste d'hémostase afin de stopper le saignement (52). Les différentes techniques sont les suivantes : injection d'adrénaline, injection de colle, pose de clips, ligature élastique et coagulation par argon (53,54).

Cependant, lors d'hémorragie réfractaire, la radiologie interventionnelle est nécessaire (55). La radiologie interventionnelle (RI) est un domaine associant différentes techniques d'imagerie (radiographie, échographie, IRM, CT, ...) à d'autres spécialités, telles que la chirurgie, l'oncologie ou encore l'urologie afin de diagnostiquer ou de traiter une pathologie. Dans le cadre de ce travail, les principales pratiques observées sont l'angiographie, permettant de repérer le site hémorragique, suivie d'une embolisation afin de stopper le saignement (52,56,57).

5. But de l'étude

Le but de cette étude est d'identifier des facteurs favorisant le risque de saignement, de décrire la prise en charge et le devenir hospitalier des patients admis au CHUV par le service des urgences pour hémorragie sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa).

6. Méthodologie

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective monocentrique réalisée au centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), un des 5 hôpitaux universitaires de Suisse. Cette étude est basée sur les

données documentées dans la pratique clinique standard dans les dossiers médicaux informatisés des patients admis aux urgences du CHUV pour hémorragie sous ACOD entre le 01.01.2019 et le 31.12.2021. Les critères d'inclusion sont une admission au CHUV par le service des urgences, un âge supérieur ou égal à 18 ans, un traitement par ACOD lors de l'admission aux urgences et un code diagnostique principal D68.35, lequel englobe les cas d'hémorragie sous utilisation à long terme d'autres anticoagulants, les troubles hémorragiques sous inhibiteurs sélectifs du facteur Xa ou IIa et les troubles hémorragiques sous autres anticoagulants. En outre, les critères d'exclusion comprennent un code diagnostique D68.35 mais sous un autre anticoagulant qu'un ACOD, un patient admis uniquement pour un bilan d'anémie et un document attestant un refus du patient à l'utilisation de ses données. La sélection de la population de l'étude sur la base de ces critères s'est déroulée en deux étapes. La première, en exploitant les données structurées des dossiers médicaux informatisés puis, lors de la révision un à un des dossiers patients en incluant les données non structurées. Ainsi, les patients n'ayant pas les critères d'inclusion et présentant des critères d'exclusion ont été exclus de la population finale. Cette étude a été soumise et autorisée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être-humain (CER-VD). Le protocole de l'étude et la décision de la CER-VD sont joints en annexe 12 et 13.

6.1 Origine et collecte des données

Les données utilisées lors de cette étude sont obtenues à partir des dossiers patients informatisés issus de SOARIAN, METAVISION et ARCHIMEDE. En effet, SOARIAN contient les informations relatives aux patients pris en charge aux urgences et en médecine interne contrairement à METAVISION, lequel regroupe les données des patients se trouvant dans le service des soins intensifs. De plus, ARCHIMEDE est une plateforme archivant en format pdf les documents existant sous format papier. Une grande partie des données se trouvant sur SOARIAN et METAVISION ont premièrement été extraites de manière automatique par le centre de Data Science du CHUV, lequel les a exportées sur une plateforme sécurisée appelée DiData. Par la suite, ces données ont été transposées dans des fichiers Excel, permettant ensuite de les transférer, de manière codée, sur une application en ligne, plus ergonomique et sécurisée, appelée REDcap (cf. [annexe 14](#)). La clé du codage des patients, selon un numéro unique spécifique à l'étude, était enregistrée dans une plateforme centralisée, standardisée et sécurisée appelée Horus consent (GPCR pour Gestion des Projets et Consentements de Recherche). À noter qu'une récolte de données complémentaires a été effectuée manuellement à partir de SOARIAN, METAVISION et ARCHIMEDE afin d'obtenir les données non extractibles automatiquement par le Data Science. Finalement, les données documentées sur REDcap ont été exportées dans un fichier Excel sécurisé afin d'effectuer l'analyse des données.

Pour répondre à l'objectif principal, les informations suivantes ont été recueillies du dossier médical informatisé du patient : les produits administrés, tels que les produits pro coagulants (acide tranexamique, concentré de complexes prothrombiniques, concentré de complexes prothrombiniques avec éléments activés, concentré de facteur VII recombinant activé, desmopressine, fibrinogène et facteurs VIII), les antidotes (idarucizumab, charbon actif), les produits sanguins labiles (culot érythrocytaire, plasma frais congelé, concentré plaquettaire) et les perfusions de remplissage dans le cadre d'un PTM (cristalloïdes, colloïdes). Pour cela, les produits procoagulants et les antidotes ont premièrement été extraits par le Data Science du CHUV à l'aide des codes ATC et d'une recherche par mots-clés (cf. [annexe 15](#)) dans la lettre de sortie et METAVISION. Les produits procoagulants sont associés aux codes ATC « B02 » et « H01 ». De même, les antidotes (idarucizumab et charbon actif) se voient associés le code « V03 » et « A07 » et les perfusions de remplissage (solutions de sels minéraux, électrolytes, substituts sanguins et fractions protéiques plasmatiques) le code « B05 ». Dans un

deuxième temps, une recherche manuelle a été effectuée dans la feuille de déchoquage de l'entrée des urgences, la lettre de sortie et SOARIAN (onglet « problème et attitude » de l'entrée des urgences). D'autre part, la recherche des produits sanguins labiles administrés a, premièrement, également été effectuée à l'aide de mots-clés (cf. [annexe 15](#)) dans la lettre de sortie, ainsi que manuellement dans la lettre de sortie, feuille de déchoquage des urgences et SOARIAN (onglet « problèmes et attitudes » de l'entrée des urgences). De même, les interventions effectuées (chirurgie, endoscopie avec hémostase et radiologie interventionnelle) ont été relevées exclusivement à partir de la lettre de sortie de manière manuelle.

D'autre part, afin de répondre à l'objectif secondaire, les données suivantes ont été relevées : survenue d'événement thromboembolique lors du séjour (AVC ischémique, infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST, infarctus du myocarde sans élévation du segment ST, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ou autres événements thromboemboliques artériels), présence et durée d'un séjour au soins intensif adulte (SIA), devenir du patient (retour à domicile, transfert vers un autre hôpital, réadaptation, décès) et statut de l'ACOD lors de la sortie (poursuivi à posologie identique ou adaptée, stoppé, mis en suspens ou remplacé). À noter que l'extraction d'informations concernant les événements thromboemboliques survenus lors du séjour a été effectuée d'une part par le Data Science du CHUV à l'aide des codes CIM-10 établis en fin de séjour. Ainsi, afin de limiter le risque d'inclusion de patients ayant eu un événement thromboembolique avant l'admission, une vérification manuelle des patients concernés a été effectuée. De plus, la présence et durée de séjour au SIA, ainsi que le devenir du patient ont été extrait par le Data Science du CHUV contrairement au statut de l'ACOD à la sortie, lequel a été relevé manuellement à partir des lettres de sortie.

En outre, parmi les variables indépendantes, les données démographiques suivantes ont été documentées : âge, genre, poids, IMC, fonction rénale et hépatique, autres comorbidités (cancer actif, thrombopénie, antécédents hémorragiques, hémophilie), type d'ACOD prescrit avant hospitalisation, posologie et indication de l'ACOD, délai depuis la dernière prise de l'ACOD et l'entrée aux urgences, ainsi que les comédications à risque pour l'ACOD (antiplaquettaires, AINS, SSRI/SNRI, inducteurs et inhibiteurs CYP3A4 et P-GP). À noter que le délai entre la dernière prise et l'admission aux urgences a été calculé de manière théorique à l'aide de la date et heure de l'admission aux urgences et de la posologie théorique. En effet, il a été décidé de se référer à la posologie du traitement habituel en considérant l'heure de prise à 8h, lorsqu'il s'agit d'une administration journalière unique, et à 8h et 20h lorsque le schéma posologique implique deux prises par jour. Ce choix a été fait dû au manque de documentation de cette information dans le dossier patient informatisé. De plus, concernant les caractéristiques des hémorragies, les éléments suivants ont été relevés : date d'entrée aux urgences, type d'hémorragie (intracérébrale et/ou intraventriculaire, sous-durale, (péri-) médullaire, intraoculaire, GI haute, GI basse, GI non précisé, génito-urinaire, ORL, rétro péritonéale, musculaire et autres) et sévérité de l'hémorragie selon la présence d'un PTM, le score de Glasgow à l'entrée des urgences et les critères ISTH (fatalité de l'hémorragie, chute de l'hémoglobine supérieure à 20g/L, transfusion d'au moins 2 CE et présence d'un site critique, tel qu'intracrânien, intra-spinale, intraoculaire, rétro péritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec un syndrome de compartiment). Finalement, les concentrations de l'anticoagulation mesurées par activité anti-Xa et anti-IIa, ainsi que les valeurs des autres laboratoires (TP, aPTT, TT, fibrinogène, hémoglobine, thrombocytes, créatinine sérique, eGFR, ALAT et bilirubine totale) et les mesures d'épuration effectuées ont également été documentées. À noter qu'un délai théorique entre la dernière prise de l'ACOD et le prélèvement sanguin effectué a été estimé de la même manière que le délai entre la dernière prise de l'ACOD et l'admission aux urgences.

La majorité des données démographiques (âge, genre, poids, IMC, fonction rénale et hépatique, comorbidités et comédications) ont été extraites par le Data Science du CHUV. Cependant, l'ACOD prescrit, son indication et sa posologie ont été documentés manuellement à partir de la lettre de sortie, de SOARIAN (onglet « traitement habituel » de l'entrée des urgences) ainsi que de documents médicaux externes présents sur ARCHIMEDE et de la feuille de déchoquage. À noter que, concernant les comorbidités, les antécédents hémorragiques ont été recherchés manuellement dans la lettre de sortie. Aussi, la recherche de patients souffrant de thrombopénie s'est basée sur les valeurs de laboratoire obtenues à l'admission du patient. De plus, les comédications ayant été relevées à l'aide de mots-clés (cf. annexe 16), une vérification de la pertinence des données reçues a été effectuée manuellement dans la lettre de sortie et SOARIAN (onglet « traitement habituel »). Aussi, à noter que les interactions ont été relevées uniquement lorsque UptoDate indique un niveau d'interaction significatif (minimum C : monitoring nécessaire).

Concernant les données sur les hémorragies, la date d'entrée aux urgences, le PTM, le score de Glasgow et le type d'hémorragie ont été relevés par le Data Science du CHUV à partir de SOARIAN. Cependant, les transfusions de CE, la chute de plus de 20g/L de l'hémoglobine, la fatalité de l'hémorragie, ainsi que la présence d'un site critique ont été relevés manuellement à l'aide de la lettre de sortie et de SOARIAN (onglet « problèmes et attitudes » et laboratoires). Finalement, les concentrations des ACOD mesurées ainsi que les autres valeurs de laboratoire ont été extraites par le Data Science du CHUV à partir de SOARIAN. À noter que, concernant les valeurs de laboratoire, différents délais, à partir de l'entrée aux urgences jusqu'au prélèvement chez le patient, ont été définis afin d'obtenir des valeurs pertinentes pour comprendre la situation clinique du patient. En effet, pour ALAT, bilirubine totale et créatinine, un délai de 72 heures a été retenu contre 24 heures pour les valeurs de TP, TT, aPTT, fibrinogène, hémoglobine et thrombocytes. De même, seules les concentrations d'ACOD obtenues dans les 48 heures après admission ont été retenues. À noter que l'appréciation des tests de laboratoire est basée sur les normes SOARIAN pour le TT, TP et aPTT mais sur l'algorithme du CHUV « gestion des hémorragies critiques sous anticoagulants » pour l'hémoglobine. Aussi, l'évaluation des taux de fibrinogène et de plaquettes est basée sur les recommandations en cas d'hémorragie massive de la SSAPM (58) et les concentrations d'ACOD sur la revue de Moner-Banet et al. (17,37).

6.2 Analyse des données

L'analyse descriptive des données a été effectuée à l'aide des logiciels Excel (Microsoft Corp., Redmond, Washington) et Prism (GraphPad Software, San Diego, Californie). Les variables continues, par leur distribution asymétrique, sont exprimées en médiane (1^{er} et 3^{ème} intervalles interquartiles, IQT). De plus, les variables binaires sont exprimées en fréquence (nombre et %). Lors de l'analyse, la population a été séparée en deux groupes hémorragie majeure et non-majeure afin de pouvoir comparer les résultats à but exploratoire. À cette fin, le test de Mann-Whitney a été utilisé pour les variables continues et le test de Fisher ou de Khi-deux, en fonction de la taille de l'effectif, pour les variables binaires. Une p-valeur inférieure à 0.05 est considérée significative.

7. Résultats

Lors de cette étude, 373 séjours ont tout d'abord été retenus par le Data Science du CHUV comme remplissant les critères d'inclusion. Par la suite, 173 séjours se sont avérés à exclure de la population de l'étude car ils ne respectaient pas les critères d'inclusion et contenaient des critères d'exclusion (Fig.1), résultant en une cohorte de 200 séjours pour 192 patients. Une fois la population de l'étude déterminée, pour des raisons de temps à disposition, ce travail a dû se focaliser sur les patients admis en 2021, prenant en compte 72 séjours pour 71 patients. Finalement, ces derniers ont été répartis en deux groupes en fonction de la sévérité de l'hémorragie : hémorragie majeure (n = 37) et non-majeure (n = 34). La *figure 1* présente la sélection des patients effectuée afin d'obtenir la cohorte d'intérêt pour l'étude.

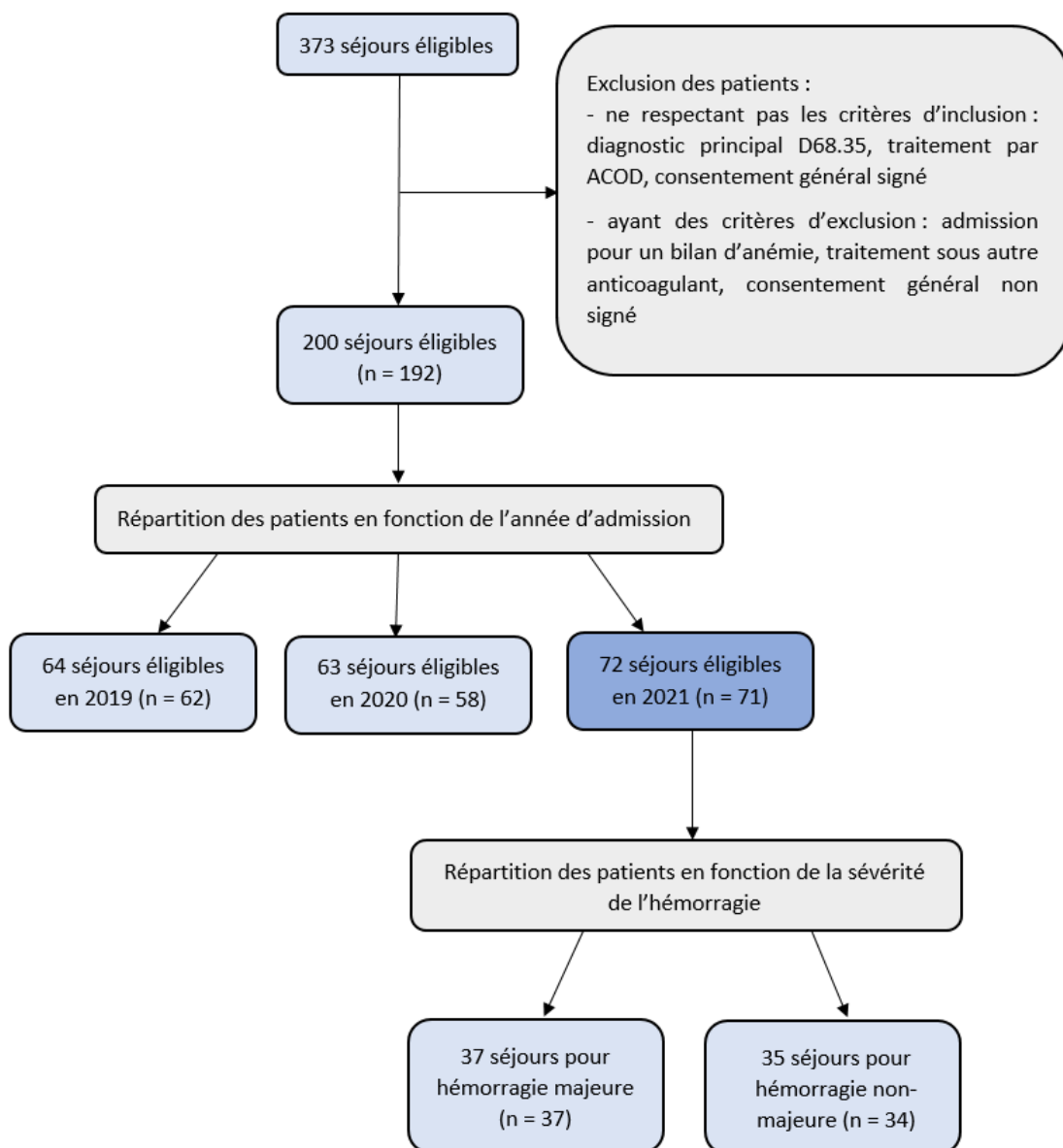


Figure 1 : Sélection des patients admis au CHUV pour hémorragie sous ACOD

7.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients en fonction de la sévérité de l'hémorragie survenue sont présentées dans le *tableau 2*. La proportion de patients âgés de plus de 75 ans s'élève à 73% et 76% pour le groupe hémorragie majeure et non-majeure, respectivement. Aucun patient inclus n'est atteint d'insuffisance rénale terminale ou d'hémophilie, deux facteurs de risque conséquents. Cependant, 55% de la population globale a été admis avec une clairance rénale inférieure à 60mL par minute, 65% dans le groupe hémorragie majeure et 45% dans le groupe non-majeure. À noter qu'il y a significativement plus de patients avec une clairance rénale inférieure à 30mL/min dans le groupe hémorragie majeure (p-valeur 0.0272). En outre, les deux groupes présentent la même fréquence d'antécédents hémorragiques à 24%. De même, il n'y a pas de différence significative entre la présence de thrombopénie <150 G/L, de cancers et de comédications à interactions entre les deux groupes hémorragie majeure et non-majeure.

TABLEAU 2: CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Caractéristiques	Hémorragie majeure (n=37)	Hémorragie non-majeure (n=34)	Population globale (n=71)	Valeur p
Âge [années]	79 (75-88)	82 (76-88)	80 (76-88)	0.6365
Hommes n, (%)	22 (59)	20 (59)	42 (59)	>0.9999
Poids [kg]	72 (60-81)	70 (62-91)	71 (61-87)	0.5257
IMC [kg/m ²]	24 (22-28)	26 (23-30)	26 (22-29)	0.1574
Clairance rénale mL/min (%)¹				
>90	2 (6)	3 (9)	5 (7)	0.6340
60-89	10 (29)	15 (45)	25 (37)	
30-59	14 (41)	14 (42)	28 (42)	
15-29	8 (24)	1 (3)	9 (13)	
Insuffisance hépatique (%)	1 (3)	1 (3)	2 (3)	>0.9999
Thrombopénie <150 G/L (%)	4 (11)	5 (15)	9 (13)	0.7286
Antécédents hémorragiques (%)	9 (24)	8 (24)	17 (24)	>0.9999
Cancers (%)	9 (24)	13 (38)	22 (31)	0.3043
Comédications (%)	11 (30)	9 (26)	20 (28)	0.7973

¹ Les valeurs de débit de filtration glomérulaire ont été disponible pour 92% des patients admis pour hémorragie majeure (34 patients) et 97% pour hémorragie non-majeure (33 patients)

Parmi les patients ayant des antécédents hémorragiques lors de leur admission, la majorité d'entre eux sont connus pour antécédents de saignements GI à 67% (n=6) pour le groupe hémorragie majeure et 38% (n=3) pour le groupe hémorragie non-majeure. La *figure 2* présente les différents antécédents hémorragiques des patients selon leur groupe hémorragique. Les antécédents « autres » comprennent une anémie normochrome normocytaire sur hémorragie post-opératoire et un saignement d'une branche de l'artère iliaque interne pour le groupe hémorragie majeure et une plaie du genou pour le groupe hémorragie non-majeure. À noter que parmi les 9 patients connus pour antécédents de saignements GI, 7 d'entre eux sont sous apixaban et les 2 patients restant sont sous rivaroxaban et dabigatran.

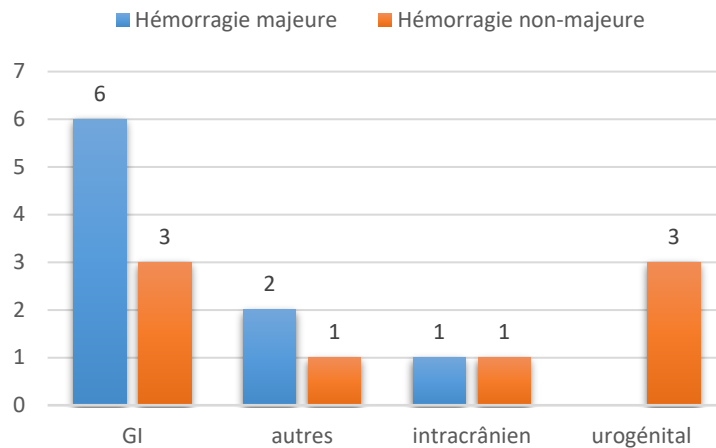


Figure 2 : Patients présentant divers antécédents hémorragiques lors de leur admission au CHUV pour hémorragie sous ACOD

Parmi les 9 et 13 patients présentant un cancer à leur admission pour hémorragie majeure et non-majeure, les cancers touchant les poumons et les bronches sont les plus présents dans les deux groupes à, respectivement, 27% et 22%. Concernant le groupe hémorragie majeure, les cancers « autres » sont décrits en annexe 17. La figure 3 représente les cancers les plus fréquemment observés parmi les patients admis pour hémorragie sous ACOD.

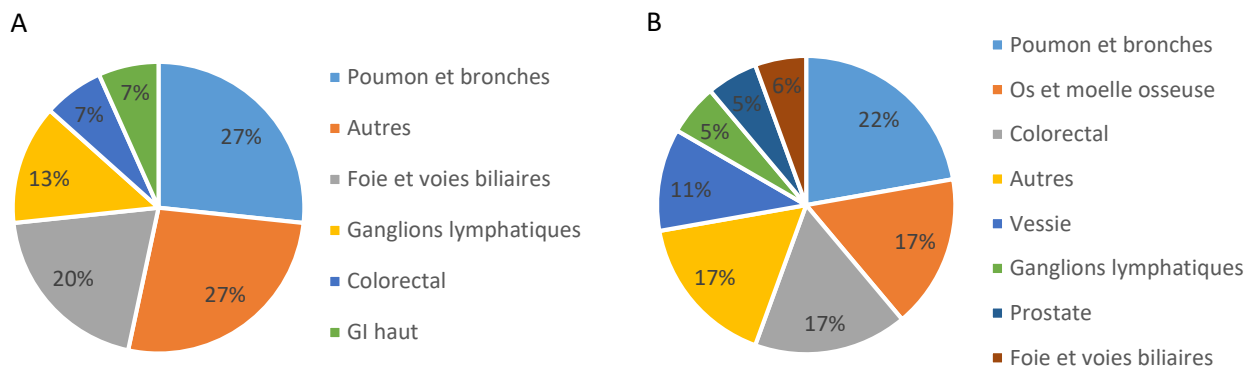


Figure 3 : Cancers les plus fréquemment observés chez les patients admis pour hémorragie majeure (n=9) (A) et non-majeure (n=13) (B).

Parmi les patients admis avec présence d'interactions avec leur anticoagulation habituelle, la majorité des interactions observées sont de nature pharmacodynamiques à 94% pour le groupe hémorragie majeure et 91% non-majeure. De plus, les molécules à l'origine d'interactions pharmacocinétiques sont le vérapamil dans le groupe hémorragie majeure et le diltiazem dans le groupe hémorragie non-majeure (pour 1 patient dans chacun des groupes). La figure 4 représente les comédications les plus fréquemment impliquées lors d'interactions avec l'ACOD lors de l'admission des patients sous hémorragie majeure et non-majeure. Parmi les patients du groupe hémorragie majeure, 28% (n= 3) présentent une association Aspirine cardio®-clopidogrel suivie par l'aspirine cardio seule à 27% (n=3). À noter que parmi les 3 associations Aspirine cardio®-clopidogrel, deux d'entre-elles sont volontaires mais la dernière est une erreur. En effet, un switch a été effectué du clopidogrel à du rivaroxaban à dose vasculaire pour une AOMI mais le patient n'a pas compris l'arrêt nécessaire du clopidogrel. De plus, concernant le patient sous Sintrom® en plus de l'ACOD, il est connu pour cardiopathie ischémique et rythmique sur FA et son traitement habituel contient également de l'apixaban. À noter que

l'association de ces deux anticoagulants n'est pas indiquée et devait être discuté avec la famille. En outre, parmi les patients du groupe hémorragie non-majeure, la molécule la plus fréquemment en cause d'interaction est l'aspirine cardio à 45% (n=4), suivie par l'escitalopram à 22% (n=2).

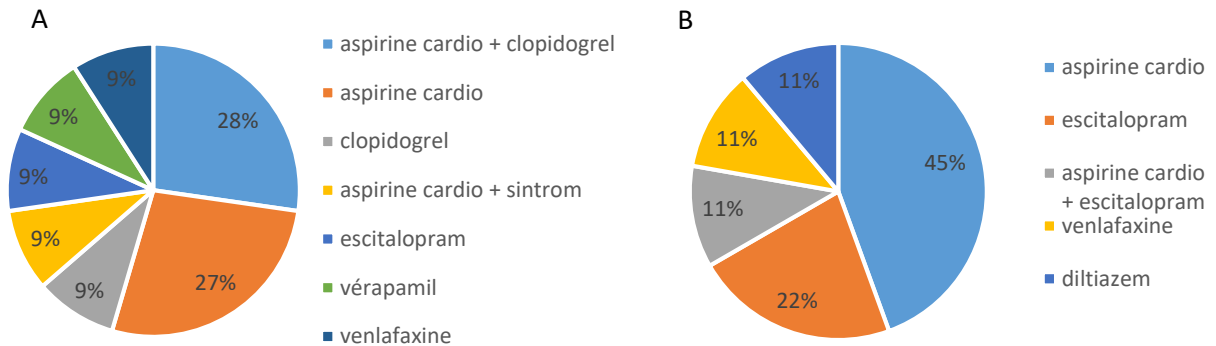


Figure 4 : Répartition des comédications à interaction observées parmi les patients admis au CHUV pour hémorragie majeure (n=11) (A) et non-majeure (n=9) (B)

7.2 Anticoagulants oraux directs

La majorité des patients admis au CHUV pour hémorragie majeure et non-majeure ont comme anticoagulation habituelle de l'apixaban à, respectivement, 49% (n=18) et 54% (n=19) suivi du rivaroxaban à, respectivement, 49% (n=18) et 37% (n=13). La *figure 5* présente les proportions des ACOD prescrits dans les 2 groupes. Il n'y pas de différence significative entre les deux groupes.

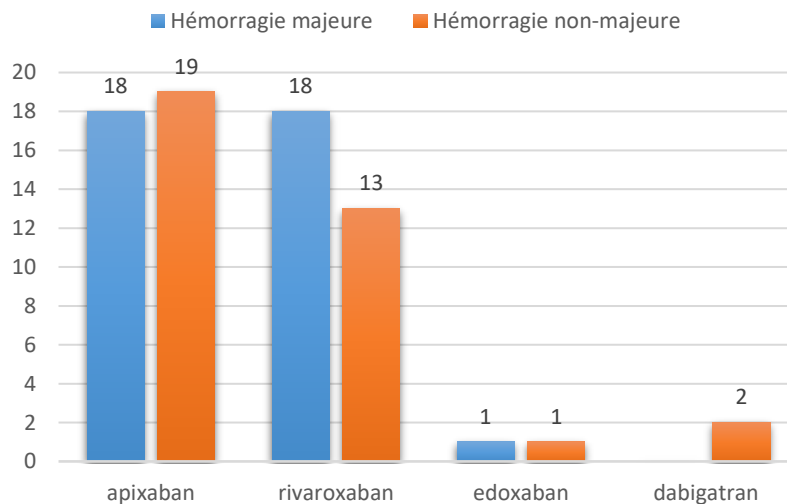


Figure 5 : Prescriptions des différents ACOD chez les patients admis pour hémorragie majeure (n=37) et non-majeure (n=34)

La majorité des patients des deux groupes hémorragie majeure et non-majeure se voit prescrire un ACOD en prévention d'AVC et embolie systémique lors de FA non-valvulaire à, respectivement, 66% et 69%. D'autre part, les deux posologies principales pour les deux groupes sont l'apixaban 5mg 2x/j et le rivaroxaban 20mg 1x/j. Les indications ainsi que les différentes posologies sont présentées dans les *tableau 3* et *4*. À noter qu'un patient du groupe hémorragie majeure, traité par rivaroxaban pour une MTEV, présente des antécédents de saignements GI. En revanche, il ne prend pas de comédications à risque d'interaction.

TABLEAU 3: INDICATIONS DES ACOD PRESCRITS AUX PATIENTS ADMIS AU CHUV

Indication de l'ACOD	Hémorragie majeure (n=37)	Hémorragie non-majeure (n=34)	Population globale (n=71)	Valeur p
Prévention AVC et embolie systémique lors FA non-valvulaire	25 (66)	24 (69)	49 (67)	>0.9999
TTT et prévention TVP et EP	6 (16)	7 (20)	13 (18)	0.7626
Prévention AVC et EP lors flutter auriculaire	2 (5)	2 (6)	4 (5)	>0.9999
AOMI	2 (5)	1 (3)	3 (4)	>0.9999
Non précisé	3 (8)	1 (3)	4 (5)	-

TABLEAU 4: LES DIFFÉRENTES POSOLOGIES DES ACOD LORS DE L'ADMISSION DES 71 PATIENTS (72 SÉJOURS) AU CHUV

Posologies de l'ACOD (%)	Hémorragie majeure (n=37)	Hémorragie non-majeure (n=34)	Population globale (n=71)
Apixaban			
5mg 2x/j	11 (30)	11 (31)	22 (31)
2.5mg 2x/j	6 (16)	7 (20)	13 (18)
Rivaroxaban			
20mg 1x/j	11 (30)	8 (23)	19 (26)
15mg 1x/j	3 (8)	3 (9)	6 (8)
2.5mg 2x/j	2 (5)	1 (3)	3 (4)
Edoxaban			
30mg 1x/j	1 (3)	-	1 (1)
Dabigatran			
150mg 2x/j	-	1 (3)	1 (1)
110mg 2x/j	-	1 (3)	1 (1)
Non précisée	3 (8)	3 (9)	6 (8)

Aucun patient présent dans l'étude est sous ACOD pour prévention de MTEV après intervention orthopédique. À noter que 2 patients anticoagulés par rivaroxaban 20mg 1x/j pour FA présentent une clairance rénale inférieure à 49 mL/min (40 et 48mL/min). De plus, 1 patient sous apixaban 5mg 2x/j pour FA a un âge supérieur à 80 ans et une créatinine sérique supérieure à 1.5mg/dl (2.8mg/dl). De même, 1 patient de plus de 80 ans est sous dabigatran 150mg 2x/j pour FA.

D'autre part, le groupe admis pour hémorragie majeure présente un délai médian, entre la dernière prise de l'ACOD et l'admission aux urgences, de 6 heures (3-10) contre 4.8 heures (2.6-10.4) pour le groupe hémorragie non-majeure.

7.3 Hémorragies

Les patients admis pour hémorragie majeure (n=37) constituent le 51% de la population de l'étude, dont 32% (n=12) sont d'origine traumatique contre 37% (n=13) chez les patients admis pour hémorragie non-majeure (n=35). Les chutes étaient le traumatisme largement majoritaire dans les deux groupes. La *figure 6* décrit les critères de sévérité présents chez les patients admis pour

hémorragie majeure. La présence d'un de ces critères a permis de définir une hémorragie comme majeure. À noter que 16% des patients admis pour hémorragie majeure (n= 6) sont décédés suite à cette dernière. Parmi ces 6 patients, 5 d'entre eux ont souffert d'une hémorragie intracrânienne avec, in fine, aucun signe de réveil, résultant en retrait thérapeutique après concertation avec la famille. Le 6^{ème} patient est décédé suite à un choc hémorragique sur hémorragie digestive haute après avoir demandé une attitude peu invasive. À noter que parmi ces 6 hémorragies fatales, 2 d'entre elles sont d'origine traumatique (chutes).

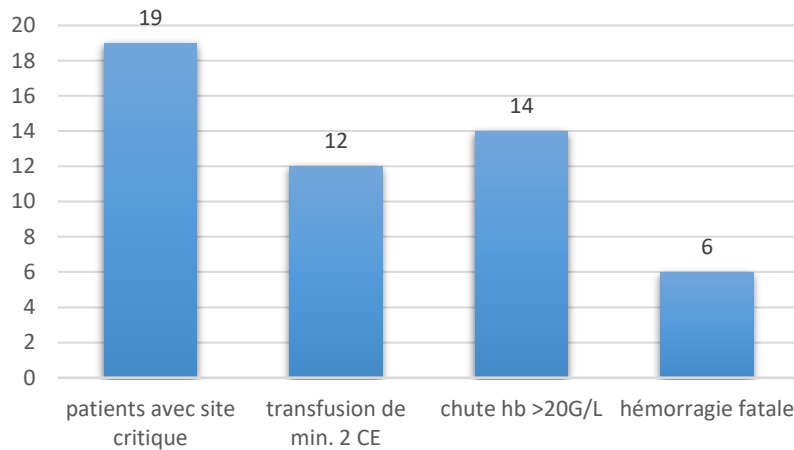


Figure 6 : Critères de sévérité présents chez les patients admis pour hémorragie majeure (n=37).

Parmi les patients admis pour hémorragie majeure, les sites hémorragiques majoritairement relevés sont GI et sous-dural à, respectivement, 36% (n=16) et 23% (n=12). La majorité des patients dont l'hémorragie est d'origine traumatique présente un saignement intracrânien. De plus, concernant le groupe hémorragie non-majeure, les principaux types d'hémorragies sont GI et des hématomes à, respectivement, 32% et 19%. À noter que 7 patients ont eu plus d'un site hémorragique lors de leur admission, dont 5 du groupe hémorragie majeure. D'autre part, parmi les patients admis pour saignement GI sous ACOD (n=28), 8 patients du groupe hémorragie majeure étaient sous apixaban ou rivaroxaban contre, respectivement, 8 et 2 pour le groupe hémorragie non-majeure. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Concernant le groupe hémorragie non-majeure, également 2 patients étaient sous dabigatran. La figure 7 présente les divers types d'hémorragies survenues chez les patients admis au CHUV.

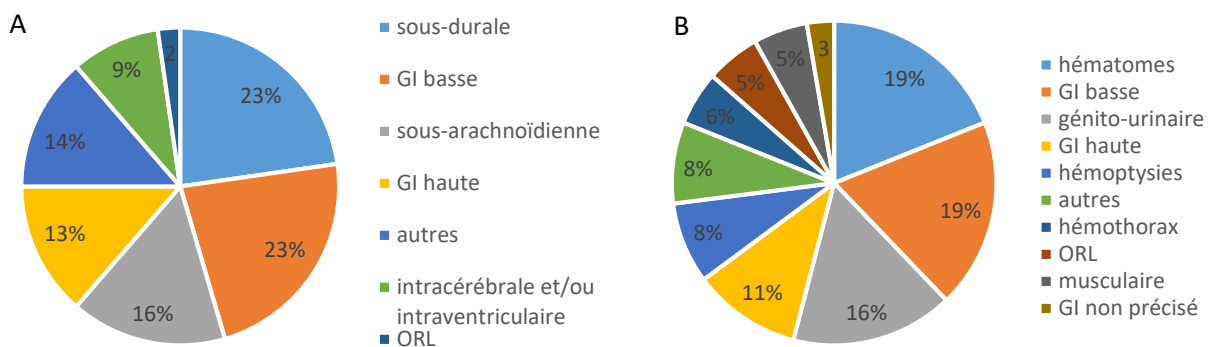


Figure 7 : Types d'hémorragie observés chez les patients admis au CHUV pour hémorragie majeure (A) et non-majeure (B)

De plus, parmi les patients admis pour hémorragie majeure, le site critique majoritairement relevé est le site intracrânien à 84% (n=16) suivi du site intra-articulaire à 11% (n=2) et péricardique à 5% (n=1).

7.4 Prise en charge

Lors de l'admission des patients au CHUV pour hémorragie, en plus de l'appréciation clinique de l'hémorragie, différentes valeurs de laboratoire sont obtenues afin d'évaluer la meilleure prise en charge à effectuer. Les *tableaux 5* et *6* présentent les valeurs de laboratoire obtenues à l'admission des patients pour hémorragies majeures et non-majeures en fonction de leur anticoagulation. Les normes sont décrites en *annexe 18*.

TABLEAU 5: VALEURS DE LABORATOIRE À L'ADMISSION DES PATIENTS SOUFFRANT D'HÉMORRAGIES MAJEURES SELON LEUR ANTICOAGULATION

	Patients sous rivaroxaban (n=18)	Patients sous apixaban (n=18)	Patients sous edoxaban (n=1)	Patients admis pour hémorragie majeure (n=37)
TP n, (%)	16 (89)	18 (100)	1 (100)	35 (95)
Médiane	58 (47-81)	80 (66-90)	46	70 (52-90)
aPTT n, (%)	16 (89)	18 (100)	1 (100)	35 (95)
Médiane	37 (32-42)	33 (27-37)	39	35 (31-39)
Fi n, (%)	6 (33)	5 (28)	-	11 (30)
Médiane	3.8 (3.4-4.4)	1.8 (1.6-3.6)	-	3.5 (2.1-3.9)
Hb n, (%)	17 (94)	18 (100)	1 (100)	36 (97)
Médiane	113 (83-132)	100 (73-130)	122	113 (78-131)
Plaquettes n, (%)	17 (94)	18 (100)	1 (100)	36 (97)
Médiane	227 (205-312)	245 (181-309)	184	242 (187-311)
Concentration de l'ACOD n, (%)	4 (22)	11 (61)	-	15 (41)
Médiane anti-Xa	317 (152-479)	108 (59-386) ¹	-	172 (79-435)

TP = taux de prothrombine ; aPTT = temps de thromboplastine partiellement activée ; TT = temps de thrombine ; fi = fibrinogène ; Hb = hémoglobine

¹ La médiane a été calculée en utilisant deux concentrations d'apixaban de 500ng/mL au lieu des véritables valeurs obtenues de « >500 »

TABLEAU 6: VALEURS DE LABORATOIRE À L'ADMISSION DES PATIENTS SOUFFRANT D'HÉMORRAGIES NON-MAJEURES SELON LEUR ANTICOAGULATION

	Patients sous rivaroxaban (n=13)	Patients sous apixaban (n=19)	Patients sous edoxaban (n=1)	Patients sous dabigatran (n=2)	Séjours totaux pour hémorragie non-majeure (n=35)
TP n, (%)	12 (92)	19 (100)	1 (100)	2 (100)	34 (97)
Médiane	65 (54-81)	75 (65-88)	90	75 (63-88)	73 (60-89)
PTT n, (%)	11 (85)	19 (100)	1 (100)	2 (100)	33 (94)
Médiane	38 (32-40)	36 (34-41)	32	50 (44-55)	38 (32-40)
TT n, (%)	-	7 (37)	1 (100)	1 (100)	9 (26)
Médiane	-	18 (18-21)	18	>120	18 (18-22) ²
Fi n, (%)	1 (8)	4 (21)	1 (100)	1 (50)	7 (20)
Médiane	6.7	3.3 (2.8-3.8)	3.6	2.9	3.5 (3.0-4.2)
Hb n, (%)	13 (100)	19 (100)	1 (100)	2 (100)	35 (100)
Médiane	127 (108-131)	117 (98-127)	139	139	123 (103-130)
Plaquettes n, (%)	13 (100)	19 (100)	1 (100)	2 (100)	35 (100)
Médiane	256 (224-294)	230 (185-302)	192	192	236 (176-296)
Concentration de l'ACOD n, (%)	2 (15)	9 (47)	-	1 (50)	12 (34)
Médiane anti-Xa	310 (165-455) ¹	102 (82-259)	-	-	102 (63-292)
Médiane anti-IIa	-	-	-	268	268

TP = taux de prothrombine ; aPTT = temps de thromboplastine partiellement activée ; TT = temps de thrombine ; fi = fibrinogène ; Hb = hémoglobine

¹ Valeurs calculées avec 600ng/mL et 20ng/mL mais les véritables valeurs sont « >600 » et « <20 »

² Valeurs calculées avec 120ng/mL au lieu de la véritable valeur « >120 »

À noter que 54% (n=20) des patients admis pour hémorragie majeure ont un TP inférieur à 80% contre 60% (n=21) du groupe hémorragie non-majeure, ce qui est inférieur à la norme (cf. [annexe 18](#)). De plus, 35% (n=13) du groupe hémorragie majeure présente une hémoglobine inférieure à 90 g/L, dont 16% (n=6) inférieure à 70 g/L. Aucun patient du groupe hémorragie non-majeure a une hémoglobine inférieure à 90 g/L. D'autre part, aucun patient des deux groupes a présenté un nombre de plaquettes inférieure à 81 G/L. Concernant le patient admis pour hémorragie non-majeure sous dabigatran, son TT >120 secondes est nettement supérieure à la norme, ce qui est influencé par la présence de dabigatran. En outre, les concentrations d'anti-Xa relevées par molécule ne diffèrent pas de manière significative entre les deux groupes.

La concentration de l'ACOD relevée lors de l'admission, la fonction rénale et le délai entre la dernière prise de l'ACOD et le prélèvement pour les deux groupes hémorragie majeure et non-majeure sont décrits en [annexe 19](#) et [20](#). Les valeurs de laboratoire pertinentes obtenues et le traitement administré lors de la prise en charge sont également décrits. Parmi les 15 concentrations de l'anticoagulant relevées chez le groupe hémorragie majeure, il y a accumulation chez 8 patients et suspicion d'accumulation chez 1 patient. Pour 3 patients il n'est pas possible d'évaluer la concentration car le délai entre la dernière prise et le prélèvement sanguin est soit inconnu soit correspondant au moment du pic plasmatique de l'ACOD. L'évaluation de la concentration étant basée sur la concentration résiduelle, si le prélèvement est effectué lors du pic, l'appréciation est altérée. À noter que 3 patients parmi les 15 ont un taux dans les normes. De plus, dans le groupe hémorragie non-majeure, 2 concentrations parmi les 12 relevées mettent en évidence une accumulation de l'ACOD et une valeur

indique une suspicion d'accumulation. Les 9 autres patients présentent des valeurs dans les normes. À noter que le groupe hémorragie majeure ne contient significativement pas davantage d'accumulation que le groupe hémorragie non-majeure. En outre, parmi les 15 patients admis pour hémorragie majeure avec une concentration connue de l'ACOD, 4 patients ont une comédication à interaction et ils font tous partie des patients sous accumulation. En revanche, concernant le groupe hémorragie non-majeure, les 2 patients sous accumulation ne présentent pas de comédication à interaction contrairement à 4 autres patients dont les taux plasmatiques semblent corrects.

Lors des 72 séjours au CHUV pour hémorragie, une intervention a été nécessaire chez 49% de la population. De plus, les produits procoagulants et les produits sanguins labiles (PSL) se sont vus administrer lors de, respectivement, 35% et 19% des séjours. La *figure 8* met en évidence le nombre de patient ayant bénéficié de ces 3 types de prise en charge lors de leurs séjours pour hémorragie majeure et non-majeure. La prise en charge lors d'hémorragie majeure est majoritairement effectuée à base de produits procoagulants à 51% (n=19) contre 17% (n=6) lors d'hémorragie non-majeure. Cependant, la prise en charge par intervention est également largement pratiquée à, respectivement, 46% (n=17) et 51% (n=18) des séjours pour hémorragie majeure et non-majeure. À noter que parmi les groupes hémorragie majeure et non majeure, respectivement, 16% (n=6) et 49% (n=17) n'ont reçu ni produits procoagulants ni produits sanguins labiles et n'ont subi aucune intervention. En effet, les 6 patients admis pour hémorragie majeure ont présenté une évolution favorable sans requérir l'une de ces prises en charge. De plus, aucune mesure d'épuration (dialyse, plasmaphérèse) n'a été effectuée lors des prises en charge.

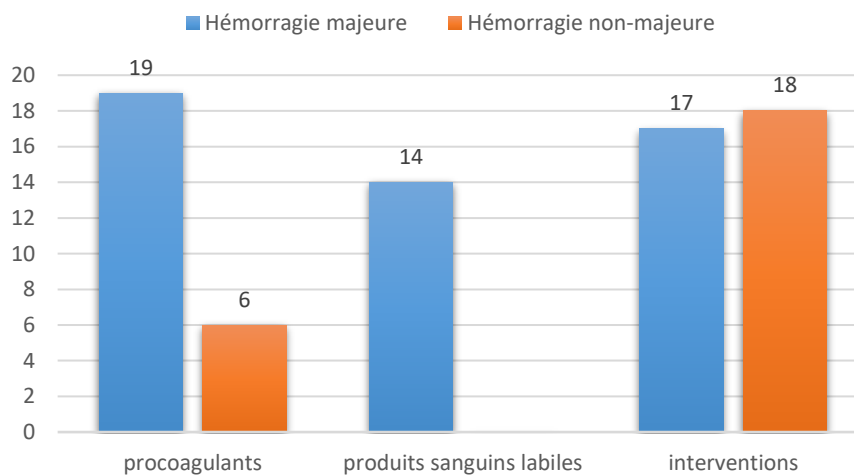


Figure 8 : Nombre de patients ayant bénéficié de ces trois types de prise en charge lors de leurs séjours pour hémorragie majeure (n=37) et non-majeure (n=35)

Le produit majoritairement utilisé lors de la prise en charge des patients admis pour hémorragie est la phytomélanine à 33%, suivi par les complexes prothrombotiques à 21%. Le *tableau 7* présente les taux d'administration des produits procoagulants et produits sanguins labiles lors de la prise en charge des hémorragies majeures et non-majeures. À noter qu'aucun patient n'a reçu de concentré plaquettaire. De plus, la répartition des produits administrés en fonction du site hémorragique diffère d'un type de prise en charge à l'autre. En effet, concernant le groupe hémorragie majeure, les produits procoagulants sont administrés de manière assez équitable entre les deux types de saignements majoritaires, intracrânien et GI, à, respectivement, 22% (n=8) et 19% (n=7). Cependant, concernant les produits sanguins labiles, aucun patient souffrant d'hémorragie intracrânienne n'en a reçu. En effet, tous les patients en ayant bénéficié souffraient d'hémorragie GI majeure (n=14).

TABLEAU 7: PRODUITS PROCOAGULANTS ET PRODUITS SANGUINS LABILES ADMINISTRÉS AUX PATIENTS LORS DE LEURS SÉJOURS AU CHUV POUR HÉMORRAGIE SOUS ACOD

	Hémorragie majeure (n=37)	Hémorragie non-majeure (n=35)	Population globale (n=72)
Séjours avec administration de :			
Complexes prothrombiniques (4F-PCC) (%)	13 (35)	2 (6)	15 (21)
Dose/unité [UI]	1750 (1375-2000)	1750 (1625-1875)	1750 (1500-2000)
UI/kg	23.5 (19.9-30.3)	20 (19-22)	23.2 (18.7-29.3)
Dose/séjour [UI]	1800 (1500-2500)	1750 (1625-1875)	1800 (1500-2250)
Applications/séjour	1	1	1
Phytoménadione (%)	8 (22)	5 (14)	24 (33)
Dose/unité [mg]	10	10	10
Dose/séjour [mg]	10 (10-30)	20 (10-30)	10 (10-30)
Applications/séjour	1 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)
Acide tranexamique (%)	3 (8)	2 (6)	5 (7)
Dose/unité [g]	1	1 (0.6-1)	1
mg/kg	13	13 (7-13)	10
Dose/séjour [g]	1 (1-8)	2.9 (1.8-3.9)	1 (1-5)
Applications/séjour	1 (1-8)	4 (2-5)	1 (1-6)
Concentré érythrocytaire (%)	14 (38) ¹	-	14 (19)
Nombre d'unités	4 (2-4)	-	4 (2-4)
Plasma frais congelé (%)	2 (5)	-	2 (3)
Nombre d'unités	1.5 (1.25-1.75)	-	1.5 (1.25-1.75)

¹ Pour 1 patient le nombre d'unités de CE administrées à un patient n'est pas mentionné

D'autre part, parmi les patients admis au CHUV pour hémorragie majeure et non-majeure, au moins une intervention a été effectuée sur 51% de ces deux groupes. Le type d'intervention majoritaire est la chirurgie lors d'hémorragie majeure et non-majeure à, respectivement, 27% (n=10) et 20% (n=7) suivi par les techniques endoscopiques à 22% (n=8) et 17% (n=6). La *figure 9* présente les différents types d'intervention effectuées parmi les deux groupes de patients admis au CHUV pour hémorragie sous ACOD.

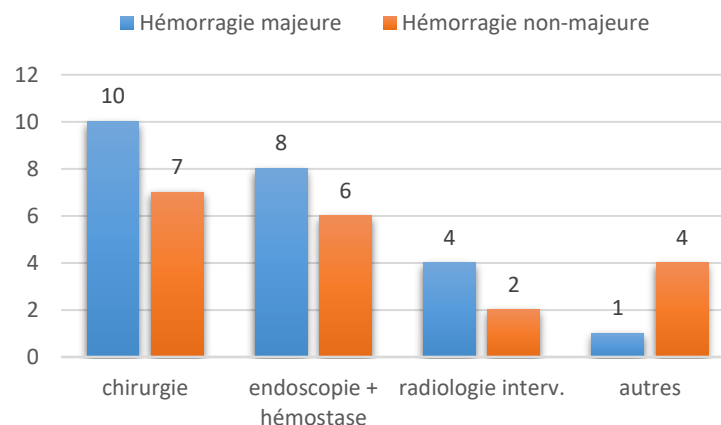


Figure 9 : Interventions effectuées lors des séjours pour hémorragie majeure (n=37) et non-majeure (n=35) au CHUV

La description des diverses chirurgies effectuées dans les deux groupes est présentée en [annexe 21](#).

7.5 Devenir des patients

La durée de séjour médiane des 71 patients (72 séjours) est de 6 (2-10) jours. De même, la durée de séjour pour les patients sous hémorragie majeure est de 7 (5-10) jours contre 5 jours (2-8.5) lors d'hémorragie non-majeure.

Parmi les patients admis pour hémorragie majeure, 19% (n=7) sont allés aux soins intensifs adultes (SIA) pour une durée médiane de 0.8 (0.4-5.9) jours contre 6% (n=2) pour le groupe d'hémorragie non-majeure. Concernant ces deux patients, leur durée de séjour au SIA était de 1 et 44 jours.

Lors de l'hospitalisation des 71 patients de l'étude, au minimum un événement thromboembolique est survenu chez quatre d'entre eux, dont la moitié fait partie du groupe hémorragie majeure. De plus, 3 patients ont été hospitalisés après un traumatisme. Le délai entre la survenue de l'événement et l'administration au patient de produits procoagulants ou produits sanguins labiles varie de 4 jours à 1 mois. Le *tableau 8* présente le traitement reçu par les patients concernés, l'événement survenu, le délai susmentionné, ainsi que la présence de prophylaxie lors du séjour. À noter que les deux patients n'ayant pas reçu d'anticoagulation prophylactique sont deux patients dont un retrait thérapeutique avait initialement été convenu avant leur évolution clinique favorable.

TABLEAU 8: DESCRIPTION DE L'ÉVÉNEMENT THROMBOEMBOLIQUE SURVENU, DU TRAITEMENT REÇU LORS DE LA PRISE EN CHARGE DE L'HÉMORRAGIE, LE DÉLAI ENTRE CES DERNIERS, AINSI QUE LA SÉVÉRITÉ DE L'HÉMORRAGIE LORS DE L'ADMISSION ET L'ANTICOAGULATION PROPHYLACTIQUE MISE EN PLACE

Événement thromboembolique	Traitement reçu	Délai entre l'événement et le traitement reçu	Sévérité de l'hémorragie	Anticoagulation
Embolie pulmonaire	- Konakion 10 mg - Octaplex 2000 UI	5 jours	Majeure	Aucune prophylaxie
2 TVS : Thrombose veineuse superficielle de la veine céphalique des deux membres supérieurs	- 3 CE - 1 CE et 1 PFC - Octaplex 1250 UI	5 jours 4 jours 4 jours	Majeure	Aucune prophylaxie
TVP : thrombus au contact de l'extrémité distale de la voie centrale à la jonction atrio-cave	- Acide tranexamique 0.8g - Beriplex 2000 UI	1 mois ¹	Non-majeure	Héparine iv dès J2 ²
- 2 embolies pulmonaires - 1 thrombus entre l'oreillette droite et l'auricule droit - 1 thrombus au niveau de la pointe du VG	- Octaplex 1500 UI	11 jours	Non-majeure	Héparine iv puis sc dès J2

¹ Ce patient a séjourné 44 jours au SIA

² J2 = 2 jours après l'entrée aux urgences

La majorité des patients a pu retourner à leur domicile après l'hospitalisation à, respectivement, 46% (n=17) et 57% (n=20), des groupes hémorragie majeure et non-majeure. La *figure 10* présente les

diverses destinations des patients après leur séjour au CHUV. Parmi les 12 décès, dont 3 d'origine traumatique, 7 patients étaient sous apixaban et 5 sous rivaroxaban. De plus, comme mentionné au chapitre 6.4, parmi les 9 décès du groupe hémorragie majeure, 6 d'entre eux étaient liés à l'hémorragie.

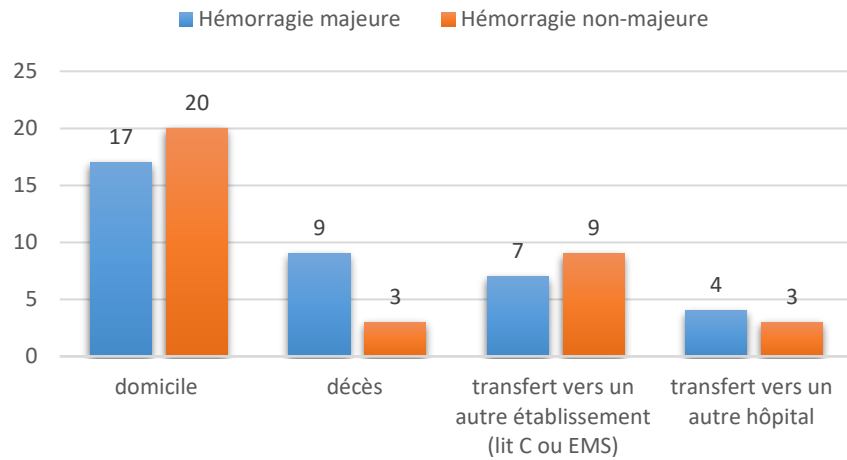


Figure 10 : Description des destinations des patients après leur prise en charge au CHUV pour hémorragie majeure (n=37) et non-majeure (n=35) sous ACOD

La figure 11 représente la continuation de l'anticoagulant chez les patients sortant du CHUV (n=60). La majorité d'entre eux garde le même traitement qu'à l'admission avec la même posologie à 21% (n=6) lors d'hémorragie majeure et 38% (n=12) lors d'hémorragie non-majeure. De plus, concernant le switch avec un autre ACOD, il s'agit de l'apixaban pour tous les patients concernés. Par ailleurs, les switch avec héparine ont été effectués avec de la Clexane® chez trois patients et avec de la Liquémine® chez un patient à la sortie du CHUV. En outre, du Sintrom® a été instauré chez un patient lors de la survenue d'un événement thromboembolique pendant son séjour et le traitement a été maintenu à sa sortie. De plus, l'adaptation posologique concerne de l'apixaban 5mg 2x/j diminuée à 2-5mg 2x/j.

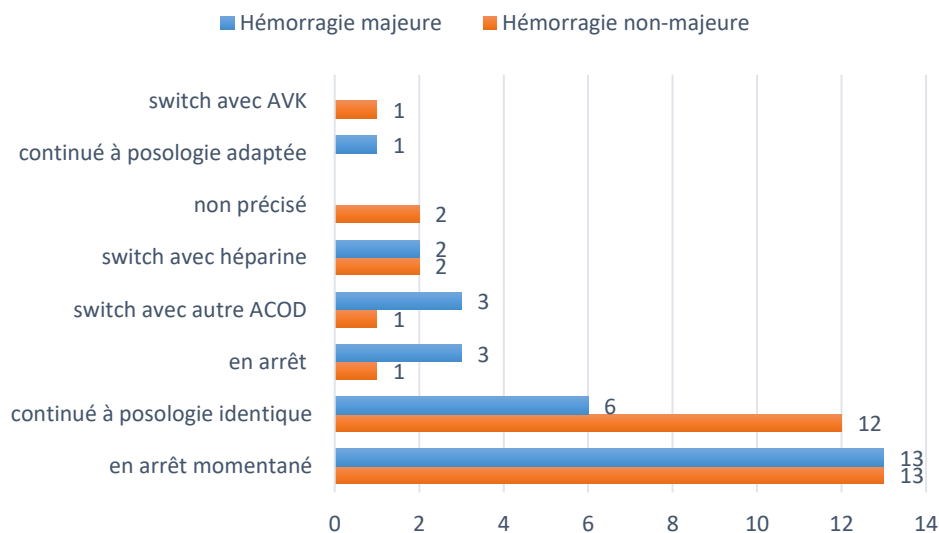


Figure 11 : Continuation de l'anticoagulant chez les patients sortant du CHUV après hémorragie majeure (n=28) et non-majeure (n=32)

À noter que 2 patients, un de chaque groupe, ayant eu un switch de l'apixaban vers l'héparine, sont connus pour avoir des cancers. L'un d'eux est atteint d'une tumeur au cerveau. De plus, 2 patients

ayant eu une substitution du rivaroxaban par de l'apixaban présentent également un cancer. De même, le patient dont la posologie a été adaptée est connu pour cancer de l'estomac.

8. Discussion

8.1 Prise en charge

Lors de la prise en charge des patients, la majorité des accumulations présentes ont été observées chez les patients admis pour hémorragie majeure avec 8 accumulations contre 2 pour le groupe hémorragie non-majeure. À noter que les concentrations relevées ont été discutées au cas par cas et non à l'aide d'une médiane car il est essentiel de prendre en compte le délai depuis la dernière prise afin de pouvoir évaluer les concentrations à l'aide du taux résiduel selon la revue Moner-Banet et al. (17). De plus, en observant la prise en charge des patients avec concentration connue de l'ACOD (cf. [annexe 19](#) et [20](#)), il semble que le traitement reçu ne coïncide pas toujours avec la gravité de l'hémorragie ni avec la concentration plus ou moins importante de l'ACOD. En effet, selon la sévérité de la situation, la prise en charge ne peut pas toujours attendre les valeurs de laboratoire et est effectuée selon la clinique du patient. Par ailleurs, parmi la population globale, le produit majoritairement administré est la phytoméladione à 33%, suivi des complexes prothrombiniques à 21%, ce qui est discutable. En effet, selon l'algorithme du CHUV (cf. [annexe 11](#)), la prise en charge recommandée d'une hémorragie sous ACOD mentionne, en premier lieu, l'utilisation de PCC. Cependant, différentes raisons pourraient expliquer cette surutilisation de phytoméladione, notamment un manque d'informations sur le traitement du patient à son admission (sous ACOD ou sous AVK), un TP abaissé pour une autre cause (ex. : pour dénutrition) ou encore un potentiel manque de connaissances sur les ACOD et leur capacité à abaisser le TP, ce qui résulte en administration de vitamine K au lieu des PCC pour augmenter le TP. Cependant, à noter que la dose de PCC utilisée d'environ 25 UI/kg correspond aux guidelines du CHUV. Il semble que la prise en charge n'ait jamais été au-delà de l'administration de 25 UI/kg, laquelle est à répéter en cas de persistance du saignement. Ainsi, pour cette population, dont les patients admis pour hémorragie majeure, l'administration d'une seule dose de PCC a suffi. En outre, l'utilisation de produits procoagulants chez, respectivement, 22% et 19% des patients sous hémorragies intracrâniennes et GI, indique un usage indépendant du site hémorragique contrairement aux PSL, lesquels n'ont jamais été administrés lors d'ICH. En effet, lors d'ICH, la transfusion de PSL n'est pas recommandée contrairement aux PCC (37,59). Finalement, en prenant en compte les critères requis afin de pouvoir bénéficier d'Ondexxa[®], soit une hémorragie intracrânienne, une concentration de « xaban » supérieure à 100ng/mL et moins de 6 heures avant l'apparition des symptômes, il semble que deux patients parmi les 37 patients admis pour hémorragie majeure auraient pu en bénéficier (60). Toutefois, à noter que le délai avant l'apparition des symptômes n'a pas été relevé dans le cadre de cette étude. Ainsi, l'évaluation effectuée pour ces patients s'est basée sur le délai entre la dernière prise du xaban et l'entrée aux urgences.

8.2 Devenir des patients et facteurs favorisants

Le devenir du patient lors de l'hospitalisation est influencé par plusieurs facteurs, dont l'instauration d'une anticoagulation prophylactique. Hormis le risque thrombotique lié à l'alitement prolongé, les patients hospitalisés suite à un traumatisme sont encore davantage à risque de survenue d'événement thromboembolique dans les 48 prochaines heures (61,62). Ainsi, l'instauration d'une anticoagulation prophylactique, dans les jours suivants le saignement, est essentielle. Parmi les 4 patients ayant eu un événement thromboembolique, 3 d'entre eux ont souffert d'hémorragie suite à un traumatisme. De

plus, 2 d'entre eux n'ont pas bénéficié d'une prophylaxie lors de leur séjour. Cela pourrait être dû à la décision, initialement prise, de retrait thérapeutique avant que le patient présente une évolution favorable. De plus, les 2 autres patients, également concernés par un événement thromboembolique, étaient sous prophylaxie dès le 2^{ème} jour après l'admission aux urgences, ce qui respecte les recommandations d'instauration d'une prophylaxie pharmacologique dans les 72 heures après admission (62).

De plus, malgré une population âgée (médiane globale à 80 ans), la majorité des patients ont pu rentrer chez eux à, respectivement, 46% et 57% des groupes hémorragie majeure et non-majeure, et il y a eu peu de décès. Aussi, parmi les 12 patients décédés, 7 d'entre eux étaient sous apixaban contre 5 sous rivaroxaban. À noter que l'apixaban étant favorisé chez les patients plus faibles, du fait de son profil de sécurité plus avantageux, il peut y avoir un biais quant au devenir des patients sous tel ACOD. Par ailleurs, les switch observés entre ACOD ont tous été effectués en remplaçant le rivaroxaban par de l'apixaban, ce qui peut se comprendre du fait du meilleur profil de sécurité de ce dernier. Aussi, concernant le switch de l'apixaban 5mg 2x/j en apixaban 2.5mg 2x/j, il a été effectué chez un patient initialement anticoagulé pour une MTEV survenue en janvier 2021, soit plus de 6 mois avant son entrée aux urgences. La posologie 2.5mg 2x/j étant indiquée dès 6 mois de traitement après la survenue d'une MTEV, ce switch est justifié.

D'autre part, concernant les facteurs favorisants, il y a une différence significative (p-valeur <5%) entre le nombre de patients ayant une clairance rénale de 15-29mL/min dans le groupe hémorragie majeure et non-majeure à, respectivement, 24% et 3%. Aussi, 55% de la population globale présente une clairance rénale inférieure à 60mL/min, ce qui peut sembler grand par rapport à l'unique adaptation posologique effectuée en fin de séjour. Cependant, la majorité des patients ont été admis avec une posologie adaptée. Seuls 4 patients semblent présenter des critères justifiant une adaptation posologique, dont 3 d'entre eux à cause de leur clairance rénale. Toutefois, l'EGFR étant basé sur les valeurs obtenues à l'admission, il est possible que la clairance soit habituellement plus élevée, et ainsi, ne nécessitant pas d'adaptation posologique. En revanche, le patient ayant plus de 80 ans et sous dabigatran 150mg 2x/j pour FA pourrait bénéficier d'une adaptation posologique. En outre, il n'y a pas de différence significative entre le nombre de patients atteint de thrombopénie dans le groupe hémorragie majeure à 11% contre non-majeure à 15%. Ainsi, il semblerait que la thrombopénie ne soit pas un facteur de grande influence pour cette population. Cependant, aucun patient n'ayant présenté un taux de thrombocytes inférieur à 81 G/L, l'impact d'une thrombopénie de stade 3 sur le saignement ne peut être discuté. Par ailleurs, parmi les 9 patients connus pour antécédents de saignements GI, 2 d'entre eux étaient sous rivaroxaban et dabigatran, en opposition aux études mentionnant l'apixaban comme étant l'ACOD le moins à risque de saignements GI (21,31). Par ailleurs, le patient sous rivaroxaban s'est vu remplacer son traitement par de l'apixaban à sa sortie du CHUV. Finalement, aucun patient du groupe hémorragie non-majeure présente une comédication à base de clopidogrel contrairement au groupe hémorragie majeure. Cependant, parmi les 4 patients sous clopidogrel, 3 d'entre eux se voyaient prescrit l'association clopidogrel-aspirine cardio, favorisant ainsi le risque de saignement. Toutefois, le patient sous clopidogrel en monothérapie ne permet pas d'affirmer que le clopidogrel serait davantage à risque de saignement majeur. En effet, une méta-analyse comparant le clopidogrel et l'aspirine cardio en monothérapie n'a pas pu établir un risque plus grand d'hémorragie majeure pour l'une ou l'autre des molécules (63).

8.3 Propositions pratiques et limitations

Limiter les saignements évitables serait un axe d'amélioration sur lequel agir. Pour cela, différents aspects sont à considérer, notamment la prévention des chutes, comme ces dernières sont la cause principale des traumatismes à l'origine des ICH. Les chutes sont un problème déjà bien connu chez les personnes âgées, lesquelles correspondent à la population de cette étude. Un autre aspect essentiel à considérer est l'implication du patient concernant son traitement et ses comorbidités (64). En effet, un patient connaissant son traitement et l'utilité de chaque molécule prescrite, serait moins à risque, par exemple, de prise concomitante de deux molécules à interactions non souhaitées, comme le patient ayant pris du Sintrom® en plus de l'apixaban et de l'Aspirine cardio®. En outre, une analyse bénéfico-risque serait nécessaire avant la prescription d'un ACOD lors d'une clairance rénale inférieure à 30mL/min.

Cette étude comporte un certain nombre de limitations. Premièrement, les patients ont été inclus à l'aide du code CIM-10 « hémorragies sous autres anticoagulants », lequel a induit une sélection de patients avec des critères d'exclusion comme mentionné dans la *figure 1*. Le corollaire à cela est la perte potentielle de patients admis pour hémorragie sous ACOD mais codé à l'aide d'un autre code CIM-10. De plus, seul un patient parmi les 37 du groupe hémorragie majeure a eu un PTM codifié, ce qui peut induire un biais. Par ailleurs, concernant les critères de sévérité selon ISTH, la chute de l'hémoglobine n'est pas toujours documentée. Ainsi, pour certains patients, ce critère n'a pas pu être pris en compte afin d'établir la sévérité de l'hémorragie. En outre, une limitation majeure est la divergence des informations selon la source consultée. En effet, pour une minorité de patients, le traitement habituel mentionné sur SOARIAN diffère de celui mentionné dans la lettre de sortie sur ARCHIMEDE. Ainsi, il a fallu choisir une des sources sur laquelle se baser en priorité. Une autre limitation a été la recherche et extraction de certaines données à l'aide de la recherche par mots-clés par le Data Science du CHUV. En effet, la recherche par mots-clés ne prenant pas en compte le contexte dans lequel le mot se trouve, il est arrivé qu'une information erronée soit extraite. Par exemple lors de la recherche de comédications dans la lettre de sortie, des molécules prescrites après l'admission ainsi que mentionnées pour allergie ont été extraites. De plus, afin d'obtenir la fonction rénale des patients, le calcul s'est basé sur les valeurs de créatinine mesurées à l'admission au CHUV. Ainsi, les insuffisances rénales relevées peuvent être aiguës, chroniques ou chroniques avec aggravation aiguë. Avoir un suivi des patients serait nécessaire afin de connaître la véracité de ces valeurs. Finalement, la taille de l'effectif étant réduite, il est seulement possible de décrire les résultats obtenus. Ainsi, une comparaison avec d'autres études semblables semble non pertinente.

9. Conclusion et perspectives

La majorité des patients pris en charge pour hémorragie majeure et non-majeure ont été traité par phytoménadione suivi par les complexes prothrombiniques. La majorité des patients traités par PCC ont reçu une dose unique, dont le nombre d'unités par kilogramme correspond aux guidelines du CHUV. De plus, aucun produit survenant plus loin dans l'algorithme du CHUV, tel que Feiba®, n'a été relevé. Ainsi, même lors d'hémorragie majeure, l'administration d'une dose de PCC semble avoir été suffisante pour l'arrêt du saignement. D'autre part, les hémorragies sous ACOD sont liées à une certaine mortalité. Cependant, malgré une population âgée, la majorité des patients des deux groupes ont pu retourner à leur domicile après l'hospitalisation. De plus, des événements thromboemboliques sont survenus chez une minorité de patients, malgré l'introduction d'une anticoagulation prophylactique dès le 2^{ème} jour après admission aux urgences, ce qui respecte les recommandations concernant l'instauration d'une prophylaxie dans les premiers jours d'hospitalisation suivant une

hémorragie. En outre, il y a significativement davantage de patients avec une clairance rénale inférieure à 30mL/min dans le groupe hémorragie majeure. D'autres facteurs favorisants ont été observés mais aucune différence significative entre les deux groupes n'a pu être relevée. À noter que dû à l'effectif réduit de cette étude, ces informations pourraient être confirmées par une étude plus large.

En effet, cette étude pourrait être continuée sur les années 2019 et 2020 afin d'avoir un effectif plus grand, ce qui permettrait d'obtenir des résultats plus représentatifs. De plus, une analyse des coûts, selon les prises en charge, pourrait être effectuée en prenant en compte les hospitalisations évitables, notamment en portant attention aux adaptations posologiques, aux comédications à risque ainsi qu'aux antécédents des patients et leurs comorbidités.

10. Bibliographie

1. compendium.ch [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://compendium.ch/product/1366386-pradaxa-caps-110-mg/mpro#MPro7600>
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
3. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/47/4208/3002647?login=true>
4. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects - UpToDate [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/direct-oral-anticoagulants-doacs-and-parenteral-direct-acting-anticoagulants-dosing-and-adverse-effects?sectionName=Dabigatran&search=anticoagulant%20monitoring&topicRef=1368&anchor=H14&source=see_link#H89174283
5. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *WJG*. 2017;23(11):1954.
6. Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants - UpToDate [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants?search=anticoagulant%20risk%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. juill 2017;23(5):410-5.
8. Johnson AB, Burns B. Hemorrhage. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542273/>
9. Swissmedic. Information sur le médicament [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/>
10. Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management - UpToDate [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=Venous%20thromboembolism:%20Anticoagulation%20after%20initial%20management%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H545981134

11. Atrial fibrillation in adults: Selection of candidates for anticoagulation - UpToDate [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-in-adults-selection-of-candidates-for-anticoagulation?search=score%20de%20chads2vasc§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H1185097653&source=machineLearning&selectedTitle=1~49&display_rank=1#H1185097653
12. HAS-BLED bleeding risk score - UpToDate [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HEME%2F75259>
13. HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk [Internet]. MDCalc. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mdcalc.com/calc/807/has-bleed-score-major-bleeding-risk>
14. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost.* 26 janv 2017;117(2):219-30.
15. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal.* 14 déc 2018;39(47):4208-18.
16. Kaide CG, Gulseth MP. Current Strategies for the Management of Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants and a Review of Investigational Reversal Agents. *The Journal of Emergency Medicine.* févr 2020;58(2):217-33.
17. Moner-Banet T, Alberio L, Bart PA. Does One Dose Really Fit All? On the Monitoring of Direct Oral Anticoagulants: A Review of the Literature. *Hamostaseologie.* juin 2020;40(02):184-200.
18. Clinical use of coagulation tests - UpToDate [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-coagulation-tests?search=clinical%20use%20of%20coagulation%20test&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
19. Levy JH. Discontinuation and Management of Direct-Acting Anticoagulants for Emergency Procedures. *The American Journal of Medicine.* nov 2016;129(11):S47-53.
20. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis.* mars 2012;23(2):138-43.
21. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* juin 2019;94(6):697-709.
22. Huisman MV, Fanikos J. Idarucizumab and Factor Xa Reversal Agents: Role in Hospital Guidelines and Protocols. *The American Journal of Medicine.* nov 2016;129(11):S89-96.
23. Mavranakas TA, Samer C, Fontana P, Perrier A. Direct oral anticoagulants: efficacy and safety in patient subgroups. *Swiss Medical Weekly [Internet].* 25 janv 2015 [cité 20 juill 2022];(5). Disponible sur: <https://smw.ch/article/doi/smw.2015.14081>
24. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *International Journal of Cardiology.* 1 juill 2014;174(3):471-83.

25. Paton C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 10 sept 2005;331(7516):529-30.
26. Crawley RM, Anderson RL. Prevention and Treatment of Bleeding with Direct Oral Anticoagulants. *Drugs*. sept 2020;80(13):1293-308.
27. Cohen AT, Lewis M, Connor A, Connolly SJ, Yue P, Curnutte J, et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. avr 2022;3(2):e12655.
28. Zhu H, Wang Z, Yu J, Yang X, He F, Liu Z, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. juill 2019;178:101610.
29. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *WJG*. 2017;23(11):1954.
30. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Isayama T, Lim W, Iorio A, Crowther M. Mortality outcomes in patients receiving direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. nov 2015;13(11):2012-20.
31. Ham HA, Souverein PC, Klungel OH, Platt RW, Ernst P, Dell’Aniello S, et al. Major bleeding in users of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: A pooled analysis of results from multiple population-based cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. oct 2021;30(10):1339-52.
32. Spahn D, Cerny V, Coats T, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline. *Critical care (London, England)*. 1 févr 2007;11:R17.
33. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. avr 2005;3(4):692-4.
34. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol*. juill 2019;94(7):780-5.
35. Dhakal P, Wang L, Gardiner J, Shrotriya S, Sharma M, Rayamajhi S. Effectiveness of Sequential Compression Devices in Prevention of Venous Thromboembolism in Medically Ill Hospitalized Patients: A Retrospective Cohort Study. *Turk J Haematol*. sept 2019;36(3):193-8.
36. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Liumbruno GM, Franchini M. How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood Transfusion [Internet]*. 2016 [cité 13 juill 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.2450/2016.0180-15>
37. Patient blood management (PBM) [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://tribu.chuv.ch/content?UniqueId=D5D287F4-4988-464B-A0CC-31C50F8D92A6>
38. CHUV. Protocole de Transfusion Massive (PTM) [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <http://gedchuv.intranet.chuv/vdocopenweb/asp/center.asp?UserLogin=Public&DBIndex=%7b9CF397AD-894F-4ECE-94F3-CA5DB7B59846%7d&RedirectTo=LoadHttpLinkByRef.asp?iddoc%3d937045>

39. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Pallisgaard JL, Gerds TA, Berger JS, Torp-Pedersen C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a nationwide study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1 oct 2018;4(4):220-7.
40. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. janv 2015;29(1):17-24.
41. Barra ME, Das AS, Hayes BD, Rosenthal ES, Rosovsky RP, Fuh L, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*. juill 2020;18(7):1637-47.
42. Frontera JA, Bhatt P, Lalchan R, Yaghi S, Ahuja T, Papadopoulos J, et al. Cost comparison of andexanet versus prothrombin complex concentrates for direct factor Xa inhibitor reversal after hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. janv 2020;49(1):121-31.
43. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants - UpToDate [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=h%C3%A9morragie%20physiopathologie&source=search_result&selectedTitle=11~150&usage_type=default&display_rank=11#H2281578
44. desmopressine de willebrand - UpToDate [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/search?search=desmopressine%20de%20willebrand&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=true&language=&max=0&index=3~6&autoCompleteTerm=desmopressine%20&rawSentence=
45. [swissmedic_vigilance-newsedition16mai2016.pdf](#).
46. Swissmedic 2019 © Copyright. Public Summary SwissPAR – Ondexxa® [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/uebersicht/publikationen/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-ondexxa.html>
47. Specific dosing & administration guidelines for Andexxa [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.andexxa.com//home/dosing-administration.html>
48. Produits sanguins labiles - Hôpital du Valais [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.hopitalduvalais.ch/professionnels-de-la-sante/institut-central-des-hopitaux/laboratoires/prestations/postanalytique/produits-sanguins-labiles>
49. Colloïdes ou cristalloïdes pour le remplacement liquidien chez les personnes en état critique [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD000567/INJ_colloides-ou-cristalloides-pour-le-remplacement-liquidien-chez-les-personnes-en-etat-critique
50. Intravenous Fluid Resuscitation - Critical Care Medicine [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/professional/critical-care-medicine/shock-and-fluid-resuscitation/intravenous-fluid-resuscitation>
51. Surgery for Intracerebral Hemorrhage [Internet]. Weill Cornell Brain and Spine Center. 2012 [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://weillcornellbrainandspine.org/condition/intracerebral-hemorrhage/surgery-intracerebral-hemorrhage>

52. Hémorragie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/hemorragie-digestive>
53. Lesur G. Méthodes d'hémostase endoscopique : injection, coagulation, endoloop, clip, ligature élastique. 2009;9.
54. Ligature des varices oesophagiennes : qu'est-ce que c'est ? | American Hospital of Paris [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.american-hospital.org/traitement/ligature-des-varices-oesophagiennes-quest-ce-que-cest>
55. Bulois P, Sergent-Baudson G, L'Herminé C, Paris JC. Hémorragies digestives et radiologie interventionnelle. EMC - Hépatogastroentérologie. 1 oct 2005;2(4):388-99.
56. Angiographie / artériographie [Internet]. CHUV. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/rad/rad-home/professionnels-de-la-sante/nos-examens/angiographie>
57. Embolisation générale [Internet]. CHUV. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/rad/rad-home/patients-et-familles/nos-interventions/embolisation-generale>
58. Swiss Society for Anaesthesiology and Perioperative Medicine. Hemostase_Standard_Algorithmus_Rev_Francais.pdf [Internet]. 2019 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: /fileadmin/user_upload/ssgar-sar/public/Services/Downloads/perioperatives_Gerinnungs/Hemostase_Standard_Algorithmus_Rev_Francais_2019.pdf
59. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. Stroke. mai 2017;48(5):1432-7.
60. CHUV. Indication pour l'administration d'andexanet alpha (Ondexxya®) dans la prise en charge d'un saignement sous anticoagulant oral direct « xaban » : apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) et rivaroxaban (Xarelto®) au CHUV.pdf [Internet]. 2022 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://tribu.chuv.ch/docs?UniqueId=355112ED-4DE5-47B0-8375-1B4D83A36216>
61. Nielsen S, O'Connor D, Kaul S, Sharma J, Napolitano M, Simonian G, et al. Early Detection of Deep Venous Thrombosis in Trauma Patients. Cureus. 12(7):e9370.
62. Venous thromboembolism risk and prevention in the severely injured trauma patient - UpToDate [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-risk-and-prevention-in-the-severely-injured-trauma-patient#H3751610133>
63. Tasoudis PT, Kyriakoulis IG, Sagris D, Diener HC, Ntaios G. Clopidogrel Monotherapy versus Aspirin Monotherapy in Patients with Established Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. nov 2022;122(11):1879-87.
64. Hodkinson A, Tyler N, Ashcroft DM, Keers RN, Khan K, Phipps D, et al. Preventable medication harm across health care settings: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. déc 2020;18(1):313.

65. *Médicaments de l'hémostase : les points essentiels [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-de-l-hemostase-les-points-essentiels>
66. Homan TD, Bordes S, Cichowski E. Physiology, Pulse Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482408/>
67. Clinical use of ginkgo biloba - UpToDate [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-ginkgo-biloba?search=anticogulant%20et%20ginkgo&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
68. carte_des_cytochromes_2020 hug.pdf.
69. Lexicomp® Drug Interactions - UpToDate [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-analyze

11. Annexes

Annexe 1 : Facteurs de risque thromboembolique (CHA₂DS₂-VASc) et leur score

Annexe 2 : Score CHA₂DS₂-VASc et risques associés de survenue d'AVC par année

Annexe 3 : Facteurs de risque de saignements et points associés selon HAS-BLED

Annexe 4 : Score HAS-BLED et saignements par 100 patient-années

Annexe 5 : Posologies et adaptations par anticoagulant selon l'indication

Annexe 6 : Cascade de coagulation

Annexe 7 : Mécanismes d'actions des anticoagulants

Annexe 8 : Propriétés PK et PD des inhibiteurs de facteurs Xa et IIa

Annexe 9 : Classification des hémorragies après traumatisme majeur

Annexe 10 : recommandations de prise en charge des hémorragies sous ACOD selon l'American College of Cardiology and European Society of Cardiology

Annexe 11 : Gestion des hémorragies critiques sous anticoagulants (CHUV)

Annexe 12 : Protocole de recherche de l'étude AHMO

Annexe 13 : Décision de la CER-VD

Annexe 14 : Codebook REDcap

Annexe 15 : Mots-clés utilisés lors de la recherche des produits administrés

Annexe 16 : Mots-clés utilisés lors de la recherche des comédications à interaction avec l'ACOD

Annexe 17 : Description des « autres » cancers des groupes hémorragies majeures et non-majeures

Annexe 18 : Normes des valeurs de laboratoire

Annexe 19 : Evaluation de la concentration de l'ACOD selon le délai théorique depuis la dernière prise de l'anticoagulation et le prélèvement sanguin chez le groupe hémorragie majeure

Annexe 20 : Evaluation de la concentration de l'ACOD selon le délai théorique depuis la dernière prise de l'anticoagulation et le prélèvement sanguin chez le groupe hémorragie non-majeure

Annexe 21 : Description des chirurgies effectuées lors de la prise en charge des patients admis pour hémorragie majeure (A) et non-majeure (B)

Annexe 1 : Facteurs de risque thromboembolique (CHA₂DS₂-VASc) et leur score

Acronyme CHA ₂ DS ₂ -VASc	Score
Insuffisance cardiaque	1
HTA	1
≥75 ans	2
Diabète sucré	1
AVC/AIT/thromboembolie	2
Problème vasculaire	1
65-74 ans	1
Sexe (féminin)	1
Score maximal	9

Adapté de (11)

Annexe 2 : Score CHA₂DS₂-VAsC et risques associés de survenue d'AVC par année

Scores	Taux de survenue d'AVC par année [%]
0	0.2
1	0.6
2	2.2
3	3.2
4	4.8
5	7.2
6	9.7
7	11.2
8	10.8
9	12.2

Adapté de (11)

Annexe 3 : Facteurs de risque de saignements et points associés selon HAS-BLED

Acronyme	Caractéristiques cliniques	Points
H	HTA	1
A	Altération de la fonction rénale ou hépatique (1 point chacun)	1 ou 2
S	AVC	1
B	Prédisposition au saignement ou antécédent de saignement majeur	1
L	INR instable	1
E	≥ 65 ans	1
D	Médication ou excès d'alcool (1 point chacun)	1 ou 2
		Maximum 9 points

Adapté de (12,13)

Annexe 4 : Score HAS-BLED et saignements par 100 patient-années

Scores	Taux de survenue d'AVC par année [%]
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5-9	Données insuffisantes

Adapté de (12)

Annexe 5 : Posologies et adaptations par anticoagulant selon l'indication

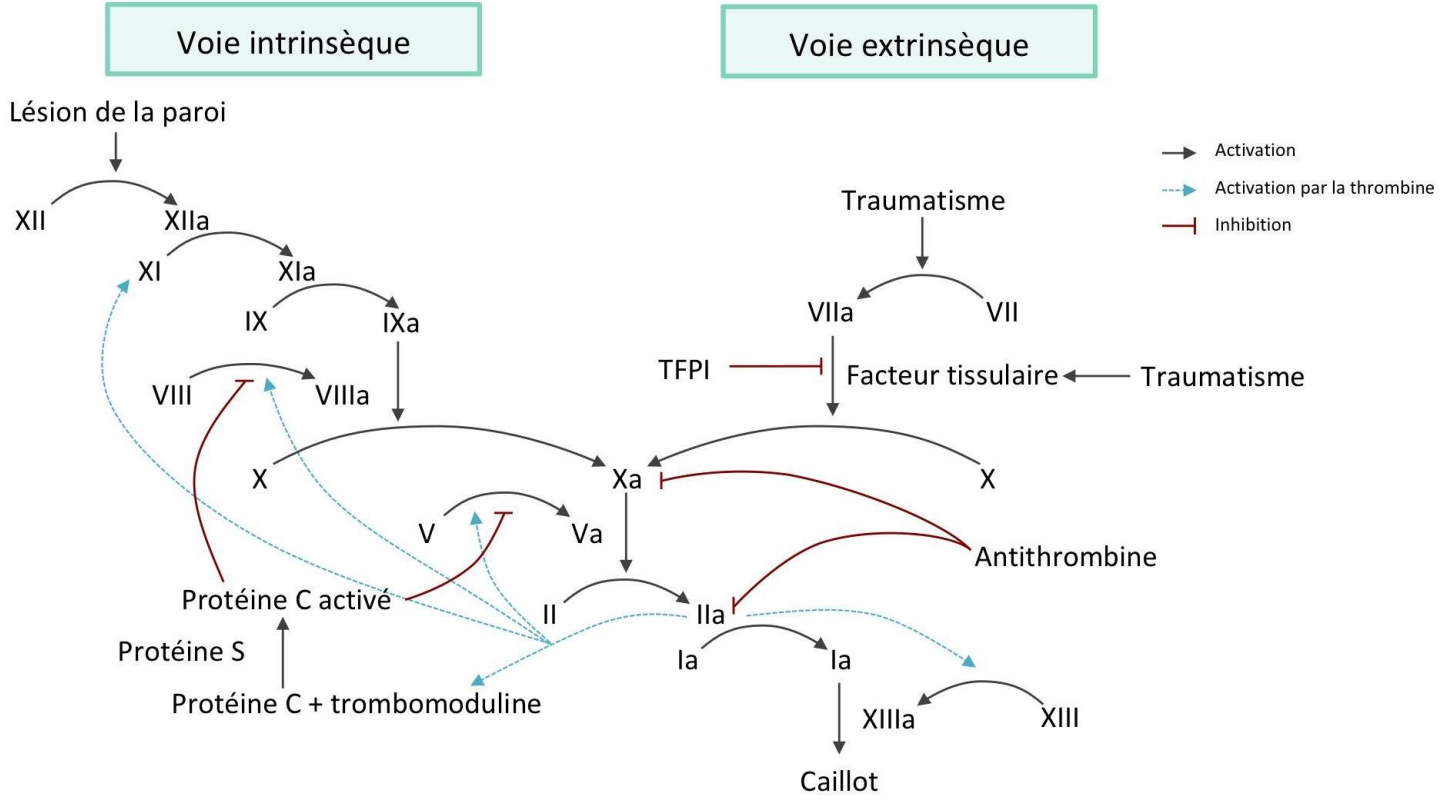
Indications officielles	Xarelto® (rivaroxaban)	Eliquis® (apixaban)	Lixiana® (edoxaban)	Pradaxa® (dabigatran)
Traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose initiale : 15mg 2x/j pour 3 semaines - Dose à long terme : 20mg 1x/j <p>Poursuite du ttt 3 ou 6 mois selon le risque.</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>10mg 2x/j pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2x/j</p> <p>Durée de moins 3 mois en fonction des risques transitoires</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>après 5 jours de ttt par héparine : 60mg 1x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 15-50 mL/min: 30mg 1x/j</p> <p>≤60kg : 30mg 1x/j</p> <p>Utilisation concomitante d'inhibiteurs P-GP : 30mg 1x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>après ttt de la TVP aiguë : 150mg 2x/j pendant 6 mois</p> <p>si patient à risque accru de saignement : 110mg 2x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p> <p>ttt concomitant par amiodarone ou vérapamil chez patient à ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p> <p>≥80 ans : 110mg 2x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>
Prévention des TVP et embolies pulmonaires	<p><u>Posologie usuelle</u> : 20mg 1x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>5mg 2x/j pendant 6 mois puis 2.5mg 2x/j</p> <p>Durée individualisée</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>Après 5 jours de ttt par héparine : 60mg 1x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 15-50 mL/min: 30mg 1x/j</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>150mg 2x/j à vie, selon risque individuel</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p>

			<p>≤60kg : 30mg 1x/j</p> <p>Utilisation concomitante d'inhibiteurs P-GP : 30mg 1x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p>ttt concomitant par amiodarone ou vérapamil chez patient à ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p> <p>≥80 ans : 110mg 2x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>
Prévention de l'AVC et des embolies systémiques lors de FA non-valvulaire	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>- Dose initiale : 15mg 2x/j pour 3 semaines</p> <p>- Dose à long terme : 20mg 1x/j</p> <p>Poursuite du ttt 3 ou 6 mois selon le risque.</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 30-50 mL/min : 15mg 1x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p> <p>Si prise d'un inhibiteur de P2Y12 pour angioplastie coronaire : 15mg 1x/j (10mg 1x/j si ClCr 30-49 mL/min)</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> : 5mg 2x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p> <p>si 2 des critères suivants : ≥80 ans, ≤60 kg, créat. sérique ≥1.5mg/dl (133 µmol/L) : 2.5mg 2x/j</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>Après 5 jours de ttt par héparine : 60mg 1x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 15-50 mL/min: 30mg 1x/j</p> <p>≤60kg : 30mg 1x/j</p> <p>utilisation concomitante d'inhibiteurs P-GP : 30mg 1x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>150mg 2x/j</p> <p><u>Adaptation</u> :</p> <p>ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p> <p>ttt concomitant par amiodarone ou vérapamil chez patient à ClCr 30-50 mL : 110mg 2x/j</p> <p>≥80 ans : 110mg 2x/j</p> <p>ClCr <15 mL/min : CI</p>

Prévention des thromboses en cas d'intervention orthopédique majeure	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>- chirurgie de la hanche : 10mg 1x/j pendant 5 semaines</p> <p>- chirurgie du genou : 10mg 1x/j pendant 2 semaines</p> <p><u>Adaptation</u> : ClCr <15 mL/min : CI</p>	<p><u>Posologie usuelle</u> : 2.5 mg 2x/j</p> <p>- hanche : durée de 32-38 jours</p> <p>- genou : durée de 10-14 jours</p> <p><u>Adaptation</u> : ClCr <15 mL/min : CI</p>	-	-
Prévention d'événements athérombotiques lors de maladie coronarienne ou artériopathie périphérique	<p><u>Posologie usuelle</u> :</p> <p>- 2.5mg 2x/j</p> <p><u>Adaptation</u> : ClCr <15mL/min: CI</p>	-	-	-
Adaptation à la fonction hépatique	Adapter lorsque Child Pugh C	Contre-indiqué si Child Pugh C	Contre-indiqué si Child Pugh C	non recommandé par manque d'expérience clinique peu importe le stade

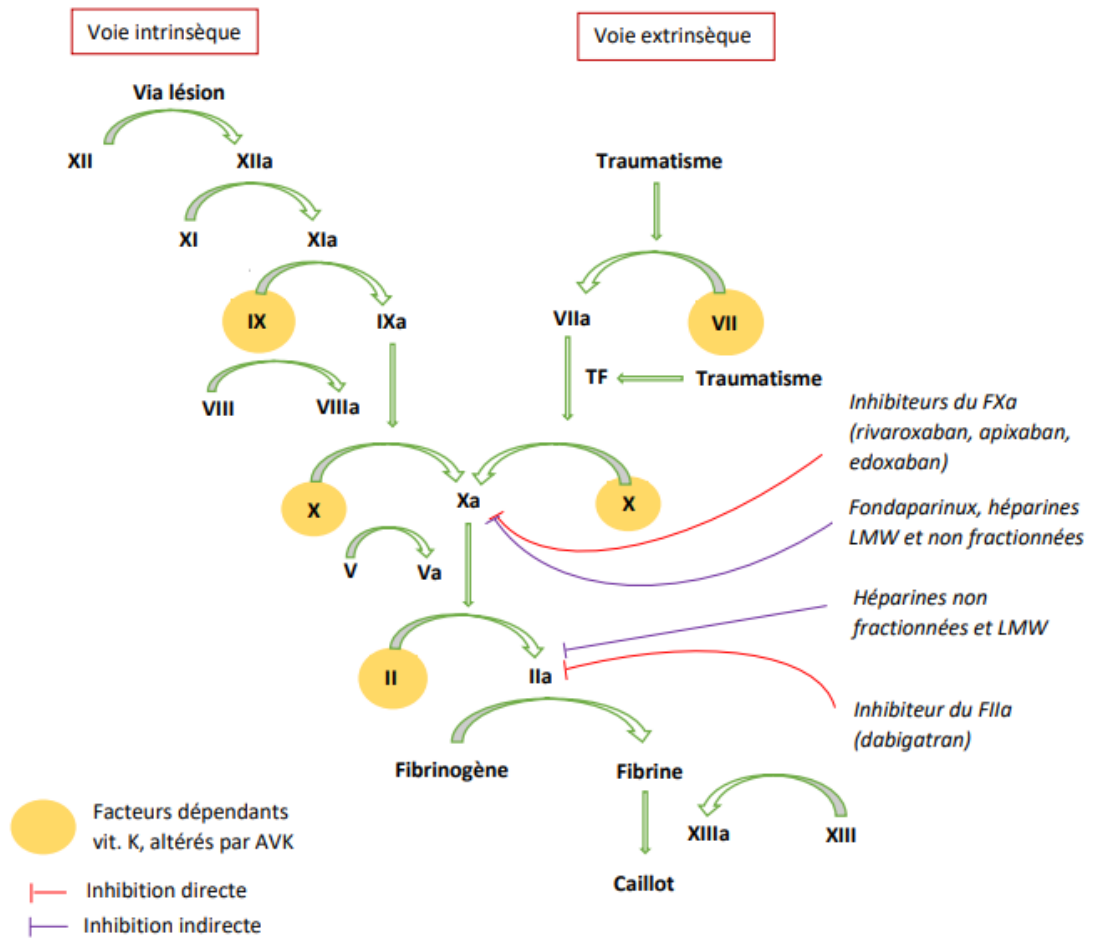
Tiré de (9)

Annexe 6 : Cascade de coagulation



Tirée de (65)

Annexe 7 : Mécanismes d'actions des anticoagulants



Inspiré de (4,65)

Annexe 8 : Propriétés PK et PD des inhibiteurs de facteurs Xa et IIa

DOAC	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Cible	FXa	FXa	FXa	FIIa
t_{1/2}	7-13h	8-15h	10-14h	12-17h
Tmax	2-4h	2-4h	2-4h	1-2h
Clairance rénale	33% forme active 33% forme inactive	25%	50%	80%
Biodisponibilité	80%	50%	62%	6%
Fréquence d'administration	1x/j	2x/j	1x/j	2x/j
Interaction	CYP3A4/2J2, P-GP	CYP3A4, P-GP	P-GP	P-GP
Influence de la nourriture	Augmentation de 39% de l'AUC	-	-	-

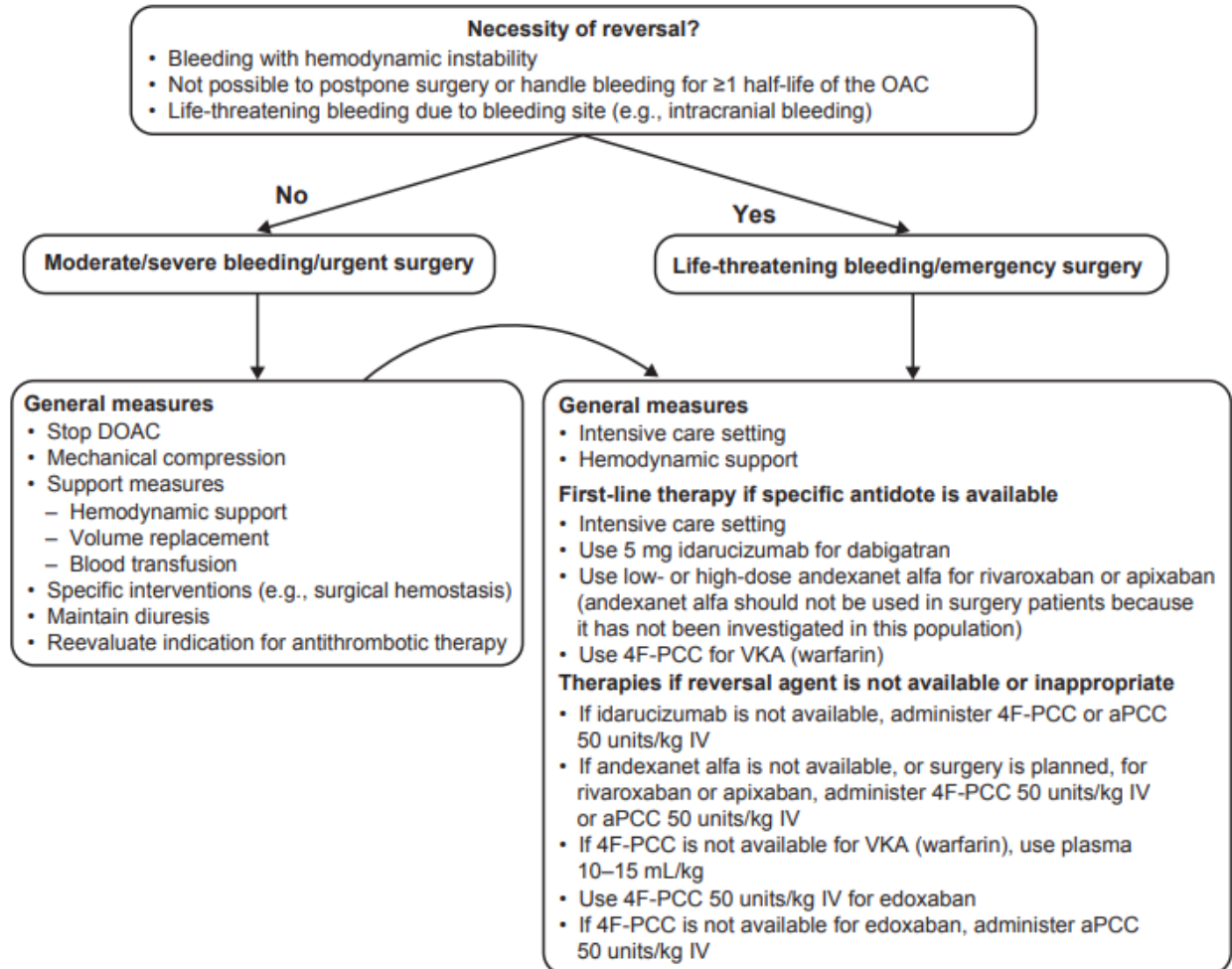
adapté de (24)

Annexe 9 : Classification des hémorragies selon l'ATLS

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perte de sang (mL)	<750	750-1'500	1'500-2'000	>2'000
Pouls (par minute)	<100	>100	>120	>140
TA	Normale	Normale	Diminuée	Diminuée
Pression pulsée¹ (mm Hg)	Normale	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Fréquence respiratoire (par minute)	14-20	20-30	30-40	>40
Production d'urine (mL/h)	>30	20-30	5-15	Négligeable
SNC (statut mental)	Anxiété légère	Anxiété modérée	Anxiété, confusion	Léthargie

¹ La pression pulsée correspond à la différence de pression entre la systolique et la diastolique (66)
Adapté de (32)

Annexe 10 : Recommandations de prise en charge des hémorragies sous ACOD selon l'American College of Cardiology and European Society of Cardiology



Tiré de (16)

Annexe 11 : Gestion des hémorragies critiques sous anticoagulants

Indications : Hémorragie active ne permettant pas d'attendre le dosage de l'anticoagulant avec un de ces critères :

- 1) Mise en jeu du pronostic vital et non contrôlable par mesures locales
- 2) Mise en jeu du pronostic d'un organe (espace critique : intra-cérébral/intra/péri-médullaire, intraoculaire, etc)
- 3) Nécessitant une chirurgie ou procédure interventionnelle urgente avec risque hémorragique élevé

CAVE : Dans certaines situations, il peut être souhaitable de ne pas réverser ou réverser partiellement l'anticoagulant (ECMO, VAD, valve mécanique mitrale, concentration d'anticoagulant si connue en zone grise ...): S'entourer alors s d'avis spécialisés

→ **Bip Hémato 079/556 21 17**

Stopper l'hémorragie ! → Compression mécanique/packing/tourniquet/gaze hémostatique/chirurgie-endoscopie-radiologie interventionnelle

Mesures générales : Evaluer déclenchement **PTM** selon critères habituels. T° >35°C, pH >7.2, Ca⁺⁺ >1.15 mmol/L, Hb >70-90 g/L, BE >-6 mEq/l, TAS 80-90 mmHg (TAM ≥80 mmHg si TCC sévère).

Mesures pharmacologiques : **Charbon actif** (100g p.o./SNG) à considérer si prise orale de DOAC dans les 2-4h, **acide tranexamique (Tranexam®)** : 1g iv (15 mg/kg) puis aux 6-8h à réévaluer; **fibrinogène (Haemocomplettan®)** iv (dosage selon ROTEM).

DDAVP (Octostim®) 0.3 µg/kg si dysfonction plaquettaire (antiagrégant, etc), **Haemate®/Wilate®** si déficit en VWF (1000 UI).




Labo en urgence : ROTEM, FSS, TP, aPTT, TT, Fibrinogène, dosage anti-Xa/IIa spécifique selon traitement en cours, gazométrie, groupe sanguin/RAI, fonction rénale et hépatique

ACOD

 **Dabigatran (Pradaxa®)**

Idarucizumab (Praxbind®)
5g i.v.
CAVE effet rebond
Si non disponible :
CCP 25 UI/kg ou hémodialyse

ACOD

 **Rivaroxaban (Xarelto®)**  **Apixaban (Eliquis®)**  **Edoxaban (Lixiana®)**

CCP (Prothromplex®/Beriplex®)
25 UI /kg i.v. (max 5000 UI)
À répéter si persistance du saignement
En 2^{ème} intention : considérer **FEIBA® 25 UI/kg**
CAVE effet prothrombotique

FVIIa (Novoseven®) low dose (60 µg/kg) à considérer si hémorragie massive persistante malgré traitement standard adéquat (CAVE correction préalable de pH/T°/Ca⁺⁺/Fibri/Plaquettes)

Adapté de (37)

Annexe 12 : Protocole de recherche de l'étude AHEMO



Plan / protocole de recherche conforme à l'ORH :
réutilisation de matériel biologique et / ou de données personnelles liées à la santé à des fins de recherche en cas de défaut de consentement ou d'information au sens de l'art. 34 LRH

Prise en charge et devenir des patient·e·s adultes sous Anticoagulants oraux directs admis·e·s au CHUV par le service des urgences pour une HEMorragie entre 2019 et 2021: une étude transversale sur les données du dossier médical informatisé (AHEMO)

Direction du projet (investigatrice principale)

Dre Sc. Nancy Perrottet Ries,
Pharmacienne responsable d'unité
Service de pharmacie (BH04/593)
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV),
Rue du Bugnon 46,
1011 Lausanne,
Tél : 079 556 03 22
Email : nancy.perrottet@chuv.ch

Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV (bpr@chuv.ch)

Confirmation de la direction du projet et du représentant du promoteur

Par ma signature, j'atteste que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et m'engage à me conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

La directrice du projet/représentant du promoteur : Dre Sc. Nancy Perrottet Ries

Lausanne, le 24 mai 2022
Lieu, date



Signature

Liste des co-investigateurs

Co-investigateur:

Site: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011
Lausanne

Nom: PD Dr Pierre Voirol

Co-investigateur:

Site: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011
Lausanne

Nom: Laurie Bochatay

Co-investigateur:

Site: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011
Lausanne

Nom: Pauline Frezzato

Co-investigateur:

Site: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011
Lausanne

Nom: Prof Olivier Hugli

Co-investigateur:

Site: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV, Rue du Bugnon 46, 1011
Lausanne

Nom: Prof Lorenzo Alberio

Abréviations

ACOD	Anticoagulants oraux directs
AINS	Anti-inflammatoire stéroïdiens
aPTT	Temps de thromboplastine partielle activée
AVC	Accident vasculaire cérébral
CRF	Case Report Form
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
ICH	Hémorragie intracérébrale
ISPSO	Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale
IMC	Indice de masse corporelle
ISMP	Institute For Safe Medication Practices
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
LRH	Loi relative à la recherche sur l'être humain
NSTEMI	infarctus du myocarde sans élévation du segment ST
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
ORH	Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PTM	Protocole d'hémorragie massive
STEMI	Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST
TP	temps de prothrombine
TT	temps de thrombine
TVP	Thrombose veineuse profonde

1. Contexte

Les options d'anticoagulation n'ont cessé de se développer au cours des dernières décennies, offrant un plus grand nombre d'agents pour la prévention et la gestion de la maladie thromboembolique. Outre les héparines et les antagonistes de la vitamine K, des anticoagulants qui ciblent directement l'activité enzymatique de la thrombine (facteur IIa) et du facteur Xa ont été développés. Actuellement, il existe sur le marché suisse trois anticoagulants oraux directs (ACOD) de type anti-Xa (apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®) et rivaroxaban (Xarelto®) et un de type anti-IIa (dabigatran (Pradaxa®). Ils sont largement utilisés dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) en cas de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire. Ils ont supplanté les antagonistes de la vitamine K grâce à leur profil bénéfice-risque favorable. En effet, ils se sont avérés au moins aussi efficaces que les antagonistes de la vitamine K pour la prévention et le traitement de la MTEV et la prévention des AVC en cas de FA non valvulaire, et ont été associés à une réduction des risques dans des essais contrôlés randomisés portant sur des centaines de milliers de patient-e-s. [1-11]

Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, les ACOD sont administrés à dose fixe sans suivi de la coagulation en routine et présentent peu d'interactions avec la nourriture. Néanmoins ils doivent être utilisés avec prudence selon le profil des patient-e-s. Tous les ACOD sont au moins partiellement éliminés par voie rénale. Les patient-e-s dont la fonction rénale est altérée risquent d'accumuler le médicament selon la sévérité de la dysfonction, ce qui peut augmenter l'exposition et donc potentiellement majorer le risque d'hémorragie. Ils sont aussi partiellement éliminés par le métabolisme hépatique. Les patient-e-s présentant une dysfonction hépatique importante sont donc exposés aux mêmes risques. De plus l'exposition systémique aux ACOD peut être influencée par des comédications qui soit inhibent les pompes d'efflux comme la P-gp ou le métabolisme hépatique via les cytochromes P450. Une telle interaction pharmacocinétique peut mener à une accumulation de l'ACOD et potentiellement augmenter le risque des effets secondaires notamment hémorragique. [12]

Il n'existe pas d'anticoagulant qui réduise le risque thrombotique sans augmenter simultanément le risque hémorragique. [13] Ce dernier dépend d'un certain nombre de facteurs liés aux anticoagulants et aux caractéristiques individuelles des patient-e-s. [14] Certains de ces facteurs sont modifiables, comme l'évitement d'autres médicaments qui augmentent le risque hémorragique, l'adaptation de la dose en fonction du stade d'insuffisance rénale. D'autres sont fixes, notamment l'âge, la présence de certaines comorbidités ou conditions médicales sous-jacentes (antécédent de saignements, cancer, thrombopénie).

Malgré le profil bénéfice-risque favorable des ACOD comparé aux antagonistes de la vitamine K, le risque d'hémorragie subsiste et peut être lié à une morbi-mortalité en cas d'hémorragie aiguë majeure, notamment en cas d'hémorragie intracérébrale importante. Le taux d'hémorragie majeure est de l'ordre de 0.6% à 1.6% à 6 mois dans le traitement de la MTEV et le taux annuel de 1.4% à 3.6% dans l'indication de prévention des AVC en cas de FA non valvulaire selon l'ACOD utilisé. [1-11]

L'inversion de l'anticoagulation est généralement considérée chez les patient-e-s présentant une hémorragie grave ou menaçant le pronostic vital et qui reste activement anticoagulés, bien que les données d'essais randomisés pour soutenir cette pratique fassent défaut. [15-17] Différentes stratégies peuvent être utilisées pour inverser l'effet anticoagulant des ACOD incluant les antidotes spécifiques, les agents non-spécifiques de type concentré de complexes prothrombiniques, la desmopressine, l'élimination du médicament de la circulation et/ou du tractus gastro-intestinal. [17-19] En Suisse, un antidote spécifique pour le dabigatran n'est disponible que depuis fin 2017. L'antidote des anti-Xa (rivaroxaban et apixaban) vient d'être approuvé par Swissmedic mais, au vu de son rapport coût/bénéfice, son utilisation devra être limitée à des situations bien spécifiques. De plus les quelques données actuelles montrent un

risque d'évènements thromboemboliques, que ce soit avec les antidotes spécifiques et les agents non-spécifiques procoagulants. [17]

Malgré la sévérité potentielle des saignements des patient·e·s sous ACOD et leur large utilisation à travers le monde, les données sur la réversion des hémorragies sous ces anticoagulants restent éparées. Cette étude rétrospective apportera des données supplémentaires sur cette problématique complexe dans un contexte de « vie réelle ». Elle permettra de décrire les traitements administrés et leur efficacité dans une population de patient·e·s non sélectionnés et sur la base de données récoltées dans la pratique clinique.

2. Objectif

Le but de cette étude est d'identifier des facteurs favorisant, de décrire la prise en charge ainsi que le devenir hospitalier des patient·e·s adultes sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa) admis·e·s au CHUV par le service des urgences pour une hémorragie.

Objectif principal

L'objectif principal est de décrire la fréquence des traitements mis en œuvre dans la prise en charge des patient·e·s adultes admis·e·s pour une hémorragie sous ACOD, que ce soit par administration de produits pharmacologiques (procoagulants, antidotes), de produits sanguins labiles, ou par traitements interventionnels (hémostase locale).

Objectif secondaire

Les objectifs secondaires sont de décrire le devenir des patient·e·s pendant l'hospitalisation, en terme de mortalité toutes causes et liée à l'hémorragie et de morbidité en terme de survenue d'évènements thromboemboliques pendant l'hospitalisation. De plus, l'analyse de la situation clinico-biologique des patient·e·s au moment de l'admission pourrait aussi permettre d'identifier des facteurs favorisant l'hémorragie sous ACOD

3. Conception et éléments étudiés

Il s'agit d'une étude transversale monocentrique à visée descriptive sur des données rétrospectives issues des dossiers médicaux informatisés des patient·e·s adultes admis·e·s aux urgences du CHUV entre le 01/01/2019 et le 31/12/2021 pour une hémorragie sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa). Seules les données documentées dans la pratique clinique standard lors de la prise en charge de cette pathologie seront récoltées (il n'y aura pas de récolte de données supplémentaires).

Critère de jugement principal :

Pour répondre à l'objectif principal, les types de traitements du tableau 1 (chapitre 8) seront identifiés dans le dossier médical. Ils seront documentés en terme de fréquence et de quantité totale administrée (date/heure d'administration nombre de mg/UI et nombre de prise) et exprimé par la médiane (et intervalle interquartile) en nombre de g ou mg ou UI/kg ou nombre d'unités selon leur type.

Critères de jugement secondaires :

Pour répondre aux objectifs secondaires, le devenir des patient·e·s à la fin de l'hospitalisation sera étudié et daté. Etant donné que certains des médicaments procoagulants et des antidotes peuvent avoir comme effet secondaire des évènements thromboemboliques artériels et veineux, leur survenue pendant le séjour hospitalier sera recherchée et datée sur la base des données de la lettre de sortie/décès. Le détail de ces données figure dans le tableau 2 (chapitre 8).

En fonction des informations à disposition, l'imputabilité de la mortalité liée à l'hémorragie sera évaluée et les variables indépendantes comprenant les données relatives aux patient·e·s (démographiques, comorbidités, ACOD utilisés et comédications) et à l'hémorragie détaillées dans le tableau 3 (chapitre 8) seront également analysées.

4. Origine des données

Il s'agit de collecter les données rétrospectives issues des dossiers médicaux informatisés (SOARIAN, METAVISION, ARCHIMEDE) détaillées au chapitre 8, des patient-e-s adultes admis-e-s aux urgences du CHUV pour une hémorragie sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa).

Il s'agit d'exploiter les données récoltées dans la pratique clinique standard lors de la prise en charge de cette pathologie (il n'y aura pas de récolte de données supplémentaires).

5. Critères d'inclusion

Les patient-e-s répondants à tous les critères d'inclusion seront potentiellement éligibles dans cette étude :

- âge : ≥ 18 ans
- admission au CHUV par le service des urgences
- diagnostic principal D68.35 : troubles hémorragiques dus à d'autres anticoagulants, hémorragie sous-utilisation à long terme d'autres anticoagulants, troubles hémorragiques dus à des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa ou de la thrombine (facteur IIa)
- sous ACOD avant l'entrée aux urgences (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) selon l'anamnèse effectuée aux urgences

6. Critères d'exclusion

Les patient-e-s suivants seront exclus :

- diagnostic principal D68.35 mais sous un autre anticoagulant qu'un ACOD (par exemple lépirudine, désirudine, bivalirudine ou fondaparinux)
- patient-e-s admis-e-s pour un bilan d'anémie uniquement
- document attestant un refus d'accès aux données

7. Méthodologie scientifique et taille de l'échantillon

Au vu de la nature exploratoire de l'étude, la taille de l'échantillon n'est pas estimée selon des procédures statistiques formelles. Celle-ci est plutôt basée sur une étude de faisabilité, qui montre que 419 patient-e-s à Lausanne seraient éligibles pour cette étude sur la période de 3 ans du 01/01/2019 au 31/12/2021 (selon le chapitre 9 contenant l'estimation du nombre de patient-e-s issue de l'application du CHUV Horus Explorer).

Une analyse descriptive des données (caractéristiques de la population, de l'hémorragie et les critères de jugements) sera faite (pour les variables continues : moyenne (et écart type) ou médiane (et intervalle interquartile) selon la distribution des données et pour les variables binaires: fréquence).

Pour l'analyse des critères de jugement principal et secondaires, les résultats seront comparés à but exploratoire entre deux groupes principaux définis par le type d'ACOD : les anti-IIa et les anti-Xa. Cette analyse bivariée sera effectuée aussi pour les variables indépendantes définies pour caractériser les patient-e-s et l'hémorragie. Pour l'analyse des critères de jugement principal et secondaires, il y aura à l'intérieur de chaque groupe deux sous-groupes : hémorragie majeure et non-majeure. En effet la prise en charge et le devenir sont a priori liés à la sévérité de l'hémorragie, il faut donc les décrire et analyser séparément.

Pour ces analyses bivariées, les tests suivants seront utilisés : des tests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues et les tests de khi-deux ou test exact de Fisher pour les variables binaires selon la taille d'échantillon des 2 groupes de comparaison et la distribution normales ou non-normales des variables. Une valeur de $p < 0.05$ sera considérée comme significative dans un test bilatéral. Les analyses seront effectuées avec le logiciel de statistique (par exemple STATA version 16, Stata Corporation, College Station, Texas).

Cette étude a certaines limites. La première est liée au type d'étude transversale sur les données du dossier médical informatisé. En effet, il s'agit d'exploiter les données récoltées dans la pratique

clinique standard lors de la prise en charge de cette pathologie mais il n'y aura pas de récolte de données supplémentaires. Il se peut que certaines données soient manquantes, notamment par exemple le temps depuis la dernière prise de l'ACOD. Néanmoins les données relatives aux critères de jugement principal et secondaires seront collectées vu qu'ils doivent être systématiquement documentés dans le dossier patient-e (informatisé ou archivé). Concernant l'imputabilité de la mortalité liée à l'hémorragie, chaque cas sera revu par un médecin cadre du service des urgences, indépendant du projet, et qui sera en aveugle par rapport au type d'ACOD et type de prise en charge.

Le code diagnostic D68.35 est probablement sous-utilisé, mais c'est actuellement le seul critère proposé par le Datascience du CHUV pour la sélection des cas. Il se peut qu'il y ait donc un biais de sélection étant donné que le codage sera probablement plus systématique pour les cas d'hémorragie plus grave que dans les cas moins sévères. Néanmoins, la sélection des cas graves nous permettra de mieux étudier l'utilisation des mesures mises en œuvre de type pharmacologique que la sélection des cas moins sévères.

8. Données personnelles liées à la santé pour lesquelles l'autorisation doit être donnée

Les données suivantes seront récoltées à partir du dossier médical informatisé des patient-e-s :

Tableau 1 : critère de jugement principal

Donnée	Type de donnée
Produit administré	Procoagulants : acide tranexamique, concentré de complexes prothrombiniques, concentrés de complexes prothrombiniques avec des éléments activés, concentré de facteur VII recombinant activé, desmopressin, fibrinogène Antidotes : idarucizumab, charbon actif Produits sanguins labiles : culot érythrocytaire, plasma frais congelé, concentré plaquettaire Perfusion de remplissage dans le cadre de protocole d'hémorragie massive (PTM) : cristalloïdes, colloïdes
Intervention effectuée	Chirurgie Endoscopie Radiologie interventionnelle

Tableau 2 : critères de jugement secondaires

Donnée	Type de donnée
Devenir des patient-e-s	Retour à domicile Transfert vers un autre hôpital (lit A) Réadaptation Décès
Événement thromboembolique	AVC ischémique Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) Embolie pulmonaire (EP) Thrombose veineuse profonde (TVP) Autres événements thromboemboliques artériels

Tableau 3 : données de variables indépendantes

Donnée	Type de donnée
Age	Age
Genre	Homme/Femme
Poids, IMC	Nombre
Maladie rénale chronique	Absent/présent (stade 1-5)
Cirrhose hépatique	Absent/présent (score de Child-Pugh A/B/C)
Autres comorbidités	Cancer actif, thrombopénie (<50,000/microL), antécédent d'hémorragie, déficits en facteurs de coagulation (hémophilie)
Type d'ACOD et posologie avant l'hospitalisation	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban Nombre de mg et nombre de prise par jour Délai depuis la dernière dose
Indication de l'ACOD	Prévention de la MTEV, Traitement de la MTEV et prévention de la récurrence de TVP et/ou EP, Prévention des AVC en cas de FA non-valvulaire, Prévention des événements athérotrombotiques sévères en cas de coronaropathie ou d'artériopathie périphérique manifeste et à haut risque d'événements ischémiques.
Comédications	Antiplaquettaires (aspirine cardio ou générique, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), AINS, médicaments avec interaction médicamenteuse cliniquement significative potentielle (inhibiteurs et inducteurs de cytochromes P-450).
Date de prise en charge de l'hémorragie	Date/heure entrée aux urgences
Site/type d'hémorragie	Intracérébrale et/ou intraventriculaire, sous-durale, (péri-)médullaire, intraoculaire, gastro-intestinale haute, gi-basse, génito-urinaire, ORL, rétro-péritonéale, musculaire, autre. Traumatique : oui/non
Sévérité de l'hémorragie	Hémorragie majeure selon ISTH [20], présence d'un PTM Score de Glasgow
Concentration de l'ACOD	Concentration en ng/ml mesuré par activité anti-Xa ou anti-IIa
Autres laboratoires	TP, aPTT, TT, fibrinogène, rotem, hémoglobine, thrombocytes Créatinine sérique et eGFR, ALAT, bilirubine
Mesures d'épuration	Hémodialyse, plasmaphérèse Date, nombre de séances

9. Demande d'autorisation en vertu de l'art. 34 LRH (défaut de consentement)

Dans le cadre de ce projet rétrospectif, nous souhaitons analyser les données de 419 adultes sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa) admis-e-s au CHUV par le service des urgences pour une hémorragie entre le 01/01/2019 et le 31/12/2021.

Une analyse de faisabilité a été effectuée par l'unité data science de la direction des systèmes d'information du CHUV, et montre que 509 patient-e-s ont été admis-e-s au CHUV au urgences du CHUV suite à une hémorragie entre le 01/01/2019 et le 31/12/2021.

248 de ces 509 patient-e-s ont accepté et signé le consentement général du CHUV. 25 patient-e-s n'ont pas été contactés, 105 patient-e-s sont non contacté-e-s/positionné-e-s et décédé-e-s mais aucun document n'atteste un refus en lien avec la réutilisation de ses données personnelles liées à la santé,

et 66 patient-e-s ont été contacté-e-s mais non pas répondu après le 1^{er} rappel. Il est à noter que 65 patient-e-s correspondant aux critères d'éligibilités de cette étude ont refusé de signer le consentement général et ne seront donc pas inclus (tout comme les 25 patients qui n'ont pas été contactés).

Nous souhaitons dans ce contexte solliciter l'accord de la commission d'éthique pour une utilisation des données décrites en section 8 sans consentement pour les 105 patient-e-s décédé-e-s. en application avec l'art. 34 LRH. Le défaut de consentement pour ce projet se justifie, à notre sens, par la difficulté de retrouver et/ou de contacter les proches patient-e-s décédé-e-s. De plus, une nouvelle confrontation avec le passé du défunt/te pourrait constituer un traumatisme en soi pour les proches.

10. Confirmation qu'aucun document n'atteste un refus

La direction du projet atteste qu'aucune donnée personnelle liée à la santé ni aucun matériel biologique n'est utilisé(e) en cas de refus écrit, ou de refus oral documenté, de la part des personnes concernées.

11. Cercle de personnes habilitées à transmettre le matériel biologique et les données personnelles liées à la santé

L'investigatrice principale Dre Sc. Nancy Perrottet et les co-investigateurs (Mme Laurie Bochatay, Mme Pauline Frezzato) seront aussi habilités à consulter les données non codées des patient-e-s. De par leur contrat thérapeutique, ces personnes ont le droit de consulter / d'accéder à la totalité des données non codées des personnes concernées.

Concernant les données codées, elles seront consultables par l'investigatrice principale Dre Sc. Nancy Perrottet et les co-investigateurs et co-investigatrices (Mme Laurie Bochatay, Mme Pauline Frezzato, Prof Olivier Hugli, Prof Alberio, PD Dr Pierre Voirol).

Dans le cadre de cette étude, il n'y aura pas de matériel biologique transmis.

12. Responsable de la réception des données / du matériel biologique

La réception des données est sous la responsabilité de la Dre Sc. Nancy Perrottet (directrice du projet).

13. Cercle des personnes autorisées à accéder aux données personnelles liées à la santé dans le cadre du projet de recherche

L'investigatrice principale Dre Sc. Nancy Perrottet et les co-investigateurs (Mme Laurie Bochatay, Mme Pauline Frezzato, Prof Olivier Hugli, Prof Alberio, PD Dr Pierre Voirol) seront aussi habilités à consulter les données non codées des patient-e-s. De par leur contrat thérapeutique, ces personnes ont le droit de consulter/d'accéder à la totalité des données non codées des personnes concernées.

Dans le cadre de cette étude, il n'y aura pas de matériel biologique utilisé

14. Responsable de la protection des données communiquées

La personne responsable de la protection des données communiquées est la Dre Sc. Nancy Perrottet (directrice du projet).

15. Obligations d'annoncer

Un changement de direction du projet ou des éléments mentionnés dans la décision doivent être préalablement annoncés à la commission d'éthique compétente. La fin ou l'arrêt du projet de recherche doit également lui être signalé(e) dans un délai de 90 jours.

16. Protection des données : données non codées, codage et conservation de la clé

Après acceptation du projet par la CER-VD, le projet sera enregistré dans plateforme Horus consent (GPCR) qui permettra le codage des patients selon un numéro unique spécifique à l'étude (AHEMO-001, AHEMO-002, etc.). Les données démographiques, cliniques et biologiques des patient-e-s éligibles seront extraites et restituées via HORUS Restitution (DiData) par l'équipe du Data Science du CHUV. Elles seront transférées sous forme codée dans Redcap. **Si besoin**, Redcap est une base de données sécurisée et ergonomique qui permettra de documenter les

données récoltées par extraction manuelle (p.ex. anamnèse médicamenteuse, médicaments administrés au déhucage, survenue d'évènements thromboemboliques artériels et veineux) par Mme Pauline Frezzato et Madame Laurie Bochatay, depuis les dossiers médicaux des patient-e-s (SOARIAN, ARCHIMEDE, Metavision). Cette complétion manuelle des données se fera sous la supervision du Dr Sc, Nancy Perrottet (directrice de projet).

Une traçabilité complète de toutes modifications est fournie sur DiData et Redcap. La base de données de l'étude sera stockée sur un serveur sécurisé du CHUV accessible uniquement via un login sécurisé par les chercheurs du présent projet.

Les données des patient-e-s seront fournies à l'investigatrice principale (Dre Sc. Nancy Perrottet) et aux deux co-investigatrices (Mme Laurie Bochatay, Mme Pauline Frezzato) avec à la fois les identifiants et le code patient-e pour cette étude. DiData ne permet que l'exportation de données sous une forme codée vers Redcap. La clé du code restera sur un serveur sécurisé du CHUV accessible via Horus Consent (GPCR). L'analyse des données codées sera quant à elle effectuée par les investigateurs et investigatrices dans un fichier Excel protégé par un mot de passe et extraite de Redcap et sauvegardée sur un serveur sécurisé du CHUV. Le format Excel est nécessaire pour l'analyse statistique des données effectuée avec le logiciel de statistique (STATA version 16, Stata Corporation, College Station, Texas).

Toutes les données codées seront analysées conformément aux indications fournies dans ce protocole et à la protection des données. Aucune publication ou rapport, de quelque nature que ce soit, ne contiendra le nom des patient-e-s ou tout autre élément permettant d'identifier un seul patient. Aucun document ou communication en ligne ou écrite ne fera référence aux détails personnels des participants.

17. Protection des données : indications sur la conservation des données

Les données nominatives (non codées) des patient-e-s seront fournies sur DiData à la directrice de projet, mais elle ne pourra en extraire que des données codées vers Redcap. La directrice de projet peut demander au groupe Data Science d'autoriser un autre chercheur à visualiser ces données si besoin. Une version codée prête à l'emploi de ces données est automatiquement générée sur cette plateforme. Les données collectées manuellement seront également stockées sur Redcap. Elle est stockée sur les serveurs sécurisés du CHUV et n'est accessible qu'avec un login et un mot de passe par le chercheur du projet.

18. Durée de conservation

Une fois l'étude terminée, les données seront conservées pendant 10 ans sur DiData et Redcap. La base de données d'analyse Excel sera protégée par un mot de passe et conservée 10 ans sur le serveur sécurisé du Service de la pharmacie au CHUV. Une copie PDF de ce fichier datée et signée par le directeur de projet sera effectuée et conservée elle aussi dans le même dossier.

19. Exigences éthiques et réglementaires

Avantage attendu :

Cette étude descriptive permettra de mettre en lumière l'utilisation, l'efficacité et la sécurité des produits pharmacologiques (procoagulants, antidotes) administrés lors d'une hémorragie sous ACOD et dont on ne connaît que peu le rapport bénéfice-risque. Le sujet est important, d'actualité et devrait contribuer à apporter de la connaissance supplémentaire sur cette problématique complexe dans un contexte de « vie réelle ». Elle permettra de décrire les traitements administrés et leur efficacité dans une population de patient-e-s non sélectionnés (par opposition à un essai clinique). Les ACOD sont largement prescrits dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) en cas de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire. De plus cette classe de médicament fait partie de la liste des médicaments à risque selon l'ISMP et la prise en charge de ce risque d'hémorragie mérite d'être mieux étudiée. Une meilleure connaissance de cette problématique peut donc être

bénéfique potentiellement à tous les patient-e-s qui sont sous un traitement d'ACOD et qui peuvent un jour se présenter aux urgences avec une hémorragie.

Risques potentiels :

Vu qu'il s'agit d'une étude rétrospective, elle ne présente pas de risque pour les participants. Les données issues des dossiers médicaux seront récoltées et traitées comme décrit dans les chapitres précédents.

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. La condition préalable à la réalisation du projet est l'approbation par la commission d'éthique compétente.

20 Résultats / Transparence / Publication

Il s'agit d'une étude monocentrique à visée descriptive. Elle pourrait néanmoins servir d'étude pilote et un projet similaire pourrait être conduit par la suite dans d'autres centres hospitaliers universitaires de Suisse. L'estimation du collectif est d'environ 450 patient-e-s pour le CHUV, ce nombre pourrait être augmenté en incluant d'autres centres hospitaliers suisses dans une étude multicentrique future. Les données vont mettre en évidence la prise en charge au CHUV mais les traitements mis en œuvre pour une hémorragie sous ACOD sont disponibles dans tous les centres universitaires et donc les résultats sont potentiellement généralisables aux autres hôpitaux de taille similaire. Il n'y a pas de partie prenante étant donné que cette étude est menée avec des services du CHUV uniquement.

Les résultats seront présentés lors de congrès nationaux et seront soumis à des revues scientifiques (avec peer-review).

Les participants au projet ne seront pas directement informés des résultats et il n'y aura pas d'information sur les découvertes fortuites. Il paraît très peu probable que cette étude puisse mettre en évidence des découvertes fortuites.

21. Financement / Échange de données / Déclaration d'intérêt

Il n'y a pas de budget spécifique à cette étude effectuée dans le cadre d'un travail de master en pharmacie de l'ISPSO. C'est donc le fond du service de pharmacie qui servira de source de financement pour couvrir les frais relatifs notamment à la soumission à la commission d'éthique. Il n'est pas prévu de partage de données. Nous n'avons aucun conflit d'intérêt à déclarer.

21. Bibliographie

- 1 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patient-e-s with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981-92.
- 2 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; **368**: 699-708.
- 3 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, *et al.* Apixaban in patient-e-s with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **364**: 806-17.
- 4 Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1406-15.
- 5 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patient-e-s with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2093-104.
- 6 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883-91.
- 7 Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2499-510.
- 8 Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; **366**: 1287-97.
- 9 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patient-e-s with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139-51.
- 10 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2342-52.

- 11 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; **369**: 799-808.
- 12 Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet* 2020; **396**: 1767-76.
- 13 Huang WY, Singer DE, Wu YL, Chiang CE, Weng HH, Lee M, Ovbiagele B. Association of Intracranial Hemorrhage Risk With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use vs Aspirin Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2018; **75**: 1511-8.
- 14 Paciaroni M, Agnelli G, Giustozzi M, *et al.* Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in Patient-e-s With Atrial Fibrillation on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke* 2021; **52**: 1450-4.
- 15 Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, *et al.* Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; **87 Suppl 1**: S141-5.
- 16 Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, *et al.* 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patient-e-s on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 3042-67.
- 17 Cuker A, Burnett A, Triller D, *et al.* Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol* 2019; **94**: 697-709.
- 18 Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; **26**: 191-202.
- 19 Baugh CW, Levine M, Comutt D, *et al.* Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med* 2020; **76**: 470-85.
- 20 Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patient-e-s. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 692-4.

Annexe 13 : Décision de la CER-VD



COMMISSION CANTONALE
D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE
SUR L'ÊTRE HUMAIN

CER-VD

Av. de Chailly 23
1012 Lausanne

Dre Nancy Perrottet Ries
CHUV - Service de pharmacie
BH04/506
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne

Lausanne, le 31/05/2022
Réf. SG/jp/ac

Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)

Project-ID	2022-00851
Titre du projet	Prise en charge et devenir des patient-e-s adultes sous Anticoagulants oraux directs admis-e-s au CHUV par le service des urgences pour une HEMORragie entre 2019 et 2021 : une étude transversale sur les données du dossier médical informatisé (AHOMO)
Travail de master/de thèse de	Frezzato, Pauline
Direction du projet	Dre Sc. Nancy Perrottet Ries
Promoteur	CHUV - Dre Sc. Nancy Perrottet Ries
Centres	Dre Sc. Nancy Perrottet Ries, CHUV, Lausanne

Décision

- Autorisation accordée
- Autorisation avec charges
- En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée
- Autorisation non accordée
- Non entrée en matière

Remarque : Veuillez téléverser la version du protocole en "track-changes" sur BASEC.

Classification

- Projet de recherche au sens de l'ORH
- recherche sur des personnes
- réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé
- sur des personnes décédées
- sur des embryons et des fœtus
- avec rayonnements ionisants

Catégorie : --

P:\CER\PROTOCOLES 2022\Décisions\2022-00851_prot_pos_220531.docx

- Le projet de recherche est une réutilisation de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé à défaut de consentement (Art. 34 LRH, Art. 37-40 ORH)

a. But de réutilisation :

Le but de cette étude est d'identifier des facteurs favorisants, de décrire la prise en charge ainsi que le devenir hospitalier des patient-e-s adultes sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa) admis-e-s au CHUV par le service des urgences pour une hémorragie. L'objectif principal est de décrire les traitements, que ce soit par administration de produits pharmacologiques (procoagulants, antidotes), de produits sanguins labiles, ou par traitements interventionnels (hémostase locale). Les objectifs secondaires sont de décrire le devenir des patient-e-s pendant l'hospitalisation, en termes de mortalité liée à l'hémorragie et de survenue d'événements thromboemboliques pendant l'hospitalisation.

b. Désignation du matériel biologique/données personnelles liées à la santé :

Il s'agit de collecter les données rétrospectives issues des dossiers médicaux informatisés (SOARIAN, METAVISION, ARCHIMEDE) détaillées au chapitre 8 du protocole, des patient-e-s adultes admis-e-s aux urgences du CHUV pour une hémorragie sous ACOD (anti-IIa et anti-Xa) entre le 01.01.2019 et le 31.12.2021. Il s'agit d'exploiter les données récoltées dans la pratique clinique standard lors de la prise en charge de cette pathologie (il n'y aura pas de récolte de données supplémentaires).

c. Personnes habilitées à transmettre le matériel biologique et les données personnelles :

L'investigatrice principale Dre Sc. Nancy Perrottet et les co-investigateurs (Mme Laurie Bochatay, Mme Pauline Frezzato, Prof Olivier Hugli, Prof Alberio, PD Dr Pierre Voirol) seront aussi habilités à consulter les données non codées des patient-e-s. Le détail des affiliations figure dans le protocole

d. Personnes habilitées à recevoir le matériel biologique et les données personnelles :

Dre Sc. Nancy Perrottet Ries
CHUV
Service de pharmacie CHUV BH04/506 Rue du Bugnon 46
1011-Lausanne
+41795560322
nancy.perrottet@chuv.ch

Procédure de décision

- Procédure ordinaire Procédure simplifiée Procédure présidentielle

La Commission certifie se conformer aux principes ICH GCP.

Taxes et émoluments

Déjà facturé.

N° de réf. de la CER-VD 2022-00851

Dre Sc. Nancy Perrottet

31/05/2022

Voies de recours

La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.

Copie pour information à :

OFSP

Autre(s)

Bureau du promoteur de recherche, BPR@chuv.ch

Signature

par Arthur Zucc, secrétaire général
Susanna Gerber, PhD
Vice-présidente

Annexes: -Obligations du requérant
-Signification des décisions possibles
-Liste des documents soumis les 06.05.2022, 10.05.2022 et 25.05.2022

Annexe 14 : Codebook REDcap

Confidential

AHEMO
Page 1

Donnees demographiques

Record ID	_____
Statut du consentement	_____
Numéro de séjour	_____
Age	_____ (en année)
Genre	<input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme
Poids	_____ (en Kg)
IMC	_____ (en Kg/m ²)
Maladie rénale chronique	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Reins stade	<input type="radio"/> stade 1 (>90 mL/min) <input type="radio"/> stade 2 (60-89 mL/min) <input type="radio"/> stade 3 (30-59 mL/min) <input type="radio"/> stade 4 (15-29 mL/min) <input type="radio"/> stade 5 (< 15 ml/min)
Présence cirrhose	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cirrhose hépatique stade	<input type="radio"/> stade A <input type="radio"/> stade B <input type="radio"/> stade C
Thrombopénie (< 50'000/microL) - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Thrombopénie - valeur	_____
Thrombopénie - date	_____
Hemophilie	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Confidential

AHEMO
Page 1

Donnees demographiques - anticoagulation avant hospitalisation

Record ID

Numéro de séjour

Anticoagulation avant hospitalisation

- rivaroxaban (Xarelto)
- apixaban (Eliquis)
- edoxaban (Lixiana)
- dabigatran (Pradaxa)
- non précisé
- en suspens à l'entrée au CHUV

Anticoagulation avant hospitalisation - posologie

- 15mg 2x/j (rivaroxaban)
- 20mg 1x/j (rivaroxaban)
- 15mg 1x/j (rivaroxaban)
- 10mg 1x/j (rivaroxaban)
- 2,5mg 2x/j (xarelto vasculaire)
- 10mg 2x/j (apixaban)
- 5mg 2x/j (apixaban)
- 2,5mg 2x/j (apixaban)
- 60mg 1x/j (edoxaban)
- 30mg 1x/j (edoxaban)
- 150mg 2x/j (dabigatran)
- 110mg 2x/j (dabigatran)
- non précisé

ACOD avant hospitalisation - délai depuis dernière prise

Indication de l'ACOD

- Prévention de la MTEV après intervention orthopédique des membres inférieurs
- Traitement de la TVP et EP et prévention de récurrence
- Prévention des AVC et EP en cas de FA non-valvulaire
- Prévention des AVC et EP en cas de flutter auriculaire
- Prévention des événements athérombotiques graves chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une artériopathie périphérique
- Ischémie aiguë des membres inférieurs récidivantes (AOMI)
- Non précisé

Confidential

AHEMO
Page 1

Donnees demographiques - cancer

Record ID

Numéro de séjour

Cancer

Yes
 No

Cancer - nombre

Cancer - code cim

C67
 C61
 C34
 C77
 C78
 C79
 autres

Cancer - libellés

Confidential

AHEMO
Page 1

Donnees demographiques - antecedents hemorragiques

Record ID

Numéro de séjour

Antécédent hémorragique - présence

Yes
 No

Antécédents hémorragiques - Type

Antécédents hémorragiques - date

Confidential

AHEMO
Page 1

Donnees demographiques - comediations a interaction

Record ID

Numéro de séjour

Comédication à interaction - présence

- oui
 non
 non précisé

Nom du médicament (dci ou commercial)

Dose

(en mg)

Posologie

(x/j)

Interactions PK

- inhibiteur 3A4
 inducteur 3A4
 inhibiteur P-GP
 inducteur P-GP
 inhibiteur 3A4 et P-GP
 inducteur 3A4 et P-GP
 aucune interaction PK

Interaction PD

- AINS
 Antiplaquettaires
 SSRI, SNRI
 Autres
 Aucune interaction PD

Confidential

AHEMO
Page 1

Hémorragies et prises en charge

Record ID

Numéro de séjour

Date de prise en charge de l'hémorragie

Motif de consultation

Site/type d'hémorragie - code cim

- T81.0
- S06.6 (sous-arachnoïdienne traumatique)
- S06.5 (sous-durale traumatique)
- S06.4 (épidurale)
- R04.8
- K92.2 (GI non précisé)
- K55.32 (GI bas)
- K28.0 (GI haut et bas)
- K27.4 (GI non précisé)
- K27.0
- K26.9
- K26.7 (GI haut)
- K26.4 (GI haut)
- K26.0 (GI haut)
- K25.9 (GI haut)
- K25.4 (GI haut)
- K25.3 (GI haut)
- K25.2
- K25.0 (GI haut)
- I62.1
- I62.02 (sous durale)
- I62.01 (sous-durale)
- I62.00 (sous-durale)
- I61.8
- I61.6
- I61.5 (intracérébrale intraventriculaire)
- I61.4 (intracérébrale intra cérébelleuse)
- I61.3 (intracérébrale du tronc cérébral)
- I61.2
- I61.1 (corticale)
- I61.0 (sous-corticale)
- I60.9 (sous-arachnoïdienne)
- I60.8
- I60.6 (sous-arachnoïdienne)
- I60.1
- G97.82 (rachidienne épidurale)
- G95.10
- non précisé
- autre

Site/type d'hémorragie - libellés "autre"

Site/type d'hémorragie - libellés

Confidential

Page 2

Site/type d'hémorragie	<input type="checkbox"/> intracérébrale et/ou intraventriculaire <input type="checkbox"/> sous-durale <input type="checkbox"/> (péri)médullaire <input type="checkbox"/> intraoculaire <input type="checkbox"/> GI haute <input type="checkbox"/> GI basse <input type="checkbox"/> génito-urinaire <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> rétro péritonéale <input type="checkbox"/> musculaire <input type="checkbox"/> autre <input type="checkbox"/> GI non précisé <input type="checkbox"/> sous-arachnoïdienne
------------------------	---

Si autre, description _____

Origine traumatique du saignement	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
-----------------------------------	---

Sévérité de l'hémorragie (ISTH) - Fatale	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
--	---

Sévérité de l'hémorragie (ISTH) - site critique	<input type="checkbox"/> intracrânienne <input type="checkbox"/> intra-spinale <input type="checkbox"/> intraoculaire <input type="checkbox"/> retro-péritonéale <input type="checkbox"/> intra-articulaire <input type="checkbox"/> péricardique <input type="checkbox"/> intramusculaire avec un syndrome de compartiment <input type="checkbox"/> site non critique
---	---

Sévérité de l'hémorragie (ISTH) - hémoglobine	<input type="checkbox"/> chute Hb : ≥ 20 g/L <input type="checkbox"/> transfusion (1 à 2) CE ou sang complet <input type="checkbox"/> aucun des deux <input type="checkbox"/> non précisé
---	---

Sévérité de l'hémorragie (ISTH) - hémorragie majeure	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
--	---

Sévérité de l'hémorragie - Présence d'un PTM	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
--	---

Date du ptm _____

Sévérité de l'hémorragie - Score de Glasgow _____

Activité anti-rivaroxaban - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
--------------------------------------	---

Activité anti-rivaroxaban - valeur _____
(en ng/mL)

Confidential

Page 3

Activité anti-rivaroxaban - appréciation	<input type="radio"/> < 100 ng/mL (faible) <input type="radio"/> 100-200 ng/mL (moyenne) <input type="radio"/> >200 ng/mL (haute)
Activité anti-rivaroxaban - date	_____
Activité anti-apixaban - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Activité anti-apixaban - valeur	_____ (en ng/mL)
Activité anti-apixaban - appréciation	<input type="radio"/> < 100 ng/mL (faible) <input type="radio"/> 100-200 ng/mL (moyenne) <input type="radio"/> >200 ng/mL (haute)
Activité anti-apixaban - date	_____
Activité anti-edoxaban - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Activité anti-edoxaban - valeur	_____ (en ng/mL)
Activité anti-edoxaban - appréciation	<input type="radio"/> < 100 ng/mL (faible) <input type="radio"/> 100-200 ng/mL (moyenne) <input type="radio"/> >200 ng/mL (haute)
Activité anti-edoxaban - date	_____
Activité anti-dabigatran - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Activité anti-dabigatran - valeur	_____ (en ng/mL)
Activité anti-dabigatran - date	_____
Autres laboratoires - TP - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - TP - valeur	_____ (en %)
Autres laboratoires - TP - date	_____

Confidential

Page 4

Autres laboratoires - TP - appréciation	<input type="radio"/> < 80 % (basse) <input type="radio"/> 80-120 % (norme) <input type="radio"/> >120 (haute)
Autres laboratoires - aPTT - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - aPTT - valeur	_____ (en secondes)
Autres laboratoires - aPTT - date	_____
Autres laboratoires - aPTT - appréciation	<input type="radio"/> < 26 secondes (basse) <input type="radio"/> 26-37 secondes (norme) <input type="radio"/> >26 secondes (haute) <input type="radio"/> >37 secondes (haute)
Autres laboratoires - TT - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - TT - valeur	_____ (en secondes)
Autres laboratoires - TT - date	_____
Autres laboratoires - TT - appréciation	<input type="radio"/> < 14 secondes (faible) <input type="radio"/> 14-19 secondes (moyenne) <input type="radio"/> >19 secondes (haute)
Autres laboratoires - fibrinogène - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - fibrinogène - valeur	_____ (en g/L)
Autres laboratoires - fibrinogène - date	_____
Autres laboratoires - fibrinogène - appréciation	<input type="radio"/> < 1.5 g/L <input type="radio"/> 1.5-(
Autres laboratoires - Hémoglobine - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - Hémoglobine - valeur	_____ (en g/L)
Autres laboratoires - Hémoglobine - date	_____

Confidential

Page 5

Autres laboratoires - Hémoglobine - appréciation	<input type="radio"/> < 70 g/L (basse) <input type="radio"/> 70-(
Autres laboratoires - thrombocytes - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - thrombocytes - valeur	_____
	(en G/L)
Autres laboratoires - thrombocytes - date	_____
Autres laboratoires - thrombocytes - appréciation	<input type="radio"/> < 50k/μL (basse) <input type="radio"/> 50-(
Autres laboratoires - créatinine sérique - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - créatinine sérique - valeur	_____
	(en μmol/L)
Autres laboratoires - créatinine sérique - date et heure	_____
Autres laboratoires - eGFR - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - eGFR - valeur	_____
	(en mL/min)
Autres laboratoires - eGFR - date	_____
Autres laboratoires - eGFR - appréciation	<input type="radio"/> stade 1 (>90 mL/min) <input type="radio"/> stade 2 (60-89 mL/min) <input type="radio"/> stade 3 (30-59 mL/min) <input type="radio"/> stade 4 (15-29 mL/min) <input type="radio"/> stade 5 (< 15 ml/min)
Autres laboratoires - ALAT - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Autres laboratoires - ALAT - valeur	_____
	(U/L)
Autres laboratoires - ALAT - date	_____
Autres laboratoires - ALAT - appréciation femme	<input type="radio"/> ≤ 36 U/L <input type="radio"/> > 36-180 U/L <input type="radio"/> >180-360 U/L <input type="radio"/> >360 U/L

Confidential

Page 6

Autres laboratoires - ALAT - appréciation homme	<input type="radio"/> ≤ 60 U/L <input type="radio"/> $> 60-300$ U/L <input type="radio"/> $>300-600$ U/L <input type="radio"/> >600 U/L
---	---

Autres laboratoires - bilirubine - présence	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
---	---

Autres laboratoires - bilirubine - valeur	_____
	(en mg/L)

Autres laboratoires - bilirubine - date	_____
---	-------

Autres laboratoires - bilirubine - appréciation	<input type="radio"/> ≤ 21 $\mu\text{mol/L}$ <input type="radio"/> $> 21-42$ $\mu\text{mol/L}$ <input type="radio"/> $> 42-63$ $\mu\text{mol/L}$ <input type="radio"/> > 63 $\mu\text{mol/L}$
---	---

Confidential

AHEMO
Page 1

Hemorragie et prise en charge - mesures epuration

Record ID

Numéro de séjour

Plasmaphérèse - effectuée

Yes
 No

Nombre de séances

Dates

Hémodialyse - effectuée

Yes
 No

Nombre de séances

Dates

Numéro de séjour lors dialyse

Confidential

AHEMO
Page 1

Produits administrés - procoagulants et antidote

Record ID	_____
Numéro de séjour	_____
Produit procoagulant	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Nom du produit	_____
DCI	_____
Code ATC	_____
Dose	_____
Unité de la dose	_____
Date de début d'administration	_____
Date de fin d'administration	_____
Administration aux urgences	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

Confidential

AHEMO
Page 1

Produits administrés - procoagulants et antidotes presence

Record ID

Numéro de séjour

Acide tranexamique

Yes
 No

Quantité totale acide tranexamique

_____ (en g)

Complexe prothrombinique

Yes
 No

Quantité totale complexe prothrombinique

_____ (en UI)

Feiba (FVIII)

Yes
 No

Quantité totale Feiba (FVIII)

_____ (en UI)

Facteur VII

Yes
 No

Quantité totale facteur VII

Desmopressin

Yes
 No

Quantité totale desmopressin

_____ (en µg)

Fibrinogène

Yes
 No

Quantité totale fibrinogène

_____ (en g)

Facteur VIII

Yes
 No

Confidential

Page 2

Quantité totale facteur VIII

_____ (en UI)

Willebrand

Yes
 No

Quantité totale willebrand

_____ (en UI)

Facteur VIII + Willebrand (Haemate, Wilate)

Yes
 No

Quantité totale facteur VIII + willebrand

_____ (en UI)

Idarucizumab

Yes
 No

Quantité totale idarucizumab

_____ (en g)

Charbon actif

Yes
 No

Quantité totale charbon actif

_____ (en g)

Phytoménadione

Yes
 No

Quantité totale phytoménadione

_____ (en mg)

Facteur XIII

Yes
 No

Quantité totale facteur XIII

_____ (en UI)

Confidential

AHEMO
Page 1

Produits administrés - produits sanguins labiles presence

Record ID

Numéro de séjour

Culot érythrocytaire

Yes
 No

Quantité totale en unité de culot érythrocytaire

Plasma frais congelé

Yes
 No

Quantité totale en unité de PFC

Concentré plaquettaire

Yes
 No

Quantité total en concentré plaquettaire

Confidential

AHEMO
Page 1

Produits administrés - remplissage lors PTM

Record ID	_____
Numéro de séjour	_____
Date PTM	_____
Produit administré	_____
Code ATC	_____
Quantité	_____

Confidential

AHEMO
Page 1

Devenir des patients

Record ID	_____
Numéro de séjour	_____
Séjour post urgences	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
durée d'hospitalisation	_____
Service - médecine intensive adulte	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Nombre de jours dans le service - médecine intensive adulte	_____
Service - urgences	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Nombre de jours dans le service - urgences	_____
Destination du patient après hospitalisation	<input type="radio"/> Retour à domicile <input type="radio"/> Transfert vers un autre hôpital (lit A ou B) <input type="radio"/> Transfert vers un autre établissement (lit C ou EMS) <input type="radio"/> Décès
Maintien de l'ACOD - statut	<input type="radio"/> continué à la même posologie <input type="radio"/> continué à une posologie adaptée <input type="radio"/> arrêté <input type="radio"/> mis en suspens <input type="radio"/> switch avec autre ACOD <input type="radio"/> switch avec un AVK <input type="radio"/> switch avec héparine <input type="radio"/> switch avec fondaparinux <input type="radio"/> à réinstaurer <input type="radio"/> à réévaluer <input type="radio"/> patient.e décédé.e <input type="radio"/> non précisé
Maintien de l'ACOD - nouvelle posologie ACOD	_____
Maintien de l'ACOD - nouvel ACOD	_____
Maintien de l'ACOD - posologie nouvel ACOD	_____

Confidential

AHEMO
Page 1

Evenements thromboemboliques

Record ID

Numéro de séjour

Événement thromboembolique - survenue lors
hospitalisation

- Yes
 No

Événement thromboembolique - type

- AVC ischémique
 Infarctus
 Embolie pulmonaire
 TVP
 Autre thrombose
 Aucun événement

AVC ischémique - date

AVC ischémique - code cim

AVC ischémique - libellé

Infarctus du myocarde - date

Infarctus du myocarde - code cim

Infarctus du myocarde - libellé

Embolie pulmonaire (EP) - date

Embolie pulmonaire (EP) - code cim

Embolie pulmonaire (EP) - libellé

Thrombose veineuse profonde (TVP) - date

Thrombose veineuse profonde (TVP) - code cim

Thrombose veineuse profonde (TVP) - libellé

Confidential

Page 2

Autres évènements thromboemboliques artériels -
date

Autres évènements thromboemboliques artériels -
code cim

Autres évènements thromboemboliques artériels -
libellé

Présence covid

Yes
 No

Confidential

AHEMO
Page 1

Intervention effectuee vf

Record ID

Numéro de séjour

Intervention effectuée

- Yes
 No

Type d'intervention

- chirurgie
 endoscopie + hémostase
 radiologie interventionnelle
 autres

Date de l'intervention

Libellé de l'intervention

Annexe 15 : Mots-clés utilisés lors de la recherche des produits administrés

DCI	Noms commerciaux	Codes ATC
Produits procoagulants		
Acide tranexamique	Cyklokapron [®] , Tranex [®] , Tranexam [®] , Exacyl [®]	B02AA02
PCC, complexe prothrombinique, CCP	Beriplex [®] , Octaplex [®] , Prothromplex [®]	B02BD01
aPCC, concentré de complexes prothrombiniques activés	Feiba [®]	B02BD03
Concentré de facteur VII recombinant activé, rFVIIa	Novoseven [®]	B02BD08
Desmopressine	Minirin [®] , Octosim [®] , DDAVP [®]	H01BA02
Fibrinogène	Haemocomplettan [®] , Fibryga [®]	B02BB01
Facteur VIII	Haemoctin [®] , Beriate [®]	B02BD02
Facteur von Willebrand	Wilate [®] , Immunate [®] , Octanate [®] , Haemate [®] , Voncento [®]	B02BD06
Antidotes		
Idarucizumab	Praxbind [®]	V03AB37
Charbon actif	Carbovit [®]	A07BA01
Produits sanguins labiles		
Culot érythrocytaire, CE, CGR,	-	-
Concentré plaquettaire, CP	-	-
Plasma frais congelé, PFC	-	-

Basé sur (1)

Annexe 16 : Mots-clés utilisés lors de la recherche des comédications à interaction avec l'ACOD

Produits à interaction PD	Noms commerciaux
AAS, aspirine, acide acétylsalicylique	Alcacyl, Alka-Seltzer, Aspegic, Aspirine cardio, Aspirin, Aspro, ASS cardio, Cardiax, Cardioral, duoplavin, dolopirin-N, ASA-TABS, KARDEGIC, AGGRENEX
Clopidogrel	duoplavin, plavix, clopidrax
Prasugrel	Efient, Kengrexal
Ticagrelor	Brilique, Kengrexal
Tirofiban	Aggrastat
Eptifibatide	Integrilin
Ginkgo	ARUNA, gincosan, rezirkane, symfona, symfonel, tebofortin, tebokan, vogel, fortevital
Diclofénac	Arthrotec, Dicloabak, Ecofénac, Effigel, Voltaren (dolo), Flector, Inflamac, Olfen, Tonopan, Grofenac, Inflamac
Etodolac	Lodine, Iodine retard
kétorolac	Tora-dol, acular, ketovision
Acide méfénamique	Mefenacide, Ponstan, Spiralgine
Dexibuprofène	Seractil
Dexketoprofène	Ketesse
Flurbiprofène	Strepsils dolo, Angisil-X dolo, Flurbiangin, Neo-angin, Froben
Ibuprofène	Alges-X Forte, Alges-X L, Algifor, Brufen, Dismenol, Dolo spedifen, dolocyl, Ibufelan, Ibu, Irfen, Nurofen, Optifen, Saridon, Spedifen, Treupel, Ibufen, IB-U-RON, Neoprofen, Pretufen
Naproxène	Vimovo, Proxen, Aleve, Apranax
Métamizole sodique	Minalgin, Minalgine, Metamizol, Novalgin, Novaminsulfon
Célécoxib	Celecoxib, Celebrex
Etoricoxib	Arcoxia
Nimésulide	Aulin, Nisulid
Piroxicam	Felden
Ténoxica	Tilcotil
Carbasalate calcique	Alcacyl, Kaex dolo, Alca-C
Sulfasalazine	Salazopyrin
Citalopram	Seropram,
Escitalopram	Cipralax, Escitax
Fluoxétine	Fluoxetin, fluctine
Fluvoxamine	Floxyfral
Paroxétine	Deroxat, Paronex, Paroxetin
Sertraline	Sertragen, Sertralin, Zoloft
Duloxétine	Cymbalta, Duloxetin
Venlafaxine	Efexor, Venlafaxin, Venlax
Iloprost	Ilomedin, Ventavis
Sélexipag	Upravi
Tréprostinil	Treprostinil, remodulin

Dasatinib	Sprycel
Déférasirox	Deferasirox, Jadenu,
Sugammadex	Bridion
Tibolone	Livial, Tibolon

Basé sur (1,67)

Inhibiteurs 3A4	Noms commerciaux	Inducteurs 3A4	Noms commerciaux
Acide fusidique (systémique)	Fucidin, Fucicort, Fusicutan, Fucithalmic	Rifampicine	Rimactan, Rifampicin, Rifater, Rifinah, Eremfat, Rifadin, Rifoldin, Rimactazid, Rimstar
Clarithromycine	Clarithromycin, Klacid, Klaciped	Carbamazépine	Tegretol, Timonil
Erythromycine	Abbotcin, Ery, Erythrocin	Enzalutamide	Xtandi
Azithromycine	Azithromycin, Zithromax	Métamizole	Minalgin, Minalgine, Metamizol, Novalgin, Novaminsulfon
Itraconazole	Itraconazol, Itrazol, Sporanox	Millepertuis	Antidepressioonstee SPT, Arkocaps, Deprivita, Hyperimed, hyperiplant, Jarsin, Rebalance, Remotiv, Sidroga millepertuis, Solevita, VOGEL Hyperiforce
Kétoconazole (topique)	-	Phénobarbital	Phenobarbital, Aphenlybarbite, Luminal
Posaconazole	Noxafil, Posaconazol	Phénytoïne	Epanutin, Phenhydan, Phenytoin
Voriconazole	Vfend, Voriconazol	Primidone	Primidon
Fluconazole	Diflucan, Flucazol, Flucoderm	Nevirapine	Viramune, Nevirapin
Miconazole	Daktarin	Vinblastine	Velbe
Ritonavir	Norvir	Doxorubicine	Adriblastin
Lopinavir	Kaletra		
Tipranavir	Aptivus		
Atazanavir	Reyataz		
Darunavir	Prezista, Symtuza, VIH-PEP SET		
Vérapamil	Isoptin, Tarka		
Cobicistat	Genvoya, Symtuza, Tybost		
Imatinib	Glivec, Imatinib		
Sorafénib	Nexavar		

Amiodarone	Amiodar, Amiodaron, Cordarone		
Dronédarone	Multaq		
Diltiazem	Dilzem, Altiazem		
Ciclosporine	Sandimmun neoral		
Abiratérone	Abirateron, Zytiga		
Tacrolimus	Envarsus, Advagraf, Crilomus, Modigraf, Prograf		

Basé sur (68,69)

Inhibiteurs P-GP	Noms commerciaux
carvédilol	Dilatrend
Fluoxétine	Fluctine, Fluoxetin
ledipasvir	Harvoni
nilotinib	Tasigna
erlotinib	Tarceva
Paroxetine	Paroxetin, Paronex, Deroxat
Propafenone	Rytmonorm, Propafenon
Sertraline	Sertragen, sertralin, Zoloft

Basé sur (68,69)

Annexe 17 : Description des « autres » cancers des groupes hémorragies majeures et non-majeures

Hémorragie majeure :

- Mélanome malin du tronc
- Tumeur maligne : Seins, sans précision
- Méningiome frontal gauche
- Lymphome folliculaire grade I-II, stade IV A

Hémorragie non-majeure :

- Tumeur maligne : cœur
- Carcinome hépatocellulaire
- Lymphome diffus à grandes cellules B

Annexe 18 : Normes des valeurs de laboratoire

Valeurs de laboratoire	Normes
TP	80-120%
aPTT	26-37 secondes
TT	14-19 secondes
Fibrinogène	2.0-4.0 g/L
Hémoglobine	133-177 g/L
Thrombocytes	150-350 G/L

Basé sur les normes SOARIAN

Annexe 19 : Evaluation de la concentration de l'ACOD selon le délai théorique depuis la dernière prise de l'anticoagulation et le prélèvement sanguin chez le groupe hémorragie majeure

ACOD	Posologie	Insuffisance rénale	Concentration de l'ACOD	Délai prise théorique-prélèvement sanguin [h]	TP	aPTT	Hb	Traitement reçu lors prise en charge
apixaban	2.5mg 2x/j	4	>500	5	100	36	93	Konakion 10mg, Octaplex 15000 UI
	2.5mg 2x/j	3	191	12	60	33	106	-
	2.5mg 2x/j	4	18	47	100	23	79	-
	5mg 2x/j	3	363	8	80	28	116	15x Cyklokapron 1g
	5mg 2x/j	3	108	22.5	49	33	53	3x Konakion 10mg, Octaplex 1500 UI, 4 CE
	5mg 2x/j	4	40	46	80	35	48	4 CE
rivaroxaban	20mg 1x/j	2	172	19	60	38	113	2 CE
	20mg 1x/j	2	91	21	55	39	131	Octaplex 1750 UI
apixaban	5mg 2x/j	4	>500	11	65	27	83	3 CE
	2.5mg 2x/j	3	99	2	75	42	73	2 CE
	5mg 2x/j	4	408	3	23	52	43	Octaplex 5000 UI, 5 CE, 2 PFC
	5mg 2x/j	3	67	10	90	27	128	Octaplex 3500 UI
	Non précisée	2	51	-	100	25	140	-
rivaroxaban	20mg 1x/j	3	533	3	55	43	128	-
	Non précisée	2	461	-	80	30	163	Octaplex 2500 UI

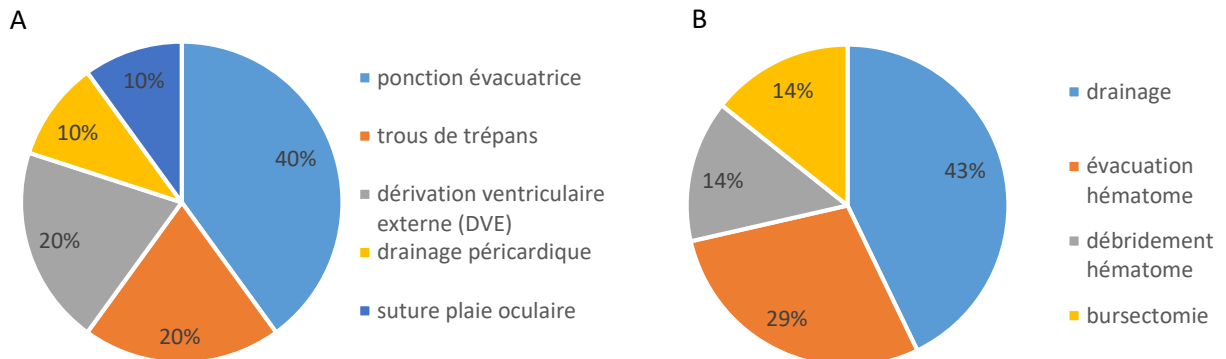
Rouge = accumulation du xaban ; orange = suspicion d'accumulation ; vert = taux normal ; aucune couleur = appréciation impossible dû au délai inconnu ou correspondant au Tmax

Annexe 20 : Evaluation de la concentration de l'ACOD selon le délai théorique depuis la dernière prise de l'anticoagulation et le prélèvement sanguin chez le groupe hémorragie non-majeure

ACOD	Posologie	Insuffisance rénale	Concentration de l'ACOD	Délai prise théorique-prélèvement sanguin [h]	TT	TP	aPTT	Hb	Traitement reçu lors prise en charge
rivaroxaban	15mg 1x/j	3	>600	6	-	60	43	107	Konaktion 10mg
dabigatran	110mg 2x/j	3	268	17	>120	50	60	92	-
apixaban	5mg 2x/j	2	259	5	16	70	44	92	-
	2.5mg 2x/j	2	102	4	24	65	31	98	-
	2.5mg 2x/j	1	82	6	-	120	34	141	-
	2.5mg 2x/j	3	99	11	17	55	25	126	2x Konaktion 10mg, Octaplex 1500 UI
	5mg 2x/j	3	364	1	-	75	40	119	-
	5mg 2x/j	3	324	2	18	65	31	90	-
	5mg 2x/j	2	107	6	22	70	38	93	-
	5mg 2x/j	2	44	22	18	85	31	128	Acide tranexamique 0.8g, Beriplex 2000 UI
	5mg 2x/j	2	32	48.5	-	75	34	91	-
rivaroxaban	15mg 1x/j	2	<20	3	-	60	36	124	-

Rouge = accumulation du xaban ; orange = suspicion d'accumulation ; vert = taux normal

Annexe 21 : Description des diverses chirurgies effectuées lors de la prise en charge des patients admis pour hémorragie majeure (A) et non-majeure (B)



Parmi les 27% de chirurgie effectuée lors de la prise en charge des patients souffrant d'hémorragie majeure, la ponction évacuatrice est la chirurgie la plus fréquemment pratiquée à 40%. À noter qu'il s'agit de 4 ponctions effectuées chez deux patients au niveau du genou (n=3) et de l'épaule (n=1). De plus, parmi les 21% (n=7) de chirurgie effectuée chez les patients admis pour hémorragie non-majeure, les drainages sont l'acte majoritairement pratiqué à 43% (n=3). Il s'agit de deux drainages thoraciques et d'un drainage d'un genou tuméfié avec cicatrice récente.