

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

Thèse N°40

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN MEDECINE GENERALE**

par

Marie San Miguel

née le 11 janvier 1979 à Pau (64)

Présentée et soutenue publiquement le 25 novembre

**ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES
SOUS ANTIVITAMINE K :**

ETUDE DE PRATIQUE AUX URGENCES DE NANTES

Président du jury et Directeur de thèse :

M. le Professeur Philippe Le Conte

Membres du jury : Mr le Professeur D. Villers

Mr le Professeur G. Potel

Mlle le Docteur L. Jalin

Mme le Docteur N. Chatel-Josse

Table des matières

I. INTRODUCTION	3
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
<u>A. PROBLEMATIQUE</u> :	<u>9</u>
<u>B. RECOMMANDATIONS DE L'HAS</u> :	<u>12</u>
1. SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE :	10
1.1 Mesures thérapeutiques si l'INR cible est 2,5:	13
1.2 Mesures thérapeutiques si l'INR cible est 3,5:	13
2. HEMORRAGIES SPONTANÉES OU TRAUMATIQUES :	12
2.1 Critères de gravité d'une hémorragie sous AVK:	14
2.2 Conduite à tenir devant une hémorragie non grave:	14
2.3 Conduite à tenir devant une hémorragie grave :	15
a. Moyens médicamenteux disponibles:	15
b. Modalités thérapeutiques recommandées:	15
2.4 Conduite à tenir devant un patient victime de traumatisme:	16
<u>C. AVK et PPSB</u> :	18
1. PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION:	18
2. AVK :	20
2.1 Risque hémorragique:	20
a. Risque hémorragique et décoagulation:	20
b. Risque hémorragique et âge:	21
c. Risque hémorragique et comorbidités:	22
d. Risque hémorragique et durée de traitement:	23
e. Risque hémorragique et variations de l'INR:	23
f. Risque hémorragique et facteurs génétiques:	23
g. Risque hémorragique et interactions médicamenteuses:	23
2.2 Contre-indications:	26
a. Contre-indications absolues:	26
b. Contre-indications relatives:	26

3. OCTAPLEX :	27
3.1 Composition:	27
3.2 Propriétés pharmacologiques:	27
a. Propriétés pharmacodynamiques:	27
b. Propriétés pharmacocinétiques:	28
3.3 Données cliniques:	28
a. Indications thérapeutiques:	28
b. Posologie et mode d'administration:	28
c. Contre-indications:	29
d. Effets indésirables:	29
e. Surdosage:	30
4. VITAMINE K:	30
4.1 Propriétés pharmacologiques:	30
a. Propriétés pharmacodynamiques:	30
b. Propriétés pharmacocinétiques:	31
4.2 Données cliniques:	31
a. Indications thérapeutiques:	31
b. Posologie et mode d'administration:	31
c. Contre-indications:	32
d. Effets indésirables:	32
e. Surdosage:	33
III. MATERIEL ET METHODE.....	34
<u>A. MATERIEL :</u>	35
<u>B. METHODE :</u>	35
IV. RESULTATS.....	37
<u>A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ET FACTEURS DE RISQUES:</u>	38
<u>B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS:</u>	41
<u>C. CARACTERISATION DE L'EVENEMENT:</u>	42
<u>D. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EFFECTUEE:</u>	44
<u>E. DELAIS DE PRISE EN CHARGE:</u>	45
<u>F. COMPARAISON AVEC LES RECOMMANDATIONS:</u>	46
V. DISCUSSION.....	47
VI. CONCLUSION.....	54
VII. BIBLIOGRAPHIE	57
VIII. ANNEXES	63

Table des illustrations

Tableau 1 : Index de Landefel	p11
Figure 2 : Prise en charge des surdosages en AVK selon les recommandations de l'HAS.....	p17
Figure 3 : Schéma de la coagulation	p19
Graphique 4 : Facteurs de risque de complication hémorragique sous AVK	p39
Graphique 5 : Indications d'une anticoagulation au long cours	p40
Graphique 6 : Motifs d'admission aux urgences	p41
Graphique 7 : Diagnostics établis aux urgences	p42
Graphique 8 : Causes de décès	p43
Graphique 9 : Taux de respect des recommandations de l'HAS	p46

I. Introduction

Les anti-vitamines K (AVK) représentent le seul traitement anticoagulant oral disponible à l'heure actuelle et leur utilisation est fréquente puisque 1% de la population française prend un traitement par anti-vitamine K, soit 600 000 personnes [1]. L'âge moyen des patients est de 68 ans. Les traitements sont initiés généralement par des spécialistes, dans 90% des cas, et suivis par des médecins généralistes, dans 95% des cas. Les principales indications d'une anticoagulation au long cours sont la fibrillation auriculaire (58%), le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention de leurs récives (16%), le traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention de sa récive (9%), les valves mécaniques (8%), et les valvulopathies mitrales principalement (2%) [2]. Une anticoagulation au long cours est indiquée chez les patients ayant une valvulopathie mitrale rhumatismale avec une arythmie par fibrillation auriculaire, un antécédent d'embolie systémique, ou en rythme sinusal si il existe une dilatation de l'oreillette gauche (diamètre supérieur à 5,5 centimètres). En ce qui concerne les valvulopathies aortiques, seule la présence d'un athérome aortique mobile ou de plaques aortiques de plus de 4 millimètres lors de la mesure par échographie transoesophagienne constitue une indication d'anticoagulation au long cours [3].

Cependant, ces traitements sont responsables de complications hémorragiques à l'origine d'environ 17 000 hospitalisations par an [4]. Il s'agit de la première cause d'hospitalisation iatrogène en France. On dénombre 1,2 à 5,5% d'hémorragies graves et 0,25% d'hémorragies fatales par an, soit près de 5000 décès par an dans les suites d'accidents hémorragiques des AVK [5], ce qui représente 0,6% de la population traitée.

Les accidents hémorragiques sous traitement par AVK représentent un problème de santé publique croissant du fait du vieillissement de la population. Leur incidence et leur gravité restent cependant très mal connues, en particulier les cas d'hémorragies graves admis aux urgences. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans l'approche diagnostique d'un surdosage aux AVK tels que la présence ou non d'un saignement, son caractère mineur ou majeur, le contexte médico-chirurgical et social, les circonstances de survenue. Sur le plan thérapeutique, plusieurs options sont envisageables, allant d'une simple abstention thérapeutique avec surveillance clinico-biologique, à une chirurgie en urgence, en passant par l'administration de vitamine K et/ou de PPSB. Ces modalités thérapeutiques peuvent être associées, ce qui complexifie la prise en charge. Bien que celle-ci soit codifiée et fasse l'objet de recommandations précises émises par la Haute Autorité de Santé en avril 2008, une grande

variabilité des pratiques est constatée [3]. Une mauvaise connaissance et/ou application de ces recommandations expose à un risque d'erreur, d'abstention ou de retard thérapeutique responsables d'une mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital.

L'objet de ce travail est d'évaluer la prise en charge, dans les services des urgences de Nantes, de cette complication iatrogène, fréquente et potentiellement grave, pour laquelle il existe des recommandations récentes. Il cherche à appréhender les caractéristiques des patients présentant des accidents hémorragiques sous AVK (âge, sexe, comorbidités), et les modalités de la prise en charge aux urgences de Nantes depuis les recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en avril 2008.

II. Revue de la littérature

A . PROBLEMATIQUE:

Les AVK sont largement utilisés en France avec 1% de la population française traitée [1]. Une surveillance rapprochée par l'Index Normalized Ratio (INR) est nécessaire pour limiter le risque hémorragique. Le premier contrôle s'effectue 24 à 72 heures après la première prise d'anti-vitamine K puis tous les 2 à 4 jours jusqu'à obtention de 2 INR consécutifs dans les objectifs (entre 2 et 3 sauf pour valvulopathies et valves mécaniques entre 3 et 4,5), alors un espacement progressif est possible jusqu'à un intervalle maximal d'un mois [6].

Malgré cette surveillance on note la survenue de complications hémorragiques. D'après une enquête réalisée en 1998 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, sur un échantillon représentatif de services de médecine et de spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques des anti-vitamines K viennent au premier rang des accidents iatrogènes, avec 17 300 hospitalisations par an [4]. Les anti-vitamines K, sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France [7]. Cela représente 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux [8]. Ces complications iatrogènes sont potentiellement graves avec 5 000 décès par an, soit 0,6% de la population sous anti-vitamine K présentant une hémorragie fatale, 8% des hospitalisations en neurochirurgie pour des hémorragies du système nerveux central [7]. L'hémorragie intra-cérébrale sous AVK est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité supérieur à 50%.

La prise en charge de ces complications hémorragiques fait l'objet de recommandations professionnelles émises en avril 2008. Le traitement médicamenteux constitué par la vitamine K parfois associée aux PPSB (Prothrombine Proconvertine Stuart B), peut être complété par un geste d'hémostase (artériographie avec embolisation, chirurgie d'hémostase).

Cependant, une enquête de pratique française réalisée en 2002, révèle que sur 198 hémorragies graves aux urgences seules 30% des prises en charges sont considérées comme adaptées (vitamine K utilisée seule/surconsommation de PFC/posologie excessive de vitamine K/sous dosage en PPSB) [9]. Une enquête a été réalisée au Mans, entre janvier et novembre 2005, en vue de recommandations de bon usage. C'est une étude rétrospective portant sur 46 dossiers de patients ayant reçu des PPSB aux urgences. Elle montre que pour 26% des patients l'indication du PPSB est à rediscuter. Dans 67% des cas parce qu'il s'agit de saignements de gravité modérée (hématurie, épistaxis, hématomes) et dans 33% des cas car l'intervention chirurgicale est jugée trop tardive par rapport à l'administration de PPSB (délai

de plus de 6 heures). D'autre part il ressort de cette enquête que la posologie moyenne de PPSB prescrite ne semble pas influencée par la gravité de l'indication, ni l'INR initial et est de 20 à 22 UI/kg [10].

Il existe des outils permettant la prévention et une prise en charge adaptée des surdosages en AVK. En effet, des facteurs de risque d'une complication hémorragique ont été identifiés [11]: INR>4, durée de traitement < 3 mois ou > 3 ans, comorbidités (> 70 ans, insuffisance rénale et hépatique, HTA, diabète, antécédent d'Accident Vasculaire Cérébral ischémique), interactions médicamenteuses (principalement avec les antibiotiques, les antifongiques et l'amiodarone, AINS et anti-agrégant plaquettaire), la qualité de l'information ainsi que l'index de Landefeld. Ce dernier permet de déterminer un risque de saignement majeur à 3 et 12 mois en additionnant les facteurs de risque suivants : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'AVC, antécédent de saignement gastro-intestinal, comorbidités (anémie, insuffisance rénale ou hépatique, infarctus du myocarde). Chacun de ces items si il est présent est associé à un point. Le total des points (de 0 à 4) permet de déterminer un risque faible (0 point), moyen (1 à 2 points) ou élevé (3 à 4 points) corrélé à un risque estimé de saignement majeur à 3 et 12 mois [12]. (Tableau 1)

De plus il existe des recommandations professionnelles (HAS Avril 2008) pour la prise en charge des accidents hémorragiques.

Tableau 1 : Index de Landefeld

Risque de saignement majeur :	Risque faible (0 point)	Risque moyen (1 à 2 points)	Risque élevé (3 à 4 points)
➤ A 3 mois	2%	5%	23%
➤ A 12 mois	3%	12%	48%

B. RECOMMANDATIONS DE L'HAS :

Trois types de situations ont été retenus comme devant faire l'objet de recommandations en avril 2008 [13] :

- les surdosages asymptomatiques : c'est une situation fréquente (15 à 30 % des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de coagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique, suivant des modalités qui font l'objet des recommandations ;
- la survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage ;
- la prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif : le risque hémorragique varie suivant le type de procédure et le terrain. Le risque thrombotique est essentiellement fonction de l'indication du traitement anticoagulant par un AVK.

L'objectif principal de ces recommandations est de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, grâce à la diffusion de stratégies de prise en charge des situations à risque ou des accidents hémorragiques.

1. SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE :

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet. L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage de l'existence d'un risque hémorragique à court terme, et des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

Les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage en AVK sont en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.

1.1 Mesures thérapeutiques si l'INR cible est 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) :

- INR < 4 : pas de saut de prise
pas d'apport de vitamine K

- $4 \leq \text{INR} < 6$: saut d'une prise
pas d'apport de vitamine K

- $6 \leq \text{INR} < 10$: arrêt du traitement par AVK
1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)

- INR ≥ 10 : arrêt du traitement par AVK
5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte)

1.2 Mesures thérapeutiques si l'INR cible est 3,5 (fenêtres entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5) :

- $4 \leq \text{INR} < 6$: pas de saut de prise
pas d'apport de vitamine K

- $6 \leq \text{INR} < 10$: saut d'une prise
un avis spécialisé (par exemple un cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique).

- INR ≥ 10 : un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé
Dans tous les cas la cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie. Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

2. HEMORRAGIES SPONTANÉES OU TRAUMATIQUES :

La prise en charge médicale dépend de la gravité de l'hémorragie.

2.1 Critères de gravité d'une hémorragie sous AVK :

Présence d'au moins un des critères suivants :

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

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

2.2 Conduite à tenir devant une hémorragie non grave :

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si l'environnement médico-social du patient et le type d'hémorragie le permettent (par exemple: épistaxis rapidement contrôlable, etc.). La mesure de l'INR en urgence est recommandée. En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites pour les surdosages asymptomatiques sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise,

etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide. La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

2.3 Conduite à tenir devant une hémorragie grave :

a. Moyens médicamenteux disponibles:

La vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) ou Prothrombine Proconvertine Stuart B (PPSB) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les deux spécialités CCP ou PPSB commercialisées en France en avril 2008 sont le Kaskadil® et l'Octaplex®. Les posologies de PPSB sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un PPSB, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma frais congelé (PFC) dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK. Celui-ci ayant une efficacité et une rapidité d'action moindre [14].

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (eptacog alpha, disponible en avril 2008 sous le nom NovoSeven®) dans le but d'antagonisation des effets des AVK.

b. Modalités thérapeutiques recommandées :

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence, cependant la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 minutes), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée. La restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR <1,5) doit être réalisé dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

Il est recommandé :

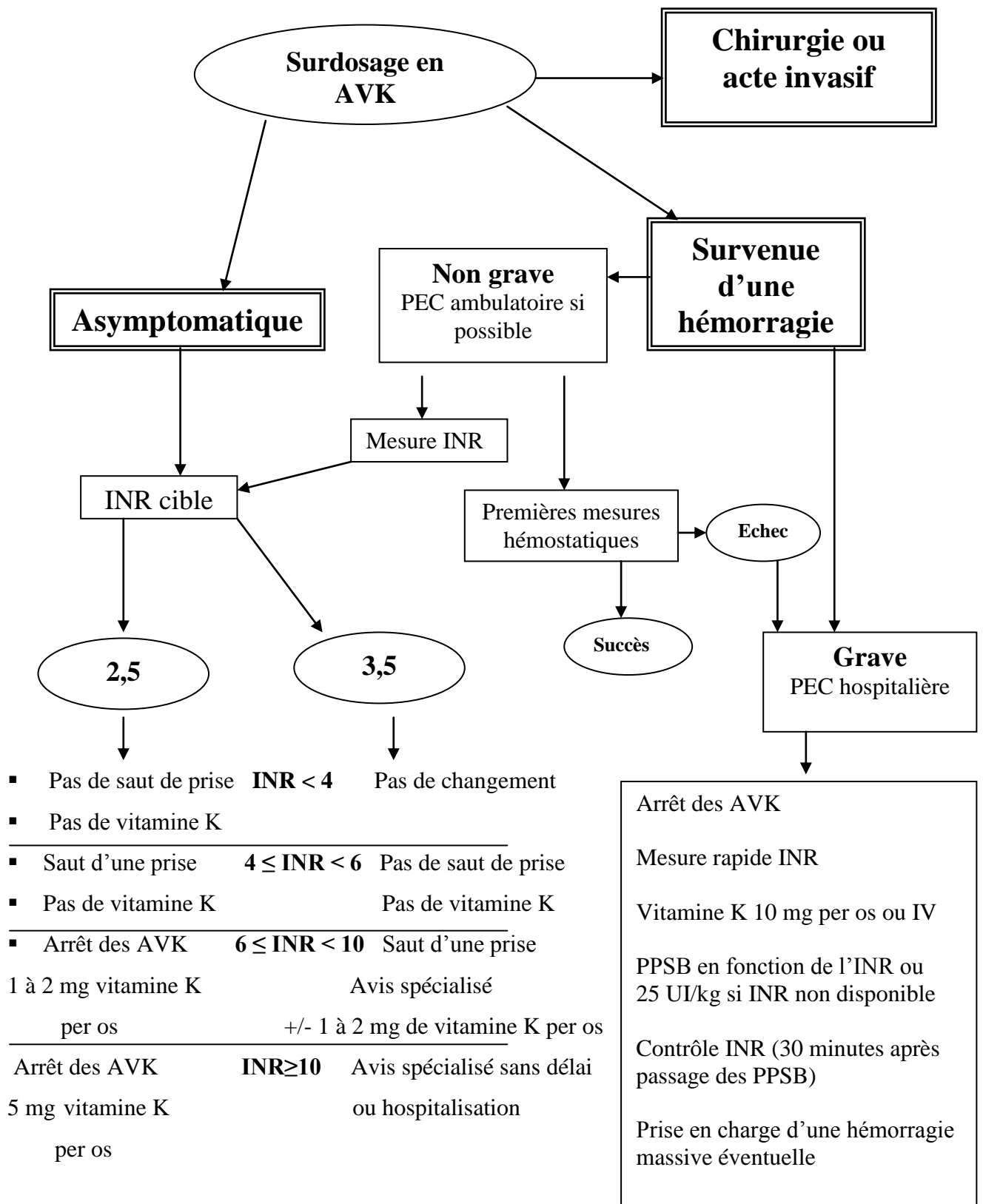
- D'arrêter l'AVK.
- D'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques : la posologie est fonction de l'INR. Si l'on prend l'exemple de l'Octaplex® la dose administrés sera de 35 UI/kg si l'INR initial est entre 2 et 3, de 40 UI/kg si il est entre 3 et 3,5, et de 50 UI/kg si il est supérieur à 3,5. Si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX sera administrée en première intention. La vitesse d'injection intraveineuse préconisée est de 4 ml/minute, mais l'administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction.
- D'administrer en urgence de la vitamine K, administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou per os quel que soit l'INR de départ.
- De réaliser des contrôles biologiques : la réalisation d'un INR trente minutes après l'administration du CCP est recommandée. Si l'INR reste supérieur à 1,5 réalisation d'une administration complémentaire de CCP adaptée à la valeur de l'INR. Un nouveau contrôle de l'INR 6 à 8 heures plus tard puis quotidiennement pendant la période critique est recommandé.
- D'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (transfusion de culots globulaires si besoin, correction d'une hypovolémie...).

2.4 Conduite à tenir devant un patient victime de traumatisme :

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et d'adopter la même conduite que celle définie pour les hémorragies spontanées, graves ou non graves, suivant la nature du traumatisme.

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées l'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures, la réalisation d'un scanner cérébral immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique ou dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas.

Figure 2 : Prise en charge des surdosages en AVK selon les recommandations de l’HAS



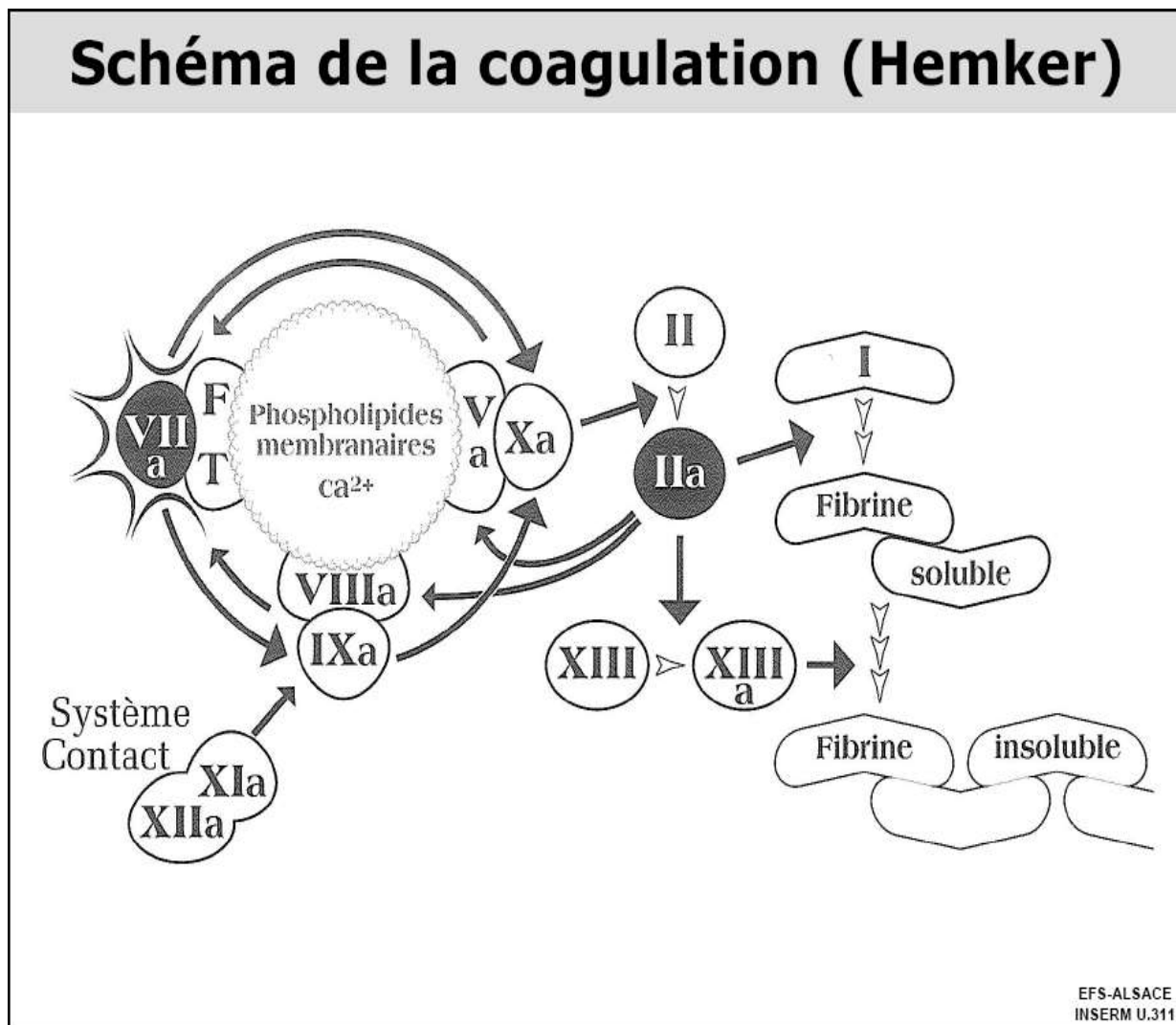
1.PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION :

L'hémostase est un phénomène physiologique permettant de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire. La lésion de l'endothélium vasculaire va en effet provoquer la formation d'un thrombus plaquettaire (hémostase primaire) et la formation d'un réseau de fibrine insoluble qui va consolider ce thrombus (coagulation plasmatique). La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs (zymogènes).

Il s'agit d'un phénomène localisé au site de la brèche vasculaire car cette cascade de réactions, malgré son auto-amplification, est limitée et régulée par différents systèmes d'inhibiteurs physiologiques. L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, un déséquilibre ayant pour conséquence un risque hémorragique (déficit en facteurs) ou thrombotique (excès de facteurs activés ou déficit en inhibiteurs). Les protéines de la coagulation sont synthétisées dans les hépatocytes puis excrétées dans la circulation sanguine, à l'exception du facteur tissulaire produit par l'endothélium vasculaire [15, 16].

Parmi les protéines plasmatiques de la coagulation, certaines n'acquièrent leur activité fonctionnelle qu'en présence de vitamine K. La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (vitamine K1) en particuliers les légumes verts ou synthétisée par la flore intestinale (vitamine K2). Etant liposoluble son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire et se fait au niveau de l'intestin grêle. La vitamine K gagne ensuite le foie où elle subit un cycle d'oxydation réduction indispensable à son action sur les facteurs de la coagulation. Ces protéines vitamine K dépendantes sont quatre facteurs de la coagulation : la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur anti-hémophilique B (facteur IX), et le facteur de Stuart (facteur X) ; et deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation : les protéines C et S [17].

Figure 3 :Schéma de la coagulation [18] :



2. AVK :

Les anti-vitamines K ont une analogie structurale avec la vitamine K. Ils bloquent son cycle d'oxydation réduction dans l'hépatocyte, agissant comme des inhibiteurs compétitifs et ayant ainsi une activité antagoniste. Ils ont un impact sur l'ensemble des facteurs vitamine K dépendants et ralentissent donc la coagulation [17].

Leur élimination se fait par voie rénale et hépatique.

2.1 Risque hémorragique :

Les manifestations hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves générées par les AVK. Elles sont responsables en France de plus de 17000 hospitalisations et 4000 décès chaque année. La localisation et la sévérité de l'hémorragie peuvent être variables. L'hémorragie cérébrale est la plus grave et à l'origine du plus grand nombre de décès. Le risque d'hémorragie intra-crânienne est multiplié par 10 sous AVK même en dehors d'un épisode de surdosage [19].

a. Risque hémorragique et décoagulation :

L'étude Penning-van Beest [20] était une étude prospective cas-contrôle, randomisée réalisée sur une population de 50 patients traités par anti-vitamines K. Vingt cinq de ces patients étaient en surdosage d'anti-vitamine K avec un INR supérieur ou égal à 6 et les vingt cinq autres avaient un traitement équilibré avec un INR en zone thérapeutique (2 à 4). L'objectif était de doser les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (Facteurs II, VII, IX, et X) et des protéines C et S et de comparer leur taux dans les deux groupes. Il ressort de cette étude que les moyennes des taux de facteurs vitamine K dépendants et de protéines C et S, en UI/ml, sont plus abaissés dans le groupe de patients surdosés en AVK (INR médian 7) par rapport au groupe avec un traitement équilibré (INR médian 2,9) : facteurs II 0,10 vs 0,18/ VII 0,10 vs 0,24/ IX 0,21 vs 0,38/ X 0,07 vs 0,11, protéines C 0,18 vs 0,32/ S 0,14 vs 0,30. Comme on pouvait s'y attendre, la concentration plasmatique des facteurs vitamine K dépendants est liée au degré d'anticoagulation avec une réduction proportionnelle à l'intensité de la coagulation.

Levin et Raskob ont mis en évidence dans leur étude que le risque hémorragique augmente avec l'intensité de la décoagulation : plus l'INR est élevé plus le risque hémorragique est grand [3].

Des études randomisées incluant des patients traités par anti-vitamine K pour une thrombose veineuse profonde, une prothèse valvulaire mécanique, une arythmie complète par fibrillation auriculaire, ou un syndrome des anti-phospholipides ont toutes rapporté une relation entre l'objectif d'INR et le risque hémorragique. La fréquence des hémorragies graves chez les patients sous AVK ayant un objectif d'INR entre 2 et 3, est diminuée de moitié par rapport à celle du même événement chez les patients sous AVK ayant un objectif d'INR > 3. Dans une étude cas témoin on observe un doublement du risque d'hémorragie cérébrale pour chaque augmentation de l'INR de 1. L'intensité de la décoagulation est probablement le plus important facteur de risque d'hémorragie intracrânienne, indépendamment de l'indication de l'anticoagulation, avec un risque augmentant dramatiquement pour un INR supérieur à 4-5 [11].

L'augmentation du risque hémorragique chez les patients traités par des anti-vitamine K est faible chez les patients ayant un traitement équilibré. Chez des patients traités par warfarine pour une arythmie complète par fibrillation auriculaire le taux annuel d'hémorragie grave est de 1,3% contre 1% chez les patients témoins, et le taux d'hémorragie cérébrale est de 0,3% contre 0,1% dans le groupe témoin [11].

Les complications hémorragiques peuvent donc survenir avec un traitement équilibré mais il a été prouvé que ce risque est nettement majoré lorsque l'INR est situé au-dessus de la zone thérapeutique [19]. Murphy et Casey ont montré dans leur étude que pour tout épisode d'INR supérieur ou égal à 8, il y avait 12,9% d'hémorragie majeure [21].

b. Risque hémorragique et âge :

Torn et Bollen ont montré l'importance de l'âge dans la survenue de complications hémorragiques sous traitement par AVK : 1,5% chez les patients de moins de 60 ans contre 4,2% chez les patients de plus de 80 ans, pour un même INR [22].

Fihn et Callahan ont montré que le risque d'hémorragie majeure était beaucoup plus élevé chez les plus de 80 ans dans une étude portant sur 2376 patients traités par warfarine [23]. Une autre étude a prouvé que l'âge était un facteur aggravant les hémorragies cérébrales survenues suite à des traumatismes crâniens chez des patients traités par AVK [24].

Dans une revue de la littérature des études décrivant les risques de saignement dans les différentes tranches d'âge, Hutten et al ont identifié 8 articles montrant clairement une multiplication par deux du risque de saignement chez les personnes âgées. Dans une analyse multivariable par Pengo et al un âge supérieur à 75 ans était la seule variable indépendante rattachée au risque de saignement primaire c'est à dire sans rapport avec une lésion organique. Le risque d'hémorragie cérébrale est aussi augmenté chez les personnes âgées en particuliers celles de plus de 75 ans lorsque l'INR est dans la zone supra thérapeutique. En effet, le risque d'hémorragie cérébrale est multiplié par 2,5 pour un INR entre 3,5 et 3,9, et par 1,3 pour un INR entre 2 et 3 chez des patients ayant 85 ans ou plus, par rapport à ceux entre 70 et 74 ans.

Chez les patients de 80 ans et plus traités par anti-vitamine K le manque d'éducation sur l'anticoagulation et la polymédication sont des facteurs prédictifs d'un plus grand risque hémorragique [11].

c. Risque hémorragique et comorbidités :

Les comorbidités telles que : l'hypertension artérielle, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), de cardiopathie évoluée, d'insuffisance rénale ou hépatique, de diabète, ou la présence d'une pathologie néoplasique représentent des facteurs de risques hémorragiques [12, 25, 26].

L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique ont un rôle tellement important dans cette comorbidité qu'elles sont traitées comme des facteurs de risques isolés.

L'insuffisance hépatique intervient à double titre, d'une part l'insuffisance hépato-cellulaire peut avoir un retentissement sur la production des facteurs de la coagulation et d'autre part l'élimination des anti-vitamine K étant partiellement hépatique et rénale, si l'élimination est ralentie, l'accumulation peut entraîner un surdosage.

La fonction rénale doit toujours être appréciée par la clairance de la créatinine calculée par la formule de Gault et Cockcroft. En effet la fonction rénale évaluée uniquement sur la

créatininémie est très surestimée et une étude menée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a montré que les effets secondaires, tous médicaments confondus, n'étaient pas corrélés à la créatininémie mais clairement à la clairance de la créatinine [27].

d. Risque hémorragique et durée du traitement :

Certaines études ont montré que le risque hémorragique diminuait avec la durée du traitement AVK. Le risque hémorragique est maximal en phase d'initiation du traitement : lors des 3 premiers mois et plus particulièrement pendant le premier mois [3, 5]. Six études font état d'un plus grand nombre d'hémorragies dans les débuts de l'anticoagulation. Dans l'une d'elles la fréquence d'hémorragies majeures passe de 3% par mois le premier mois d'anticoagulation à 0,8% par mois le reste de la première année puis 0,3% par mois au delà de la première année [28]. Il est possible que de nombreux patients arrêtent leur traitement anticoagulant, pour diverses raisons, dans les premiers mois et que ceux continuant soient donc perçus comme ayant une meilleure tolérance au traitement.

e. Risque hémorragique et variations de l'INR :

Une variation de l'anticoagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen [11].

f. Risque hémorragique et facteurs génétiques :

Des facteurs pharmacogénétiques influencent le risque hémorragique au cours d'un traitement par anticoagulants, en particuliers le polymorphisme du cytochrome P 450 CYP2C9. Le risque apparaît lié au surdosage survenant chez les métaboliseurs lents d'anti-vitamine K possédant les variantes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 [11].

g. Risque hémorragique et interactions médicamenteuses :

De nombreux médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti-vitamine K, en particulier les anti-agrégants plaquettaires, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans de nombreuses études comparant l'utilisation d'anti-vitamine K seul et l'association aspirine anti-vitamine K, on note que l'intensité de l'anticoagulation est plus basse dans le groupe sous association, mais la majoration du risque hémorragique apportée par l'aspirine® est sous estimée. En effet Hart et al ont publié une méta-analyse de six essais, contrôlés randomisés, avec un total de 3 874 patients. Il en ressort que le risque d'hémorragie cérébrale est plus que doublé lorsque l'on associe aspirine et anti-vitamine K. Dans deux études avec la même intensité d'anticoagulation par anti-vitamine K chez tous les patients, pour une prothèse valvulaire mécanique, on note une tendance à l'augmentation du nombre d'hémorragie grave lorsque l'on ajoute de l'aspirine® avec une différence significative dans une des deux études où le taux d'événements étaient très élevés du fait de l'inclusion de la période post opératoire immédiate. Parallèlement une troisième étude montre une tendance à l'augmentation du taux d'hémorragie grave chez les patients associant 600 mg d'aspirine à la warfarine en comparaison avec ceux ne recevant que 100 mg d'aspirine® en association.

Les effets de l'association anti-vitamine K anti-agrégant plaquettaire, sont confirmés dans une étude rétrospective de cohorte, incluant 10 093 patients traités par warfarin pour la prévention d'accident vasculaire cérébraux ischémique dans un contexte d'arythmie complète par fibrillation auriculaire. L'association d'un anti-agrégant plaquettaire dans 19,4% des cas s'accompagne d'une augmentation des hémorragies graves de 1,3% à 1,9% dans les 90 jours suivant la sortie de l'hôpital.

L'association AVK anti-agrégant plaquettaire est responsable d'une augmentation du risque d'hémorragies graves en particuliers intracrâniennes.

Dans une étude cas témoin la prise concomitante de paracétamol et d'anti-vitamine K est marquée par une augmentation du risque de surdosage en anti-vitamine K (INR>6) [29]. Cette observation est confirmée par deux études randomisées. Dans la première, on observe une discrète augmentation de l'INR moyen de 0,46 chez les volontaires sains recevant 1,5g ou 3g de paracétamol associé à un anti-vitamine K. Dans la seconde, une étude contre placebo randomisée, incluant 20 patients avec un traitement anticoagulant équilibré recevant pendant une semaine 1g de paracétamol quatre fois par jour ou un placebo. On note une augmentation de l'INR de 1,20 dans le groupe recevant du paracétamol, et de 0,37 dans le groupe placebo.

Le taux d'hémorragies digestives hautes nécessitant une hospitalisation est de 2,8 pour les patients sous anti-vitamine K seuls, 4,4 pour ceux sous association anti-vitamine K paracétamol et, 3,8 pour ceux sous association anti-vitamine K et anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou corticostéroïdes.

Les anti-inflammatoires sont associés à une augmentation du risque d'hémorragie digestive haute [30] par une toxicité directe sur la muqueuse, une altération de la fonction plaquettaire, ou une interaction avec les anti-vitamine K.

Une étude rétrospective, chez des patients ne prenant que de l'acenocoumarol (Sintrom® , Minisintrom®) montre que l'introduction d'un traitement par diclophenac®, naproxen® ou ibuprofen® entraîne une augmentation de l'INR de 1 à 4 chez 46% des patients. Cependant une étude contrôlée, randomisée, AVK contre placebo, ne retrouve pas cette augmentation de l'INR chez les patients recevant une association acenocoumarol diclophenac® ou nabumetone®, ou chez des sujets sains recevant warfarin ketoprofen® [11].

Plusieurs études ont étudié les relations entre AINS et AVK par rapport au risque d'hémorragie. Au Danemark deux études ont identifié des patients ayant reçu une ordonnance pour des AVK et/ou des AINS et ont relié les données à un hôpital. Le nombre d'hémorragies digestives hautes sous AINS seuls était 3,6 fois supérieur au nombre attendu dans la population générale ne prenant pas d'AINS. L'association d'un anticoagulant augmentait le nombre de saignement de 8 à 11 fois par rapport à la population générale [31].

Shorr et al ont réalisé une étude rétrospective dans le Tennessee chez des patients de plus de 65 ans entre 1984 et 1986. Ils ont montré que l'incidence des hospitalisations pour hémorragie digestive sur ulcère gastro-duodéal est multipliée par 3 fois chez les patients sous AVK, et que ce risque est à nouveau multiplié par 3 par la prise intercurrente d'AINS en association avec les AVK [32].

La prise intercurrente, d'anti-agrégant plaquettaire, de paracétamol ou d'anti-inflammatoires par des patients sous anti-vitamine K s'accompagne d'une augmentation de l'INR et du risque d'hémorragie digestive haute. Les patients devraient en être informés et une surveillance plus strict de l'INR devrait être mise en place le temps du traitement intercurrent.

2.2 Contre indications :

a. Contre-indications absolues :

Les contre indications absolues aux AVK sont [33, 34]:

- ❖ L'hypersensibilité connue à l'indanédione, aux dérivés coumariniques, ou aux excipients ;
- ❖ L'insuffisance hépatique sévère ;
- ❖ L'association à certains médicaments tels que : acide acétylsalicylique à forte dose, miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal, anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés ;
- ❖ L'association avec le millepertuis ;
- ❖ L'allaitement (pour le groupe des indanédiones) ;
- ❖ L'hypersensibilité ou l'intolérance au gluten (pour le groupe des indanédiones) .

b. Contre-indications relatives :

Les contre indications relatives aux AVK sont [33, 34] :

- ❖ Des lésions organiques susceptibles de saigner, intervention chirurgicale récente (particulièrement neurochirurgicale ou ophtalmologique), possibilité de nouvelle chirurgie, ulcère gastro-duodéal récent ou en évolution, présence de varices œsophagiennes, HTA sévère, AVC hémorragique
- ❖ L'insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min
- ❖ La grossesse (premier et troisième trimestres)
- ❖ L'association avec certains autres médicaments tel que: acide acétylsalicylique à faible dose, anti-inflammatoires non stéroïdiens non pyrazolés par voie générale, chloramphénicol par voie générale, diflunisal, fluoro-uracile (uniquement pour la coumadine)
- ❖ Les risques particuliers liés au terrain chez le sujet très âgé (se reporter au chapitre concernant la personne âgée).

3. OCTAPLEX® :

L'Octaplex® est un médicament dérivé du sang. Il fait donc l'objet d'une obligation de traçabilité par l'intermédiaire d'ordonnances nominatives [33,35].

3.1 Composition :

Il est composé de facteurs de coagulation humain constituant le complexe prothrombique (facteurs II, VII, IX, X) et de protéines C et S.

Deux excipients à effet notoire sont utilisés : l'héparine et le sodium.

3.2 Propriétés pharmacologiques :

a. Propriétés pharmacodynamiques :

L'Octaplex® contient les facteurs de coagulation humains II, VII, IX, X en association. Ces facteurs, normalement synthétisés par le foie à l'aide de la vitamine K, forment le complexe prothrombique. Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa (sérine protéase activée) par lequel la voie extrinsèque de la coagulation est activée. Le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa active les facteurs IX et X, entraînant la formation des facteurs IXa et Xa. La prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine ce qui aboutit à la formation du caillot. La formation normale de thrombine est aussi essentielle à la fonction plaquettaire dans l'hémostase primaire (figure 3).

Les déficits acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants surviennent lors de traitements par les AVK. Quand le déficit devient sévère, une forte tendance hémorragique se développe caractérisée par des saignements rétro-péritonéaux ou cérébraux. L'administration de complexe prothrombique humain augmente le taux plasmatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients présentant un déficit d'un ou plusieurs de ces facteurs.

b. Propriétés pharmacocinétiques :

L'Octaplex® est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement disponible dans l'organisme. La correction de la diminution de l'hémostase induite par les AVK dure environ six à huit heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en quatre à six heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée.

3.3 Données cliniques :

a. Indications thérapeutiques :

Les principales indications de ce Concentré de Complexe Prothrombique humain (CCP) sont :

- Le traitement des saignements et, la prophylaxie péri opératoire, des accidents hémorragiques, lors d'un déficit acquis en facteurs de la coagulation du complexe prothrombique, comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K.
- Le surdosage en anti-vitamines K quand une correction urgente du déficit est requise.
- Le traitement des saignements et la prophylaxie péri opératoire des accidents hémorragiques, lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendant, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

b. Posologie et mode d'administration :

La posologie de l'Octaplex® s'exprime en unités par kilogramme d'équivalent facteur IX. Elle est à adapter en fonction de l'INR initial et de l'INR souhaité. Pour un INR cible égal à 1,5 la posologie est de 15, 20 ou 30 UI/kg selon que l'INR initial est respectivement entre 2 et 3, entre 3 et 3,5 ou supérieur à 3,5. Si l'INR initial n'est pas connu une dose de 25 UI/kg sera administrée en première intention.

L'administration se fait par voie intraveineuse, la perfusion doit débiter à la vitesse de 1 ml par minute, puis 2-3 ml par minute.

c. Contre-indications :

Les seules contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, l'allergie connue à l'héparine ou un antécédent de thrombocytopénie induite à l'héparine.

d. Effets indésirables :

Les effets indésirables possibles sont :

- Des affections du système immunitaire : la formation d'anticorps circulants inhibant l'un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombique humain, se traduit par une mauvaise réponse clinique.
- Des réactions allergiques ou de type anaphylactique peuvent survenir dans de rares cas même si aucune n'a été observée au cours des études cliniques.
- Des affections vasculaires à type de manifestations thromboemboliques. Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intravasculaire disséminée lorsque des patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités par du complexe prothrombique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Les patients traités par un anti-vitamine K peuvent présenter un état d'hypercoagulabilité sous-jacente qui pourra être potentialisée par l'administration de concentré de complexe prothrombique. Ce risque est plus important dans le cas du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, puisque les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants, présentant des demi-vies plus longues, peuvent atteindre des taux beaucoup plus élevés que la normale. Les patients traités par complexe prothrombique humain doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes évocateurs d'une coagulation intravasculaire disséminée ou d'une thrombose. En particuliers les patients présentant des risques de CIVD ou de thrombose, des antécédents de coronaropathie, et ceux en période péri ou postopératoire.
- Des affections du système nerveux : des maux de tête peuvent survenir dans de rares cas.

- Des modifications biologiques : une augmentation transitoire des transaminases hépatiques a été observée dans de rares cas, d'où la nécessité d'une surveillance étroite des patients atteints de maladie hépatique traités par complexe prothrombique humain.
- Le risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir du sang ou de plasma humain : le risque ne peut pas être totalement exclu malgré les mesures habituelles de prévention que sont la sélection clinique des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges plasmatiques ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation et l'élimination virale. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB, et le VHC, mais peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus B 19. Une vaccination appropriée (hépatite A et B) est recommandée chez les patients recevant des facteurs de coagulation au long cours.

e. Surdosage :

L'utilisation de doses élevées de complexe prothrombique humain a été associée à des cas de CIVD, d'infarctus du myocarde, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. De même, en cas de surdosage le risque de développement de complications thromboemboliques ou de CIVD est augmenté.

4. VITAMINE K :

La vitamine K1 est la Phytoménadione [33].

4.1 Propriétés pharmacologiques :

a. Propriétés pharmacodynamiques :

La vitamine K est un anti-hémorragique. C'est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). En cas de carence (trouble de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue et le risque hémorragique devient possible.

L'effet de la vitamine K1 n'est pas immédiat mais est obtenu en 4 à 6 heures, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse.

b. Propriétés pharmacocinétiques :

La vitamine K1 liposoluble est absorbée très rapidement par le tube digestif en présence de sels biliaires, presque aussi rapidement par voie orale que par voie veineuse, puis est stockée dans le foie. Son élimination se fait par voies biliaire et urinaire sous forme conjuguée. Les réserves de l'organisme couvrent les besoins pendant environ 8 jours.

La vitamine K1 ne traverse pas facilement la barrière placentaire et son élimination dans le lait maternel est faible.

4.2 Données cliniques :

a. Indications thérapeutiques :

La vitamine K1, chez l'adulte, est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K, que ce soit une carence d'apport, de résorption digestive ou une hypoprothrombinémie.

Les carences d'apport sont observées, au cours des antibiothérapies à large spectre prolongée, par destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K, et lors d'une alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K.

La carence de résorption digestive s'observe lors des obstructions et fistules des voies biliaires, et du syndrome de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, dysenterie). En effet la vitamine K nécessite, pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la présence de sels biliaires et de suc pancréatique.

Les hypoprothrombinémies sont, quant à elles, le plus souvent induites par les anticoagulants oraux (AVK) et à l'occasion les raticides.

b. Posologie et mode d'administration :

La vitamine K1 existe en solution, buvable ou injectable par voie intra veineuse ou intra musculaire. La voie intra veineuse lente doit être préférée à la voie intra musculaire. La posologie et le rythme d'administration varient, de 0,5 à 20 mg, en fonction de l'âge, de

l'indication, de la voie d'administration et des résultats des contrôles biologiques (INR). Les posologies élevées, pouvant rendre le patient trop longtemps réfractaire au traitement anticoagulant, sont à éviter.

En cas de surdosage aux AVK avec un INR supérieur à 6 et en l'absence d'hémorragie sévère, la posologie usuelle est de 0,5 mg, adaptée en fonction de l'INR ; la posologie sera augmentée à 1 mg si l'INR est supérieur ou égal à 10.

En cas de surdosage avec hémorragie sévère la posologie usuelle est de 10 à 20 mg de vitamine K1. Le délai d'action de la vitamine K conduit à lui associer d'emblée des facteurs de la coagulation.

En cas d'intoxication par les raticides la posologie est de 50 mg à répéter si besoin. En effet les produits ont une très grande affinité pour les lipides et sont libérés progressivement sur une longue durée.

c. Contre-indications :

Les seules contre-indications sont les antécédents d'allergie à la vitamine K ou à l'un des excipients.

d. Effets indésirables :

En raison de la présence de lécithine de soja, il existe un risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) quelque soit le mode d'administration.

La voie intra musculaire est contre indiquée en cas de syndrome hémorragique, lié en particulier aux AVK, devant le risque de survenue d'un hématome.

e. Surdosage :

Une résistance temporaire aux AVK peut s'observer, notamment lorsque l'on utilise de fortes doses de vitamine K1. Dans ce cas, il peut être nécessaire, lorsque l'on reprend le traitement anticoagulant, de le prescrire à une posologie plus élevée que la posologie initiale, voire d'utiliser un anticoagulant agissant par un autre mécanisme.

III. Matériel et méthode

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK aux urgences de Nantes, d'identifier les erreurs par rapport aux nouvelles recommandations de l'HAS, et d'essayer de dégager des axes d'amélioration.

A. MATERIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant tous les patients ayant reçu des PPSB aux urgences de Nantes, depuis les nouvelles recommandations de l'HAS d'Avril 2008. Cela représente 16 patients sur une période de sept mois (Avril à Octobre 2008 inclus).

B. METHODE :

Les dossiers de ces patients ont été obtenus en interrogeant la base de données de la Pharmacie hospitalière de l'Hôtel-Dieu de Nantes. En effet grâce à l'obligation de traçabilité dont font l'objet tous les médicaments dérivés du sang, dont l'Octaplex®, depuis 1995, il a été possible de retrouver les noms des patients et numéros de dossiers à partir des prescriptions d'Octaplex®. Les données cliniques ont été extraites des dossiers puis saisies dans un tableau Excel.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques de la population /Facteurs de risques :
Sexe, poids, âge > 65 ans, antécédent d'hémorragie digestive, antécédent d'AVC
Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, anémie, antécédent d'infarctus du myocarde
Index de Landefeld
- Indication de la prescription initiale du traitement par AVK.
- Caractéristiques de l'admission des patients :
Modalités du transport (SAMU, ambulance, voiture personnelle, pompiers) ;
Personne décidant transfert aux urgences (médecin de ville, centre 15, patient de lui même, transfert inter hospitalier)

- Caractérisation de l'événement : Caractère mineure ou majeure de l'hémorragie définie par : sa localisation, la nécessité de transfusion de culots globulaires, la présence d'une instabilité hémodynamique.
Existence d'un engagement du pronostic vital ou fonctionnel
- Prise en charge thérapeutique effectuée :
Types de thérapeutiques, posologie des PPSB en UI /kg, modalités d'administration des traitements intraveineux ou per os ;
Evaluation du respect des indications des thérapeutiques et des posologies utilisées ;
Type de chirurgie ;
Monitoring biologique : TP, TCA, INR,
clairance de la créatinine selon la formule de Gault et Cockcroft.
- Délais de prise en charge : diagnostic, thérapeutique
- Devenir et suivi et du patient : clinique et biologique (TP, INR de contrôle à 30 minutes)
- Evaluation de la traçabilité des produits dérivés du sang prescrits (présence d'un volet de la prescription nominative de médicaments dérivés du sang dans le dossier du patient)

Le tableau de recueil de données est celui utilisé dans l'étude BOAT (Bleeding during Oral Anticoagulation Treatment). Cette étude a pour objectif de mesurer l'impact, d'une approche multidisciplinaire et de revues de morbi-mortalité, sur la qualité de la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous traitement par anti-vitamine K aux urgences.

L'analyse statistique a été volontairement limitée à des statistiques descriptives du fait du faible nombre de patients inclus. Les fréquences sont exprimées en valeur et intervalle de confiance à 95%.

IV. Résultats

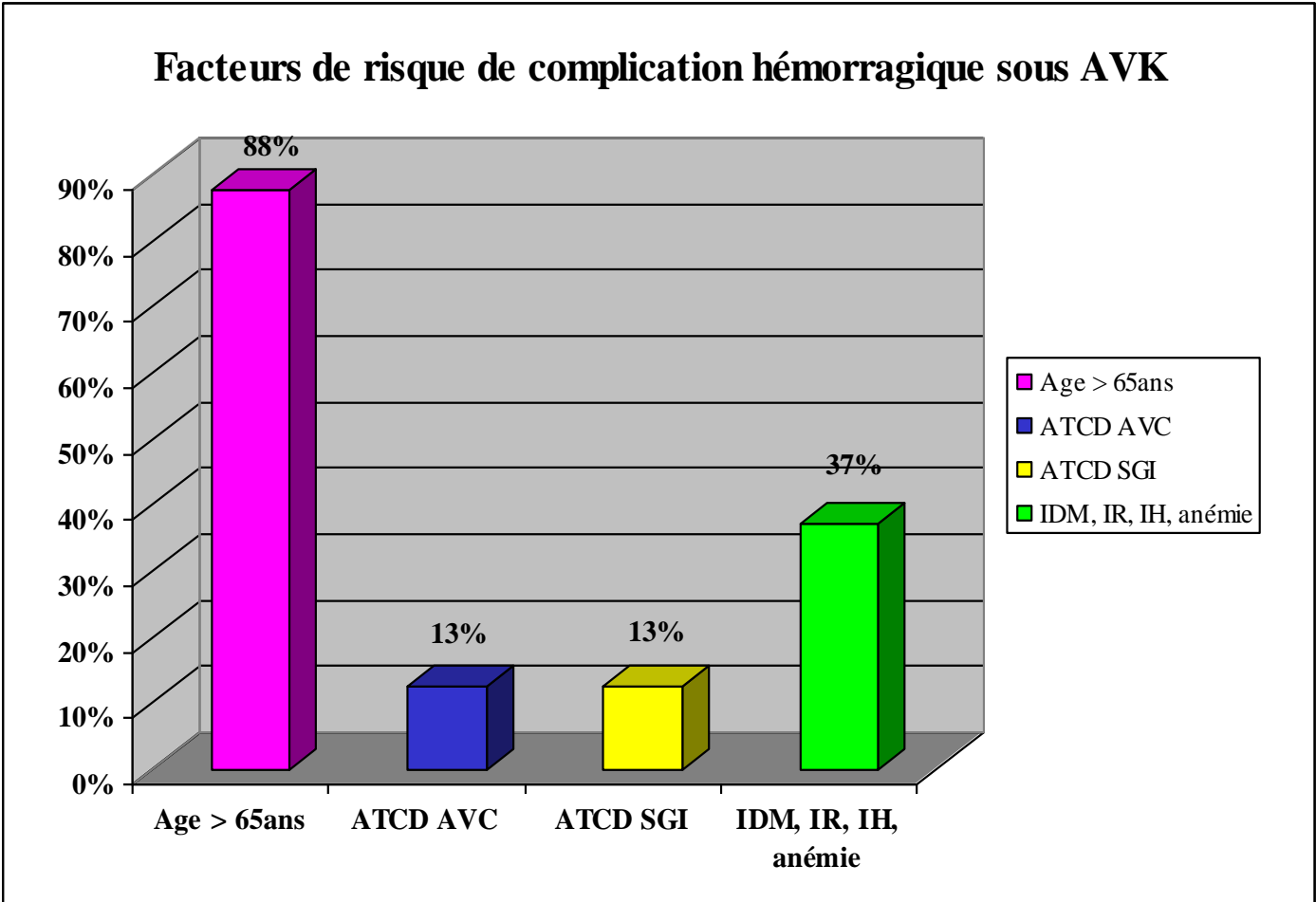
Cette étude rétrospective porte sur 16 dossiers d'accidents hémorragiques sous AVK, ayant reçu des PPSB aux urgences de Nantes.

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ET FACTEURS DE RISQUES :

- Sur une durée totale de sept mois, 16 patients ont reçu des PPSB aux urgences de Nantes. Sur l'ensemble de ces patients on note 68,8% de femmes et 31,3% d'hommes. La moyenne d'âge est de 77 ans avec une médiane à 84 ans (28 à 89 ans).
- Le risque hémorragique a été évalué à partir de l'indice de Landefeld en fonction de certains facteurs de risque que sont : l'âge supérieur à 65 ans, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, de saignement gastro-intestinal, d'infarctus du myocarde, d'anémie, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique. L'âge était présent comme facteur de risque dans 87,5% des cas (IC95%, 62, 98,4%), les antécédents d'accident vasculaire cérébral et de saignement gastro-intestinaux étaient présents, chacun, dans 12,5 % des cas (IC95%, 1,6, 38%), et les antécédents d'anémie, ou d'infarctus du myocarde, ou d'insuffisance rénale ou hépatique étaient présents chez 37,5% des patients (IC95%, 35,4, 85%).(graphique 4)

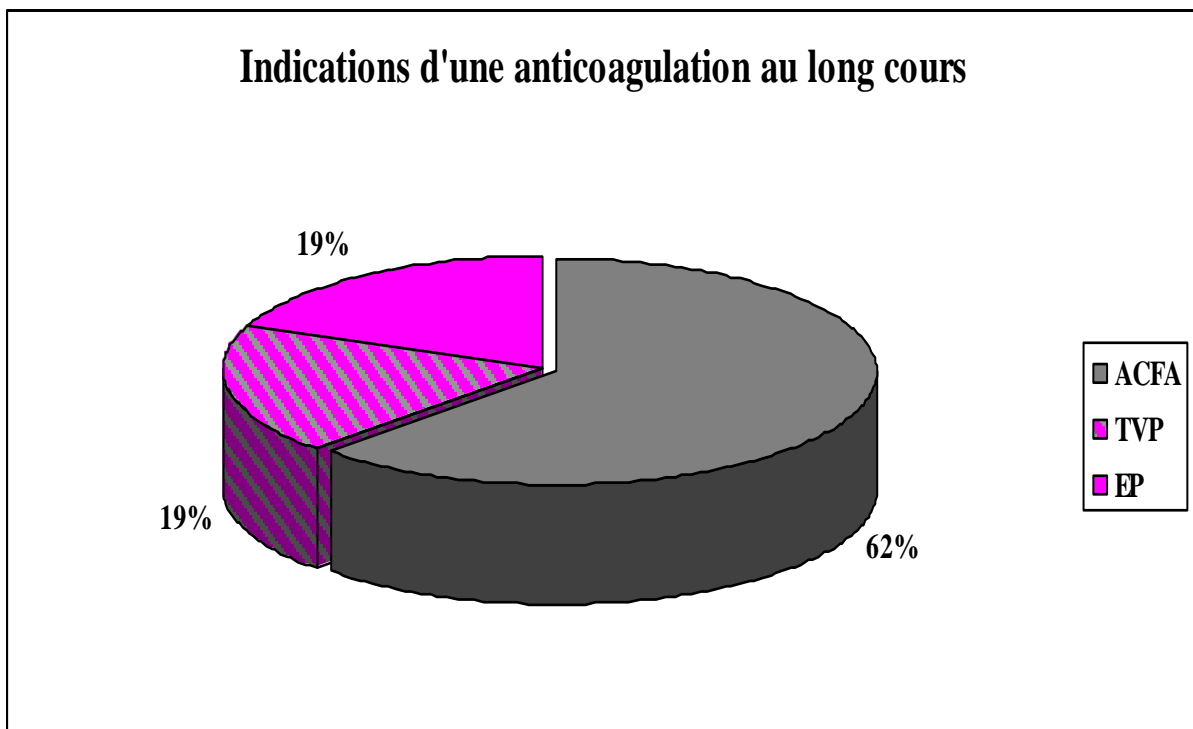
50% des patients présentaient un risque hémorragique modéré (IC95%, 4, 45,6%), 31,3% un risque faible (IC95%, 11, 59%), et 18,8% un risque élevé (IC95%, 25, 75%).

Graphique 4 : Facteurs de risque de complication hémorragique sous AVK.



- L'indication d'anticoagulation au long cours la plus fréquente était l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (62,5%) suivie des accidents thromboemboliques, embolie pulmonaire (18,8%) et thrombose veineuse profonde (18,8%).(Graphique 5)

Graphique 5 : Indications d'une anticoagulation au long cours.



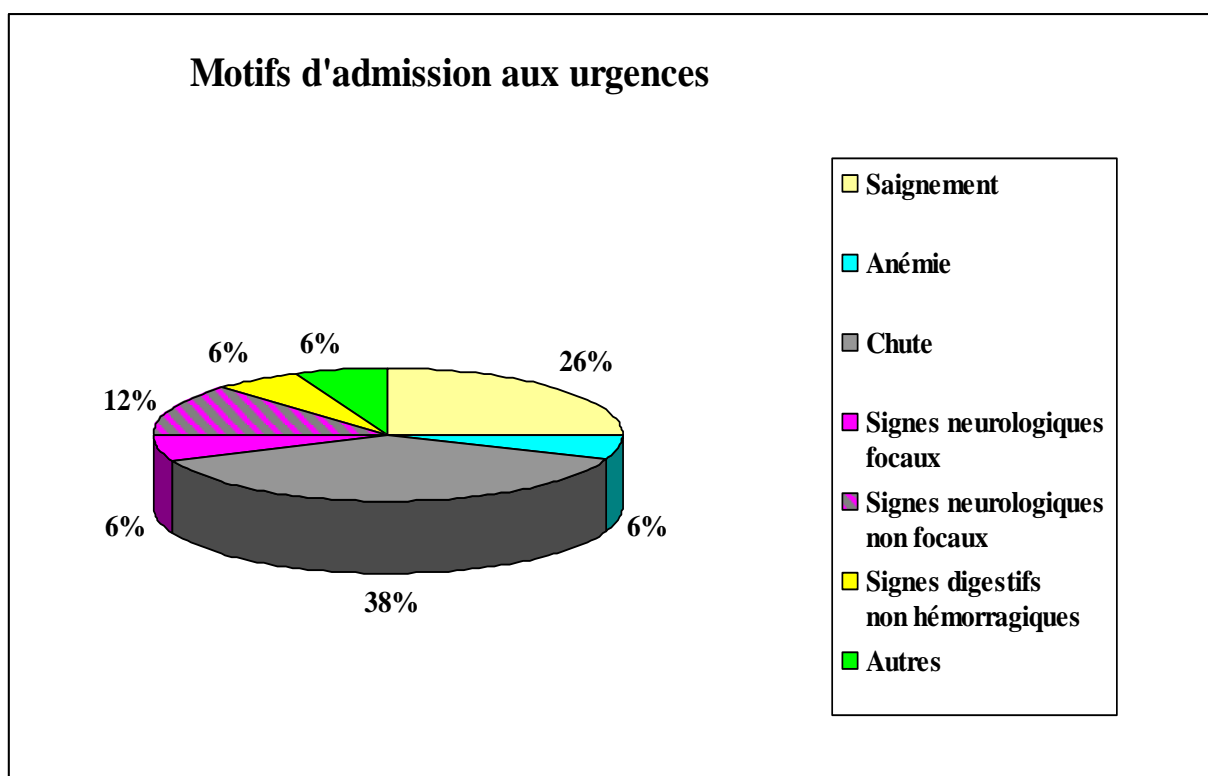
- L'anticoagulant le plus souvent retrouvé a été le Préviscan® (81%), suivi du Sintrom® et Mini-sintrom® (12,5%) et de la coumadine® (6,25%). Le dernier INR réalisé avant l'accident hémorragique est supérieur à 3 chez 50% des patients, entre 2 et 3 chez 37,5% et inférieur à 2 chez les 12,5% restants.

Un anti-agrégant plaquettaire était associé au traitement anticoagulant dans 12,5% des cas.

B. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION AUX URGENCES :

- Ils étaient adressés aux urgences par un médecin de ville dans 53,3% des cas, après appel du centre 15 dans 40% des cas et venaient d'un centre hospitalier départemental dans les 6,7% restant.
- Une prise en charge SMUR a été déclenchée dans 33% des cas, sinon les patients arrivaient par ambulance dans 56% des cas et avec les pompiers dans les 11% restants.
- Le motif d'admission aux urgences était dans 37,5% la survenue d'une chute ou d'un traumatisme (IC95%, 15, 64%), dans 25% un saignement (IC95%, 7, 52%), dans 12,5% la présence de signes neurologiques non focaux (IC95%, 1,6, 38%), dans 6%, respectivement, la présence de signes neurologiques focaux, d'une anémie, de signes digestifs non hémorragiques ou d'une tachycardie jonctionnelle (IC95%, 0,2, 30,2%).
(Graphique 6)

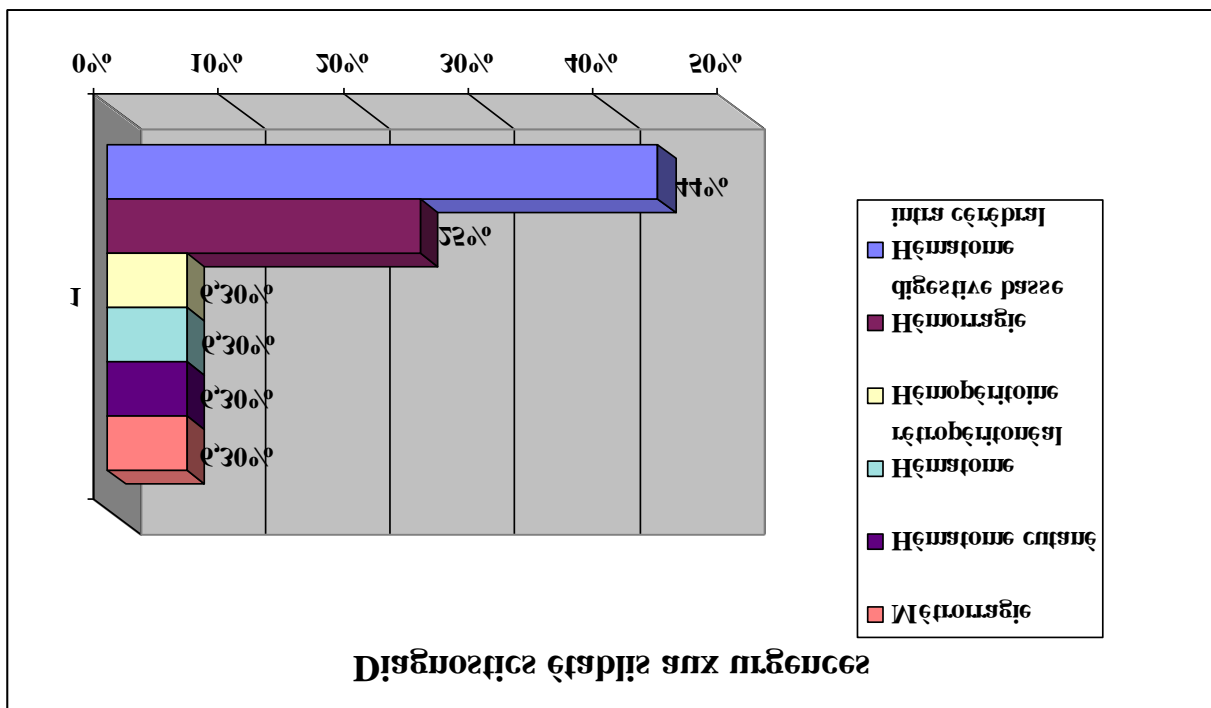
Graphique 6 : Motifs d'admission aux urgences



C. CARACTERISATION DE L'EVENEMENT :

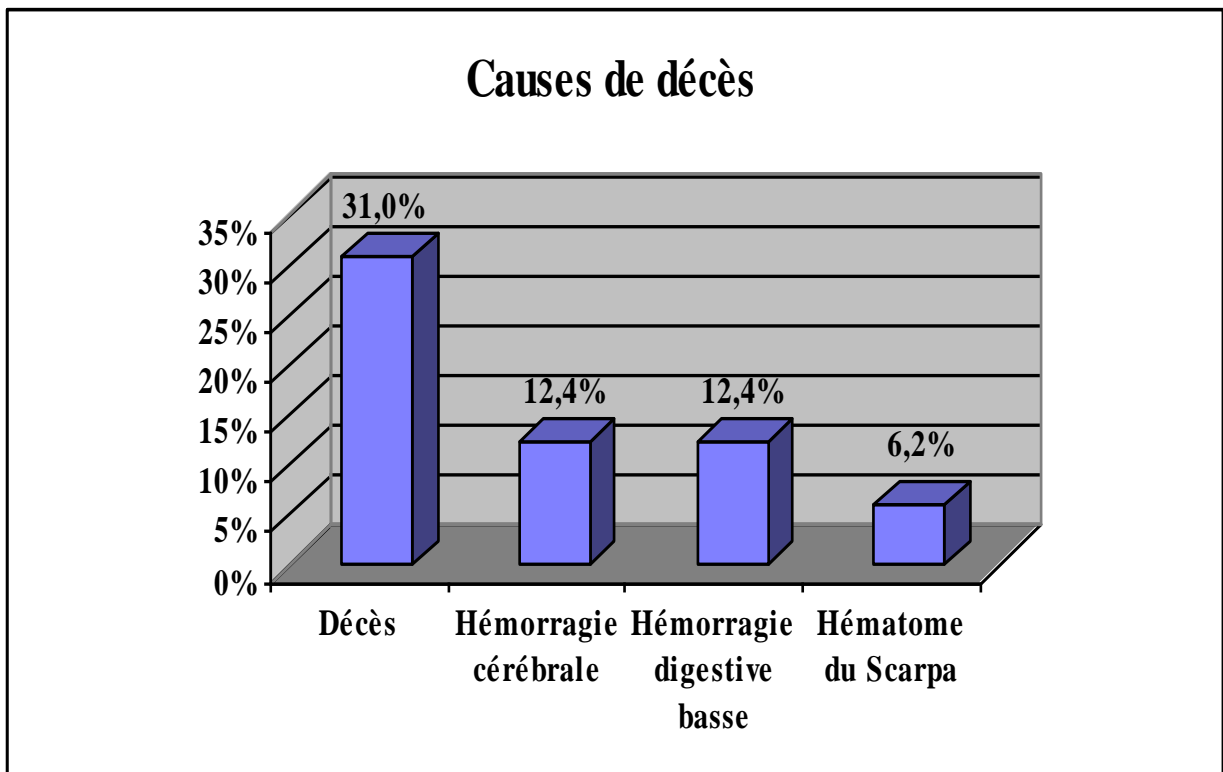
- Tous les événements font partis des hémorragies graves selon les critères définis dans les recommandations de l'HAS. Une transfusion sanguine est nécessaire chez 43,8% des patients.
- Dans 43,8% des cas il s'agit d'une hémorragie intracrânienne (IC95%, 20, 70%), dans 25% une hémorragie digestive basse (IC95%, 7, 52%), dans 6,3% des cas on retrouve respectivement, des métorragies, un hémopéritoine, un hématome rétro-péritonéal ou un hématome cutané avec un (IC95%, 0,2, 30%).(Graphique 7)

Graphique 7 : Diagnostics établis aux urgences.



- 69% des accidents hémorragiques traités ont mis en jeu le pronostic vital, et 31% le pronostic fonctionnel. Le taux de mortalité au décours de l'accident hémorragique pris en charge est de 31,3% (IC95%, 11, 59%). 40% des décès ont eu lieu à la suite d'une hémorragie intracrânienne, ou d'une hémorragie digestive basse et dans les 20% restants d'un hématome du scarpa compressif avec ischémie de membre.(Graphique 8)

Graphique 8 : Causes des 31% de décès.



D . PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EFFECTUEE :

En ce qui concerne la prise en charge médicale :

- La vitamine K a été prescrite chez tous les patients, et administrée en intraveineux. La posologie était de 10 mg dans 94% des cas et inférieure pour les 6% restants.
- L'utilisation de PFC a été notée dans 12,5% des cas.
- L'Octaplex® a été prescrit à une posologie moyenne de 1440 UI +/- 422 UI, la quantité moyenne délivrée par la pharmacie a été de 1600 UI +/- 431 UI, et la quantité moyenne administrée de 1497 UI +/- 405 UI. La posologie moyenne prescrite en UI/kg était de 20 +/- 3 UI/kg avec des posologies allant de 13 à 28 UI/kg, et la posologie moyenne théorique obtenue en appliquant les recommandations aux 16 dossiers est de 22,2 UI/kg +/- 9 UI/kg avec des posologies allant de 15 à 30 UI/kg.
- L'administration de l'Octaplex® s'est faite en intraveineux à la seringue électrique dans la totalité des dossiers. La prescription a été réalisée après une durée moyenne de prise en charge de 4h17 +/- 3h27. L'INR initial moyen était de 4,7 avec des valeurs allant de 1,7 à >10 (médiane 3,4). Le délai moyen entre l'administration de PPSB et la réalisation d'un contrôle biologique de l'INR a été évalué à 5 heures +/- 2h56. L'INR de contrôle avait une valeur moyenne de 1,5 +/- 0,7. Dans 2 dossiers, soit 12,5% des cas, il était supérieur à 1,5. Dans aucun dossier on a observé d'administration complémentaire d'Octaplex.
- Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans 25 % des cas. Il s'agissait d'un saignement intracrânien dans 75% des interventions.

En ce qui concerne les résultats biologiques :

- Le taux d'hémoglobine initial était en moyenne de 10,8 g/dl +/- 4 g/dl. Il était inférieur à 7,5 g/dl dans 31% des cas. 44% des patients ont été transfusés aux urgences. Ils ont reçu en moyenne 2 culots globulaires. Le taux d'hémoglobine de contrôle était en moyenne de 10,4 g/dl +/- 3,5 g/dl .

- Le Temps de Prothrombine (TP) initial moyen était de 24 % +/- 13 % (6 à 51%) et sur le bilan de contrôle il était de 66 % +/- 17% (23 à 91%).
- La fonction rénale a été évaluée par la créatininémie et le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Gault et Cockcroft. La valeur moyenne de la créatininémie au moment de l'épisode hémorragique était de 112 $\mu\text{mol/l}$ avec une médiane de 95 $\mu\text{mol/l}$ (44 à 281 $\mu\text{mol/l}$). La clairance moyenne de la créatinine quant à elle était de 51 ml/min +/- 28 ml/min (13 à 110 ml/min).

E. DELAIS DE PRISE EN CHARGE :

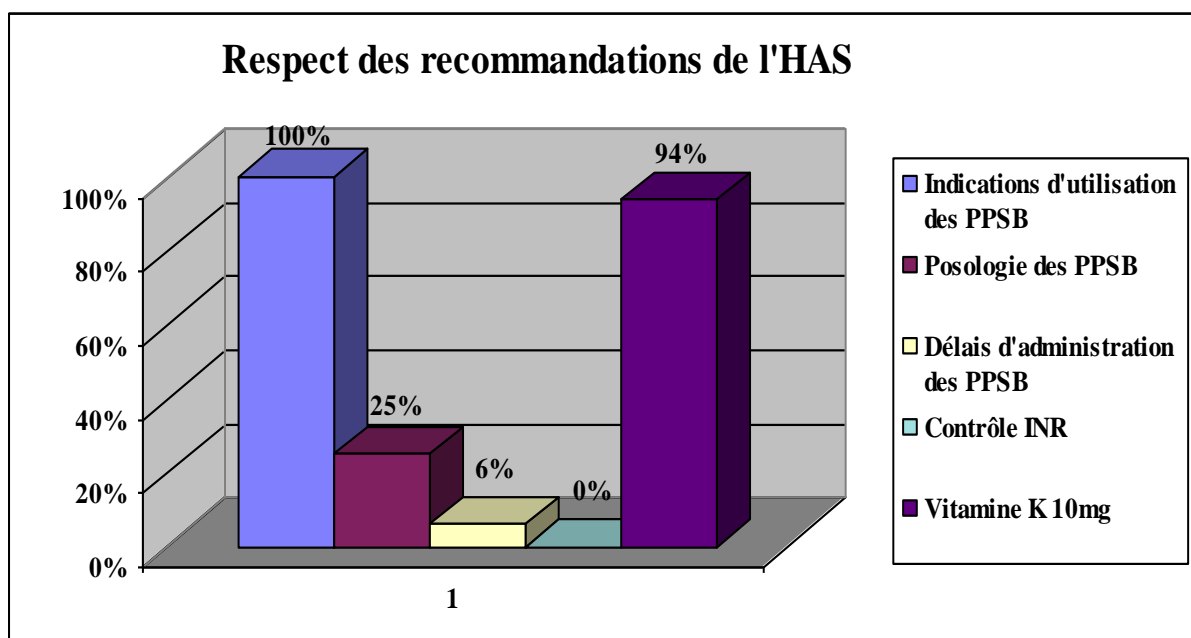
- Le délai moyen entre l'arrivée des patients et la prescription du premier bilan biologique a été évalué à 41 +/- 43 minutes, et celui entre la prescription et la réalisation du bilan biologique à 15 minutes avec une médiane à 3 minutes (0 à 2h15).
- La durée moyenne entre l'arrivée aux urgences et la découverte d'un diagnostic a été mesuré à 2 heures +/- 1h55.
- L'administration du PPSB a été faite en moyenne, 4h17 après l'arrivée du patient aux urgences +/- 3h27, et 1h40 après la prescription par le médecin avec une médiane de 1h15 (34 minutes à 5h30).
- Le temps de passage aux urgences avant d'être orienté vers un autre service était en moyenne de 8h58 avec une médiane de 6h40.

F. COMPARAISON AUX RECOMMANDATIONS :

Après avoir confronté la prise en charge de chaque dossier aux recommandations il ressort qu'aucune prise en charge n'est entièrement conforme aux recommandations. En effet, il existe dans chacun des dossiers un ou plusieurs aspects de la prise en charge qui ne sont pas satisfaisants (Graphique 9) :

- 100% des indications d'administration de PPSB sont conformes à la définition de l'hémorragie grave sous AVK de l'HAS mais 75% des posologies de PPSB ne sont pas adaptées à l'INR et 94% des administrations de PPSB sont trop tardives.
- 100% des contrôles d'INR se font plus de 30 minutes après l'administration de PPSB.
- 100% des patients reçoivent de la vitamine K mais 6% des posologies sont inférieures à 10 mg.
- 12,5% des patients ont reçu du PFC en plus des PPSB.

Graphique 9 :Taux de respect des recommandations de l'HAS.



V . Discussion

Cette étude est la première évaluant la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences de Nantes depuis les recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en avril 2008. Ces dernières étant prises comme données de référence dans ce travail les patients ont été sélectionnés à partir d'avril 2008 ce qui explique l'effectif restreint. Cependant ces 16 dossiers constituent la totalité des patients ayant reçu un traitement par PPSB aux urgences depuis le mois d'avril. Ce travail se limitant à l'observation et l'évaluation de la prise en charge aux urgences, les patients pris en charge directement au bloc opératoire ainsi que tous ceux dont la prescription de PPSB n'a pas été faite dans le service des urgences n'ont pas été inclus.

En ce qui concerne les patients :

- La population de cette étude est composée majoritairement de personnes âgées. La moyenne d'âge est de 77 ans avec une médiane à 84 ans. Les deux indications à une anticoagulation au long cours retrouvées sont l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (63%) et la maladie thromboembolique (37%).
- Le taux de mortalité à 15 jours de l'accident hémorragique est de 31,3%. Sur les 5 décès recensés seul un n'est pas directement lié à l'accident hémorragique mais est secondaire à une néoplasie sous-jacente découverte à cette occasion.

En ce qui concerne la prise en charge médicale :

- Les indications d'utilisation des PPSB sont respectées dans la totalité des dossiers, à savoir des hémorragies graves sous AVK. Un seul dossier nous a interrogé quant au bien-fondé de la prescription d'Octaplex®, l'INR initial étant égal à 1,7. Cependant dans les recommandations de l'HAS l'indication d'utilisation des PPSB est la présence d'une hémorragie grave sous AVK dans un contexte de surdosage ou non et à aucun moment il n'est précisé d'INR limite au-dessous duquel ne pas traiter. D'autre part l'objectif est de ramener l'INR à une valeur inférieure à 1,5. L'utilisation d'Octaplex® était donc indiqué chez ce patient en état de choc hémorragique sur un hématome rétropéritonéal.

- Les critères de gravité les plus fréquemment retrouvés sont la nécessité de transfusion de culots globulaires (44%) et la localisation en particuliers intracrânienne (44%) ou digestive (25%). L'instabilité hémodynamique bien que souvent présente n'a pas été étudiée au cours de ce travail.

- Les posologies de PPSB ont été comparées à celles recommandées dans le résumé des caractéristiques du produit en fonction de l'INR initial et exprimées en UI/kg. Cette comparaison montre que 75% des posologies de PPSB prescrites ne sont pas adaptées à l'INR du patient, elles sont en moyenne de 20 UI/kg quelque soit la valeur de l'INR initial. Seules 25% des prescriptions sont adaptées à l'INR (a +/- 3 UI/kg), 31% sont supérieures de plus de 3 UI/kg à la dose recommandée et 44% sont inférieures de plus de 3 UI/kg. La posologie moyenne retrouvée dans cette étude est la même que celle observée dans l'enquête réalisée au Mans [10].

- La co-administration de vitamine K est présente dans toutes les prises en charges. Elle se fait en intraveineux et la posologie de 10 mg est respectée dans 94% des dossiers. Un seul patient n'a reçu que 5 mg de vitamine K. Les recommandations du Royaume-Uni de 1998 préconisaient l'administration de 5 mg de vitamine K per os ou en intraveineux en association avec des PPSB ou du Plasma Frais Congelé (PFC), une mise à jour en 2005 élargie la posologie de la vitamine K entre 5 et 10 mg en intraveineux de préférence et l'utilisation de PPSB plutôt que de PFC dans la mesure du possible [36, 37, 38].

- La prescription de PFC n'est retrouvée que dans 12,5 % des cas soit deux dossiers, et c'était en association à l'Octaplex®. L'utilisation des PFC n'est recommandée en France qu'en cas d'indisponibilité des PPSB dans la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK. En effet une antagonisation plus rapide et complète est observée après injection d'Octaplex® [39], avec une diminution de l'INR, dès 10 minutes, de 6,1 (+/- 2) à 1,5 (+/- 0,3) [40]. Cependant les recommandations australiennes de 2004 (tableau 3) préconisaient toujours l'utilisation des PFC en association au Prothrombinex® et à la vitamine K [41].

Tableau 3 : Recommandations australiennes 2004 sur la prise en charge des surdosages en AVK [41].

3 Guidelines for the management of an elevated international normalised ratio (INR) in adult patients with or without bleeding	
Clinical setting	Action
INR higher than the therapeutic range but < 5.0; bleeding absent	<ul style="list-style-type: none"> • Lower the dose or omit the next dose of warfarin. Resume therapy at a lower dose when the INR approaches therapeutic range. • If the INR is only minimally above therapeutic range (up to 10%), dose reduction may not be necessary.
INR 5.0–9.0;* bleeding absent	<ul style="list-style-type: none"> • Cease warfarin therapy; consider reasons for elevated INR and patient-specific factors. • If bleeding risk is high, give vitamin K₁ (1.0–2.0 mg orally or 0.5–1.0 mg intravenously). • Measure INR within 24 hours,† resume warfarin at a reduced dose once INR is in therapeutic range.
INR > 9.0; bleeding absent	<ul style="list-style-type: none"> • Where there is a low risk of bleeding, cease warfarin therapy, give 2.5–5.0 mg vitamin K₁ orally or 1.0 mg intravenously. Measure INR in 6–12 hours, resume warfarin therapy at a reduced dose once INR < 5.0. • Where there is high risk of bleeding,‡ cease warfarin therapy, give 1.0 mg vitamin K₁ intravenously. Consider Prothrombinex-HT (25–50 IU/kg) and fresh frozen plasma (150–300 mL), measure INR in 6–12 hours, resume warfarin therapy at a reduced dose once INR < 5.0.
Any clinically significant bleeding where warfarin-induced coagulopathy is considered a contributing factor	<ul style="list-style-type: none"> • Cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K₁ intravenously, as well as Prothrombinex-HT (25–50 IU/kg) and fresh frozen plasma (150–300 mL), assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops.§ OR • If fresh frozen plasma is unavailable, cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K₁ intravenously, and Prothrombinex-HT (25–50 IU/kg), assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops.§ OR • If Prothrombinex-HT is unavailable, cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K₁ intravenously, and 10–15 mL/kg of fresh frozen plasma, assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops.§

* Bleeding risk increases exponentially from INR 5 to 9;¹³ INR ≥ 6 should be monitored closely. † Vitamin K effect on INR can be expected within 6–12 hours. ‡ Examples of patients in whom the bleeding risk would be expected to be high include those with active gastrointestinal disorders (such as peptic ulcer or inflammatory bowel disease), those receiving concomitant antiplatelet therapy, those who underwent a major surgical procedure within the preceding two weeks, and those with a low platelet count. See Box 1 for a list of bleeding risk factors. § In all situations carefully reassess the need for ongoing warfarin therapy.

En ce qui concerne les délais de prise en charge :

- Le délai moyen entre l'admission aux urgences et l'administration de PPSB est en moyenne de 5h57. Ce délai avant l'administration des PPSB est trop long. En effet, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, en cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes), et si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible une dose de 25 UI/kg doit être administrée puis complétée, si besoin, une fois l'INR connu.
- Ce délai de prise en charge peut être divisé en deux périodes distinctes : celle entre l'arrivée aux urgences et la prescription de PPSB (délai moyen 4h17), et celle entre la prescription et l'administration de PPSB (délai moyen 1h40).

Le délai moyen avant la prescription de PPSB s'explique par le temps nécessaire à la démarche diagnostique mais aussi vraisemblablement par le fait que les médecins attendent les résultats de l'INR avant de prescrire les PPSB. En effet le délai moyen avant d'établir un diagnostic n'est que de 2 heures, et les 25 % de patients ayant comme motif d'admission un saignement extériorisé ne sont pas pris en charge plus rapidement puisque le délai entre leur admission et l'administration de PPSB est de 5 heures. La patiente ayant bénéficiée de l'administration de PPSB la plus précoce (délai de 1h50) venait pour des métrorragies et avait, avec elle, un résultat d'INR réalisé en ville égal à 12.

Malheureusement l'heure d'obtention des résultats biologiques n'apparaît pas dans les dossiers, mais il aurait été intéressant de connaître le délai moyen entre l'obtention du résultat biologique et la prescription de PPSB pour étayer l'hypothèse selon laquelle les médecins attendent l'INR avant de faire leur prescription.

Le délai entre l'heure de prescription, c'est à dire l'heure inscrite sur l'ordonnance nominative de médicaments dérivés du sang envoyée à la pharmacie, et l'heure d'administration des PPSB (en moyenne 1h40) s'explique par la nécessité d'acheminer l'ordonnance jusqu'à la pharmacie, d'attendre la préparation du produit puis d'acheminer le produit jusqu'aux urgences.

- Pour accélérer l'administration de PPSB dans la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK aux urgences de Nantes il faudrait pouvoir diminuer le temps de distribution des PPSB par la pharmacie et/ou que les prescriptions soient plus précoces dans la prise en charge.

Le délai de distribution semble difficilement réductible compte tenu, du temps d'acheminement de l'ordonnance à la pharmacie par valise, du temps de préparation du produit, et du temps d'acheminement de l'Octaplex® aux urgences, à moins d'avoir des flacons en réserve aux urgences en accord avec la pharmacie et surtout en respectant la traçabilité.

Il semble plus facile de réduire le temps précédant la prescription de PPSB, en suivant les recommandations et en prescrivant 25 UI/kg d'Octaplex® si l'INR n'est pas disponible dans les 30 à 60 minutes ou en réalisant un INR au lit du patient par microméthode. La réalisation d'un INR directement dans le service des urgences, en faisant disparaître la phase d'attente des résultats biologiques, permettrait une prise en charge plus rapide des accidents hémorragiques sous AVK. Diverses études réalisées mettent en évidence des résultats très variables quant à la fiabilité des résultats d'INR par microméthode en comparaison aux résultats obtenus par la méthode classique en laboratoire [42, 43].

Cependant une étude randomisée sur 46 patients répartis en deux groupes (pour le premier groupe le traitement par AVK était adapté pendant 6 mois en fonction des résultats d'INR par microméthode puis les 6 mois suivants en fonction des résultats obtenus en laboratoire et le second groupe faisait l'inverse) montre que le temps passé dans la zone thérapeutique est la même quelque soit le système de surveillance de l'INR [44].

En ce qui concerne les résultats biologiques :

- ❑ Le contrôle d'INR, recommandé par l'HAS dans les trente minutes suivant l'administration de PPSB afin d'administrer une dose complémentaire si l'INR reste supérieur à 1,5, n'est jamais réalisé. Le délai moyen entre l'administration de PPSB et le premier contrôle d'INR est de 5 heures +/- 2h57 avec un temps médian à 6 heures. Le bilan de contrôle est la plupart du temps réalisé dans le service accueillant les patients après leur passage aux urgences. L'injection complémentaire de PPSB recommandée si l'INR reste supérieur à 1,5 n'est jamais réalisé. Elle aurait été nécessaire deux dossiers.
- ❑ L'Octaplex® en association avec la vitamine K permet d'abaisser l'INR de 4,7 +/- 3 à 1,5 +/- 0,7, et d'augmenter le TP de 24% +/- 13% à 66% +/- 17%.
- ❑ La fonction rénale évaluée au moment de l'accident hémorragique met en évidence une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min dans 69 % des cas alors que pour seulement 37,5% des patients un antécédent d'insuffisance rénale chronique était signalé. Il est possible que ces patients aient présenté une poussée d'insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'état de choc hémorragique mais l'insuffisance rénale aiguë des personnes âgées est vraisemblablement sous-estimée.

Aucune prise en charge n'est conforme aux recommandations du début à la fin: (graphique 9)

- Les posologies de PPSB sont globalement trop basses (seules 25% des posologies sont conformes).
- Le délai d'administration des PPSB de 5h57 en moyenne, il est trop long dans tous les dossiers sauf un, celui d'une patiente ayant déjà réalisé un INR en ville.
- l'INR est contrôlé en moyenne 5 heures après l'administration de PPSB au lieu des trente minutes recommandées, ce contrôle est réalisé trop tard dans tous les dossiers.
- La co-administration de vitamine K est présente dans 100% des dossiers mais dans un dossier la posologie n'est pas respectée.

VI. CONCLUSION

Les accidents hémorragiques sous AVK sont un véritable problème de santé publique puisqu'ils sont au premier rang des hospitalisations iatrogènes et provoquent environ 5000 décès par an. En janvier 2001, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), a réalisé une campagne d'information sur les AVK auprès de tous les médecins afin d'améliorer les pratiques de prescription, de surveillance et d'éducation des patients. Elle a mené deux études, en 2000 et 2003, afin d'appréhender l'évolution des pratiques avant et après cette campagne. Au vu des résultats obtenus soulignant un défaut de contrôle de l'INR et d'information des patients, une nouvelle lettre de recommandations de l'AFSSAPS a été adressée à l'ensemble des médecins de France en janvier 2004. Ce travail de prévention vise à diminuer le nombre d'accidents hémorragiques sous AVK et leur gravité.

L'autre point sur lequel il est possible d'agir et pour lequel nous possédons un outil de référence c'est la prise en charge des accidents hémorragiques lorsqu'ils n'ont pas pu être évité. Le travail que nous avons réalisé n'est que la première étape d'une démarche d'évaluation de pratiques professionnelles de la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences de Nantes. Les résultats obtenus montrent qu'elle n'est pas satisfaisante. En effet aucun dossier ne respecte entièrement les recommandations émises, en 2008, par la Haute Autorité de Santé. Certains éléments comme la co-administration de vitamine K ou le respect des indications d'utilisation des PPSB sont présents dans la totalité des dossiers mais d'autres semblent beaucoup moins bien maîtrisés.

Les principaux axes d'amélioration possibles de cette prise en charge sont l'adaptation des posologies de PPSB à l'INR (25% seulement des posologies sont adaptées), la réduction du temps de prise en charge avant l'administration de PPSB notamment en l'administrant à la posologie de 25 UI/kg sans attendre les résultats de l'INR, si ces derniers tardent plus de 30 minutes, et en complétant, si besoin, la dose administrée une fois l'INR connu, et la réalisation d'un contrôle INR 30 minutes après l'administration des PPSB.

Des mesures correctives, ainsi qu'une information du personnel médical sur les recommandations de l'HAS et une modification du protocole présent sur le site intranet des urgences sont donc nécessaires. Une nouvelle enquête de surveillance sera réalisée à distance afin d'évaluer l'impact de ces différentes mesures sur la prise en charge des patients et

d'optimiser encore, si besoin, la prise en charge de cette complication iatrogène potentiellement mortelle.

VII. Bibliographie

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Traitement anticoagulant par antivitamines K (AVK) améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK. La iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001.
2. Héritier C. et al. Comment réduire les risques des AVK ? Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription. La revue du praticien Médecine Générale janvier 2007. TOME 21. N°754/755 :42-45.
3. Levine MN; Raskob G; Beyth RJ. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment : the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 Sep;126 (3)Suppl:287S-310S.
4. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Lettre aux prescripteurs. Le bon usage des traitements anticoagulants par anti-vitamines K (AVK). 8 Janvier 2004.
5. Levesque H. Risques hémorragiques des anti-vitamines K au cours de la maladie thrombo-embolique veineuse. J Mal Vasc 2002 ; 27(3) :129-136.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Antivitamines K. Avril 2003.
7. Siriex D,Olivier P. Gestion d'événements hémorragiques chez les patients recevant un traitement anticoagulant et/ ou antiplaquettaire. Conférence d'actualisation de la SFAR 2002 :715-729.
8. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Les médicaments anti-vitamines K (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. 8 Janvier 2004.
9. Sié. Urgences pratique 2003

10. Dalibard V, Chapelle G, Pineau-Vincent F, et al. Utilisation du PPSB aux urgences médicales : analyse de 46 prescriptions pour des recommandations de bon usage.
11. Schulman S ;Beyth RJ ;Kearon C ;Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment : the eith ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.Chest 2008 June;133 Suppl:257S-298S.
12. Beyth RJ, Quinn LM, Seth Landefeld C.- Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with Warfarin.-Am J Med 1998 ; 105 :91-9.
13. Recommandations de la Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.
14. Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFFSSAPS). Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Août 2002.
15. Sampol J. Manuel d'hémostase (1995), Elsevier.
16. Samama MM. Hémorragies et thromboses (2004), Masson.
17. Bezeaud A,Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC Hématologie 2001, 13-019-A-20,7p.
18. Etablissement français du sang Strasbourg. <http://www.efs-alsace.fr/>
19. Gras-Champel V, Pannier M, Tellier V, et al. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral : analyse de 38 observations. Thérapie 2002 ;57(3) :297-301.

20. Penning-van Beest FJA et al. Levels of vitamin-K dependent procoagulant and anticoagulant proteins in over-anticoagulated patients. *Blood coagulation and Fibrinolysis* 2002 ;13 (8) :733-739
21. Murphy PT, Casey MC, Abrams K. Audit of patients on oral anticoagulants with international normalized ratios of eight or above. *Clin Lab Haematol* 1998 Aug ;20(4) :253-7.
22. Torn M, Bollen WL, Van der Meer FJ et al Risks of anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005 Jul 11;165(13):1527-32
23. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1997 Apr 15 ;126(8) :660-1.
24. Karni A, Holtzman R, Bass Traumatic head injury in the coagulated elderly patient : a lethal combination. *Am Surg* 2001 Nov;67(11):1098-100.
25. Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev Med Inter* 2003 ;24 :107-117 .
26. Penning van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR et al. Characteristics of anticoagulation therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:569-74.
27. Anonyme. 19^{ème} journées françaises de pharmacovigilance : les faits marquants. *Prescrire* 1998 ;18,187 :595-8.
28. Landefeld S. Goldmann L. Major bleeding in outpatient treated with warfarin : incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989 : 87 :144-152)
29. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998 ; 279:657-662.

30. Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugq. N Engl J Med 1999; 340:1888.
31. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellembkjoer L, et al. Hopsitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. Thromb Haemost 2001 ; 86:563.
32. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulation places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1993 ;153 :1665.
33. Dictionnaire Vidal 2008. <http://www.vidal.fr>
34. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Antivitamine K- Fiche de transparence. Paris ; janvier 2004.<http://afssaps.sante.fr>
35. RCP Octaplex.
36. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed. Br J Haematol 1998;101:374–87.
37. Hanley JP. Warfarin reversal. J. Clin. Pathol. 2004 ;57 ;1132-1139.
38. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation, 3rd ed- 2005 update. British Society for Haematology 2005 ;132, 277-285.
39. Makris et al, 1997; Evans et al, 2001.
40. Lubetsky A, Hoffman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thrombosis Research 2004 ; 113,371-378.

41. Baker RI, Coughlin PB, Harper PL, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2004 ;181,492-497.
42. Poller L, Keown M, Chauhan N, Van Den Besselaar A, Tripodi A, Schiach C, et al. Reliability of international normalised ratios from two point of care test systems :comparison with conventional methods. *BMJ* 2003;327;7405-30.
43. Schiach CR, Campbel B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: a randomized crossover comparison with hospital laboratory testing. *Br J Haematol.* 2002 Nov;119(2):370-5.
44. Ansell J, Jacobson A, Levy J, Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005 ; 99 :37-45.

VIII. Annexes



SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier

Avril 2008

OBJECTIF

Environ 1 % de la population en France reçoit un traitement par un AVK. Les accidents hémorragiques des AVK sont au 1^{er} rang des accidents iatrogènes. Les recommandations visent à diminuer la morbidité et la mortalité liées aux AVK.

SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

- Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.
- Préférer l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

INR mesuré	Mesures correctrices recommandées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de saut de prise ▪ pas d'apport de vitamine K 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ saut d'une prise ▪ pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de saut de prise ▪ pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arrêt du traitement ▪ 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ saut d'une prise ▪ un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ arrêt du traitement ▪ 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supratherapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

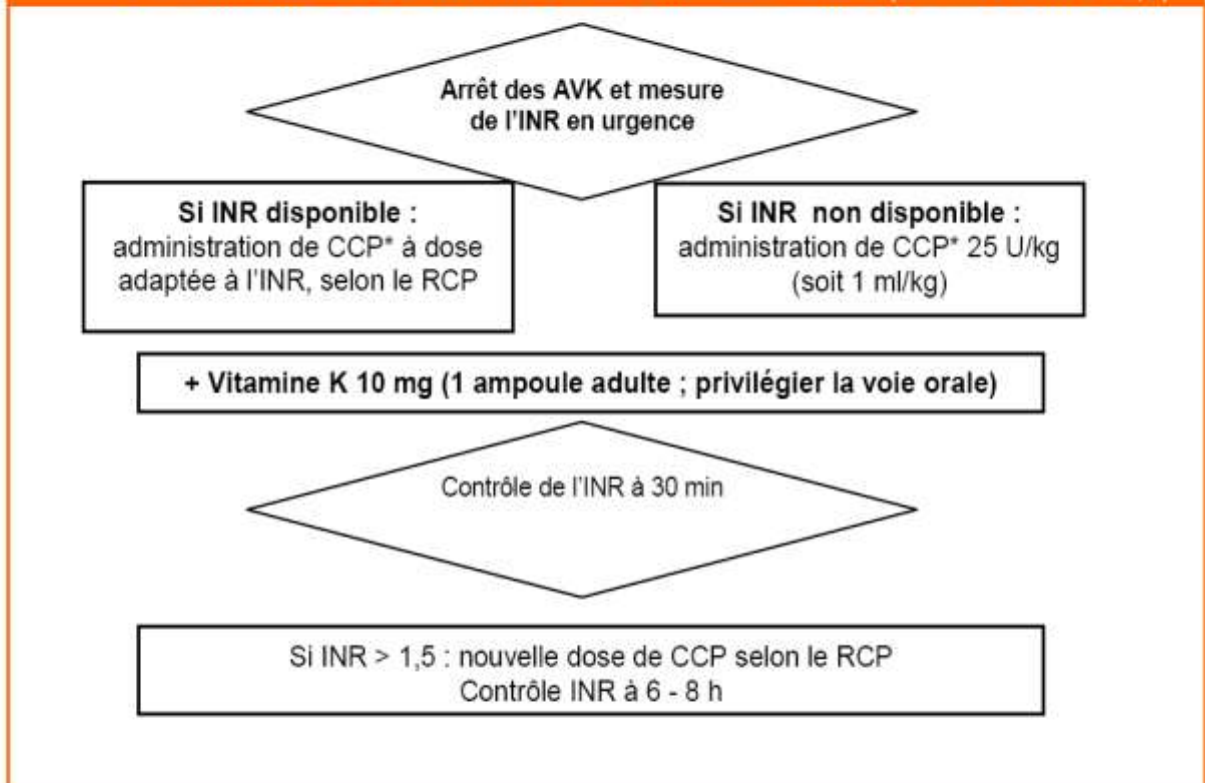
HEMORRAGIES ET TRAUMATISMES

Une hémorragie grave ou potentiellement grave nécessite une prise en charge hospitalière.

Critères de gravité

- Abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique.
- Localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel.
- Absence de contrôle par des moyens usuels.
- Nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier.

PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE D'UNE HEMORRAGIE GRAVE (OBJECTIF : INR < 1,5)



* CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB. **L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.**

- Hémorragie « non grave » :
 - privilégier la prise en charge ambulatoire
 - chercher et corriger un surdosage
 - chercher la cause de l'hémorragie.
- Traumatisme non crânien : même attitude suivant la nature du traumatisme et la gravité potentielle de l'hémorragie.
- Traumatisme crânien :
 - hospitaliser systématiquement pour surveiller au moins 24 h
 - scanner cérébral :
 - immédiat en cas de symptômes neurologiques
 - différé de 4 à 6 h dans les autres cas.
- Reprendre l'AVK dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de l'AVK.

ACTES RESPONSABLES DE SAIGNEMENTS DE FAIBLE INTENSITE ET AISEMENT CONTROLES, POUVANT ETRE REALISES SANS INTERROMPRE LES AVK

Conditions

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste.
- Absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

Actes :

- ▶ chirurgie cutanée
- ▶ chirurgie de la cataracte
- ▶ actes de rhumatologie de faible risque hémorragique*
- ▶ certains actes de chirurgie bucco-dentaire**
- ▶ certains actes d'endoscopie digestive***

(sites consultables : * www.rhumatologie.asso.fr ; ** www.societechirbuc.com ; *** www.sfed.org)

ACTES PROGRAMMES NECESSITANT L'INTERRUPTION DES AVK

(OBJECTIF : INR AU MOMENT DE L'INTERVENTION < 1,5 OU < 1,2 SI NEUROCHIRURGIE)

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ ACFA sans antécédent embolique ■ MTEV à risque modéré | <ul style="list-style-type: none"> ■ Valves mécaniques (tout type) ■ ACFA avec antécédent embolique ■ MTEV à haut risque* |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine ▶ Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative ▶ Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé** |

* TVP proximale et/ou EP < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique (n ≥ 2, au moins un accident sans facteur déclenchant). La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas.

** L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6^e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

(MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire)

Les héparines en relais des AVK doivent être utilisées à dose curative.

Trois options sont possibles :

- ▶ héparine non fractionnée (HNF)
- ▶ héparine intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée (2 ou 3 injections/j)
- ▶ héparines de bas poids moléculaire (HBPM, 2 injections par jour).

Annexe 2 : Traitement anticoagulant par AVK améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK. La iatrogénie médicamenteuse.



Le Directeur Général Saint denis , 8 janvier 2001

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a engagé un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux. Notre objectif est de promouvoir le bon usage des médicaments pour une sécurité optimale.

La première action de sensibilisation concerne les accidents hémorragiques provoqués par des anticoagulants Anti Vitamine K (AVK). En effet, l'étude menée en France en 1998 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance avait mis en évidence que 13 % des hospitalisations pour effets indésirables étaient liées à une hémorragie sous antivitamines K, et que le nombre moyen d'hospitalisations pouvait être estimé à environ 17000 entrées par an.

Par ailleurs, les données scientifiques disponibles montrent que :

la période de risque maximal se situe à l'instauration du traitement ou lors d'associations médicamenteuses,

le vieillissement peut favoriser l'apparition d'accidents hémorragiques,

le suivi de l'INR (international normalized ratio) et sa stabilisation dans une fourchette précise (située entre 2 et 3 dans la plupart des indications) permettent d'éviter des accidents,

la prise en charge organisée du patient sous AVK diminue le risque d'accident.

Enfin, les résultats préliminaires de trois études, réalisées au cours de l'été 2000 pour évaluer la prescription et la surveillance du traitement par anticoagulants anti vitamines K en France, confirment la nécessité d'une campagne sur le bon usage des antivitamines K :

près de 8 % des patients hospitalisés dans un service de neurochirurgie pour une hémorragie cérébrale sont traités par AVK,

environ 80 % des patients sont informés des risques du traitement, mais plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne),

41% des malades traités ne savent pas qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et 61% au biologiste,

près de 50 % des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR, elle-même en dehors de la zone thérapeutique dans près de 30 % des cas.

C'est pourquoi l'Afssaps, avec l'ensemble de ses réseaux, met en œuvre une action de sensibilisation, auprès des médecins et de leurs patients, dont l'objectif est l'amélioration de la prescription des antivitamines K et la prévention de leurs effets indésirables.

Le document qui accompagne cette lettre résume les principales informations permettant d'améliorer la prescription des antivitamines K et la surveillance des patients sous AVK.

De plus, l'information sur ces médicaments a été révisée et a donné lieu à l'élaboration d'un schéma commun à l'ensemble des autorisations de mise sur le marché (AMM), ainsi qu'à la rédaction d'une fiche de transparence.

La réduction de la iatrogénie médicamenteuse est une priorité de santé publique qui nécessite une maîtrise de l'information par les prescripteurs comme par les patients.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.

Philippe DUNETON

San Miguel Marie

ACCIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES SOUS ANTIVITAMINE K :

ETUDE DE PRATIQUE AUX URGENCES DE NANTES

RESUME

1% de la population française est traitée par anti-vitamine K (AVK). Les accidents hémorragiques sous AVK sont la première cause d'hospitalisations iatrogènes (17000 par an) et leur prise en charge fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en avril 2008. Ce travail rétrospectif sur 16 dossiers d'accidents hémorragiques graves sous AVK, pris en charge aux urgences de Nantes, est la première étape d'une évaluation de pratiques professionnelles. Il en ressort que les indications des PPSB et la co-administration de vitamine sont respectées dans tous les dossiers mais qu'aucune prise en charge n'est conforme dans sa totalité aux recommandations : les posologies de PPSB ne sont pas adaptées à l'INR, le délais avant leur administration est trop long, et l'INR de contrôle est réalisé trop tardivement. Des mesures tendant à améliorer cette prise en charge vont être adoptées et leur impact sera évalué à distance.

MOTS-CLES

Accident hémorragique grave / Anti-vitamine K / PPSB / Complication iatrogène / Urgence