

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification de Médecine Générale

par

François-Stéphane CHUPIN

né le premier septembre 1972 à Nantes

**Accidents des anticoagulants oraux: terrain,
facteurs déclenchants, prise en charge.
*Etude rétrospective de 30 dossiers de patients
hospitalisés en service de médecine à vocation
gériatrique de janvier 1997 à décembre 2001.***

Présentée et soutenue publiquement le 6 mai 2003

Président: Monsieur le Professeur Olivier RODAT

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Pascal CHEVALET

Accidents des anticoagulants oraux: terrain,
facteurs déclenchants, prise en charge.

Remerciements..... p 3.

Plan..... p 8

Introduction.....p 12

1/ Généralités sur les accidents des AVK..... p 14

11/ Accidents hémorragiques.....p 14

12/ Accidents immuno-allergiques.....p 17

13/ Autres accidents.....p 17

131/ Nécrose cutanée..... p 17

132/ Gangrène veineuse d'un membre.....p 18

133/ Syndrome de l'orteil violet.....p 18

2/ Patients.....p 20

21/ Principe de l'étude..... p 20

22/ Sélection initiale des dossiers..... p 20

23/ Critères d'inclusion.....p 21

24/ Champ de l'étude.....p 22

3/ Méthode	p 23
31/ Terrain.....	p 23
311/ Caractéristiques constitutionnelles.....	p 23
312/ Mode de vie.....	p 23
313/ Limitations.....	p 24
3131/ <i>Limitations psycho-intellectuelles</i>	p 24
3132/ <i>Dépendance physique</i>	p 24
3133/ <i>Limitations sensorielles</i>	p 24
314/ Antécédents et comorbidité chronique.....	p 24
315/ Pathologies en cours.....	p 26
316/ Traitement antivitamine K.....	p 26
317/ Autres traitements médicamenteux habituels.....	p 26
32/ Accidents.....	p 27
321/ Type.....	p 27
322/ Caractéristiques.....	p 27
33/ Accidents hémorragiques.....	p 28
331/ Facteurs de risque des accidents hémorragiques.....	p 28
332/ Facteurs déclenchants des accidents hémorragiques.....	p 28
333/ Facteurs de terrain.....	p 28
334/ Prise en charge des accidents hémorragiques.....	p 29
34/ Autres accidents.....	p 29
4/ Résultats	p 30
41/ Terrain.....	p 30
411/ Caractéristiques constitutionnelles.....	p 30
412/ Mode de vie.....	p 31
413/ Limitations.....	p 33
4131/ <i>Limitations psycho-intellectuelles</i>	p 33
4132/ <i>Dépendance physique</i>	p 33
4133/ <i>Limitations sensorielles</i>	p 34

414/ Antécédents et comorbidité chronique.....	p 34
415/ Pathologies en cours.....	p 37
416/ Traitement anti-vitamine K.....	p 37
417/ Autres traitements médicamenteux habituels.....	p 41
42/ Accidents.....	p 43
421/ Type.....	p 43
422/ Caractéristiques.....	p 44
43/ Accidents hémorragiques.....	p 48
431/ Facteurs de risque des accidents hémorragiques.....	p 48
432/ Facteurs déclenchants des accidents hémorragiques.....	p 50
4321/ Proportions.....	p 50
4322/ Selon la gravité de l'accident hémorragique.....	p 53
433/ Comorbidité aïgue.....	p 53
434/ Prise en charge des accidents hémorragiques.....	p 54
4341/ Gestion aïgue du traitement AVK.....	p 55
4342/ Antagonisation des AVK.....	p 57
4343/ Surveillance de l'INR.....	p 58
4344/ Réalisation du bilan.....	p 59
4345/ Réévaluation du traitement.....	p 60
4346/ Informations et conseils.....	p 61
44/ Hépatites.....	p 62
441/ observation A.....	p 62
442/ Observation B.....	p 65
443/ Synthèse.....	p 67
5/ Discussion.....	p 70
Conclusion.....	p 80

Annexes.....	p 83
Table des Annexes.....	p 96
Table des Tableaux et Figures.....	p 97
Bibliographie.....	p 100
Serment d'Hippocrate.....	p 115

BU Santé
Nantes

Introduction:

Développés il y a près de cinquante ans, les antivitamine K (AVK) font partie du quotidien de nombreux patients et praticiens. Ces médicaments exercent une activité anticoagulante par inhibition compétitive de la réduction hépatique de la vitamine K par la vitamine K-époxyde réductase ^(1, 53). En gênant la production du co-facteur principal, les AVK s'opposent à la gamma-carboxylation des résidus acide glutamique des facteurs de coagulation dits vitamine K-dépendants (II, VII, IX et X). Ces derniers sont remplacés par des facteurs non carboxylés inactifs. A cette unité d'action s'oppose une dualité structurelle. Il existe deux familles d'AVK: les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione. Les caractéristiques des différents AVK commercialisés en France sont rappelées dans l'Annexe I. Les AVK ont prouvés leur efficacité dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). De même, ils ont été validés dans la prévention des embolies systémiques d'origine cardiaque, qu'elles surviennent sur prothèse valvulaire ou sur arythmie par fibrillation auriculaire (ACFA) (Annexe II). Parallèlement à l'officialisation des indications du traitement AVK, de nombreuses avancées sont faites sur la stratégie optimale d'utilisation de ces médicaments ^(105, 106). L'objectif thérapeutique est représenté par l'INR-cible (International Normalized Ratio). Ce dernier doit être au milieu de la zone thérapeutique choisie ⁽³⁴⁾. La nécessité d'une surveillance étroite du traitement est de plus en plus évidente. Cette veille sécuritaire est indispensable, délicate et chronophage pour le praticien qui l'exécute. Différentes spécialités médicales sont concernées, au premier rang desquelles la médecine vasculaire et la cardiologie évidemment. Le médecin généraliste consacre aussi beaucoup de temps à la gestion du traitement anticoagulant de ses patients, que ce soit pour la surveillance ou l'ajustement posologique, lors d'une consultation ou par téléphone.

Malgré ces efforts les traitements par AVK représenteraient la

première cause d'hospitalisation pour iatrogénicité en France ^(2, 31, 75). Un effort particulier est fait par les pouvoirs publics et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) pour d'une part étudier les causes de cette iatrogénie et d'autre part y apporter une solution ^(1, 2). Il résulte de ces recherches que les AVK sont mal utilisés en France ⁽²¹⁾, et une nouvelle Fiche de transparence ⁽¹⁾ est éditée. Elle a pour but de faire une mise au point sur le traitement anticoagulant et une remise à niveau des soignants et des soignés. Par ailleurs, le schéma classique de surveillance par le médecin traitant n'apparaît pas être le plus performant ⁽¹⁰¹⁾. Il est de plus nécessaire de vérifier une éventuelle extrapolation des données des études internationales, basées sur la warfarine (COUMADINE®) pour beaucoup, à la population française. De nombreux travaux ont ainsi été consacrés aux AVK depuis quelques années, notamment des thèses concernant les facteurs de risque hémorragique ^(6, 74), les surdosages ⁽³⁹⁾ ou encore l'ajustement posologique chez le sujet âgé ^(6,65).

Le présent travail est centré sur l'étude des accidents des AVK, principalement chez le sujet âgé. Après l'observation du terrain de survenue de ces accidents, leurs facteurs déclenchants seront analysés et la réponse thérapeutique apportée aux accidents hémorragiques par le corps médical sera évaluée en fonction d'un référentiel dérivé des Cinquième et Sixième Conférences de Consensus de l'American College of Chest Physicians de 1998 et 2001 ^(105, 106). Ce référentiel est présenté dans l'Annexe III.

1/ Généralités sur les accidents des AVK:

Le surdosage en AVK est défini par la constatation d'un INR supérieur à l'INR-cible, lui-même variable suivant l'objectif du traitement. Si le surdosage est isolé, il ne rentre pas dans le champ des accidents des AVK.

11/ Accidents hémorragiques:

Ce sont les accidents les plus fréquents. On considère que le traitement AVK produit de 2 à 5 % d'hémorragies graves par année de traitement ⁽³¹⁾.

Pour la présente étude, nous nous servons des définitions utilisées par Finh ^(33, 95, 105) (et reprises dans l'Annexe IV). Une hémorragie mineure est définie comme étant de faible abondance et de localisation non dangereuse. Le plus souvent le patient ne signale pas spontanément ces hémorragies ⁽³⁵⁾. Il s'agit par exemple de gingivorragies, d'épistaxis spontanément tarries, d'ecchymoses faciles, de saignements prolongés aux coupures ou de ménométrorragies peu abondantes. Il est nécessaire d'avertir le patient de l'éventualité de tels inconvénients. L'hémorragie est qualifiée de majeure lorsqu'elle est potentiellement dangereuse par son abondance (entraînant par exemple une anémie hémorragique) ou sa localisation. Il en va de même lorsqu'elle conduit à une prise en charge spécifique, c'est-à-dire une évaluation médicale en hospitalisation voire une transfusion sanguine d'au moins deux culots globulaires. Une hémorragie majeure peut-être par exemple intracrânienne, digestive, urinaire (d'autant plus que l'hématurie est macroscopique). Il peut aussi s'agir d'un hématome profond (musculaire, paroi abdominale, gaine du psoas, rétropéritoiné . . .). Enfin toute hémorragie abondante est majeure quelqu'en soit la localisation. Néanmoins une hémorragie majeure n'engage pas le pronostic vital. Ce dernier point définit une hémorragie

menaçante (pronostic vital engagé voire compromis). Il s'agit d'une hémorragie conduisant à un arrêt cardiaque voire au décès, ou à des gestes d'urgence (réanimatoires, chirurgicaux ou angiographiques), ou encore à des séquelles importantes et irréversibles. Selon d'autres auteurs, les hémorragies sont séparées en mineures et majeures, qui incluent les hémorragies létales et menaçantes. D'autres enfin définissent des hémorragies minimales, mineures, majeures et mortelles (39).

Les facteurs de risque classiques (105, 106) des hémorragies sont repris dans l'Annexe V. Ils sont acceptés par la majorité des auteurs et retrouvés dans la majorité des études. Il s'agit tout d'abord de **l'intensité de l'INR** qui est considérée comme un facteur de risque majeur (87, 105, 106, 113). L'INR reflète l'activité anticoagulante. La prédiction du risque concerne plus l'INR observé que l'INR-cible. Il s'agit probablement du facteur de risque le plus important pour les hémorragies intracrâniennes (106). Le risque augmente significativement dès que l'INR est supérieur à 4 (106). Certains auteurs considèrent qu'un INR supérieur à 6 est annonciateur d'une hémorragie menaçante dans les quinze jours (38). Le deuxième facteur de risque majeur est la **durée du traitement** (102). Une hémorragie est plus fréquente la première année, surtout les 90 premiers jours de traitement (87), puis lors des traitements de longue durée (supérieure à 24 mois). Le troisième facteur de risque majeur est en rapport avec les caractéristiques du patient (37). Il s'agit premièrement des **antécédents d'hémorragie**, surtout digestive (10, 63). L'ulcère peptique seul ne serait pas associé à un risque augmenté pour certains auteurs (106) alors qu'il le serait pour d'autres (38). Un antécédent d'accident vasculaire cérébral est aussi un facteur de risque selon certains auteurs (30, 63). Deuxièmement, on évoque la **comorbidité spécifique**: hypertension artérielle (HTA), pathologie vasculaire et cérébrovasculaire (52), pathologie cardiaque sévère (et infarctus myocardique récent (30)), anémie sévère, pathologies hépatiques, diabète sucré, insuffisance rénale. La détermination de la clairance de la

créatinine selon la formule de Cockcroft ⁽¹¹⁴⁾ est indispensable en particulier chez le sujet âgé en raison de la fonte musculaire ⁽¹¹⁴⁾. D'autres facteurs sont controversés. L'âge est accepté par certains auteurs ^(30, 35 37 87) mais pas par tous ^(105, 106, 33, 40, 82, 47). Il en va de même pour le sexe (les femmes seraient plus sensibles ⁽¹⁰²⁾) et l'alcoolisme ⁽⁷⁶⁾ qui n'est pas retrouvé dans toutes les études (probablement par défaut diagnostique de la pathologie alcoolique ⁽¹⁰⁶⁾). Certains auteurs ajoutent un traumatisme ou maladie récente (moins d'un mois) ⁽³⁶⁾. Une néoplasie est généralement considérée comme un facteur de risque indépendant, c'est même le seul retrouvé par une étude de la Mayo Clinic ⁽³⁰⁾. Les **associations médicamenteuses** sont aussi mises en cause ^(36, 81, 113), principalement les molécules anti-inflammatoires ou anti-agrégantes et les perturbations alimentaires ou digestives intercurrentes (diarrhées) ⁽⁵³⁾.

L'influence propre de l'âge comme facteur de risque ne semble pas démontrée. Mais le **sujet âgé est plus sensible à l'anticoagulation** ^(46, 98) en raison de son poids plus faible, de l'altération physiologique de sa fonction rénale (réduction glomérulaire, diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge), d'une hypoalbuminémie physiologique ⁽¹¹⁶⁾ et de changements dans la réceptivité des récepteurs ⁽³⁵⁾. De plus l'association à une polypathologie et à une plurithérapie est plus fréquente que chez le sujet plus jeune ⁽⁶⁴⁾ ce qui induit un risque plus important d'interactions médicamenteuses. En effet, ce dernier augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments et de pathologies simultanément présentes. L'éventualité de chutes à répétition apparaît aussi devoir être prise en compte lors de l'évaluation du risque hémorragique d'un sujet âgé ⁽⁷⁹⁾. Tinetti and coll. ont déterminé un score prédictif du risque de chute (Annexe VI) ⁽¹⁰⁸⁾. La réduction de mobilité liée à l'âge intervient aussi dans les risques hémorragiques (hématomes par compression, lésions secondaires liées à la manipulation) ⁽³⁰⁾. Il ne faut pas négliger non plus le rôle facilitant des déficits sensoriels (auditifs ou visuels) ⁽⁷⁹⁾ ainsi que les troubles cognitifs ou de

compréhension ou encore de mémoire ⁽¹⁰⁰⁾. Ces derniers, souvent en collaboration avec l'isolement ou l'absence de soutien par l'entourage, peuvent conduire à l'inobservance du traitement ou des consultations de surveillance ^(2, 44, 116) donc au déséquilibre du traitement AVK ^(35, 36) puis à l'accident hémorragique ⁽⁷⁶⁾. Tout les éléments précédents font que le sujet âgé de plus de 80 ans, voire de 75 ans selon certains auteurs, est plus susceptible de subir un accident hémorragique grave voire mortel ⁽⁸⁶⁾. Cependant, l'âge en lui-même n'est pas considéré comme une contre-indication aux AVK ^(27, 40, 71, 82).

12/ Accidents immuno-allergiques:

Théoriquement, ces accidents se déclarent 3 à 6 semaines après le début du traitement. Ils sont indépendants de la dose d'AVK. Les lésions sont classiquement polyviscérales. Elles touchent en particulier la moelle hématopoïétique (agranulocytose), le foie, le rein (néphropathie intersticielle aiguë) ⁽⁹⁵⁾.

Les autres manifestations immuno-allergiques sont les poussées urticariennes, la fièvre surtout accompagnée de neutrophilie ⁽⁴⁵⁾. Elles sont beaucoup moins spectaculaires donc probablement moins notifiées. Une alopecie diffuse est aussi classique.

13/ Autres accidents:

Ils sont principalement, pour ne pas dire uniquement, décrits avec les coumariniques, et avant tout avec la warfarine ⁽³⁸⁾.

131) Nécrose cutanée:

Le mécanisme physiopathologique est très probablement en rapport avec un déséquilibre ponctuel entre les mécanismes anticoagulants et procoagulants. Sous l'effet des AVK le taux de protéine

C (régulatrice de la coagulation, et K-dépendante) décroît plus rapidement que le taux des facteurs de coagulation K-dépendants (II, IX et X surtout)⁽³⁷⁾. En effet la demi-vie de la protéine C est de quatre à six heures, alors que la demi-vie des facteurs de coagulation est d'environ vingt heures pour les facteurs IX et X et de soixante-douze heures pour le facteur II (et pour mémoire de cinq heures pour le facteur VII) (53, 59). Ceci conduit, en trois à huit jours, à thromboser les petits vaisseaux cutanés et ainsi à des nécroses dermiques. Les tissus riches en graisse sous-cutanée sont principalement touchés: seins, cuisses et fesses. Cet accident survient principalement chez les patients présentant un déficit en protéines C ou S, voire d'autres états d'hypercoagulabilité. Chez de tels patients, l'introduction des AVK peut être faite, mais très progressivement et à petites doses⁽³⁸⁾. Une héparinothérapie de couverture est toujours indiquée, avec un relais long de six à dix jours⁽⁹⁵⁾.

132/ Gangrène veineuse d'un membre ("venous limb gangrene"):

Son mécanisme physiopathologique est proche de celui de la nécrose cutanée évoquée ci-dessus (déséquilibre entre mécanismes procoagulants et anticoagulants). La gangrène veineuse touche principalement les tissus des pieds, des orteils, des mains et des doigts. Elle survient lors d'une phlébite profonde aiguë et atteint typiquement la veine thrombosée. Cette pathologie a d'abord été décrite chez les patients présentant une thrombopénie induite à l'héparine chez lesquels la warfarine était introduite sans couverture héparinique, trop rapidement et à de trop fortes doses. L'usage des AVK est possible chez de tels patients, sous réserve d'en utiliser de petites doses⁽¹¹⁷⁾ et de co-prescrire un anticoagulant non héparinique (lepirudin, argotroban . . .)⁽³⁸⁾.

133/ Syndrome de l'orteil violet ("purple toe syndrome"):

Cet accident est rare. Il survient plus fréquemment chez les hommes présentant un terrain athéroscléreux sous-jacent sévère⁽³⁸⁾. Le mécanisme évoqué est embolique. Suite à une hémorragie induite par les

AVK se produisant à l'intérieur d'une plaque athéromateuse, des cristaux de cholestérol peuvent se détacher de cette plaque et risquent d'emboliser distalement. Cet accident peut récidiver à chaque utilisation des AVK.

2/ Patients:

21/ Principe de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur dossiers. Les patients doivent présenter un accident des AVK. Ils doivent aussi être hospitalisés à cette occasion dans l'unité de médecine polyvalente ou dans celle de soins de suite du service de médecine de l'hôpital Bellier de Nantes. La période de l'étude s'étend de janvier 1997 à décembre 2001. Ce service s'est spécialisé en médecine gériatrique aiguë polyvalente au cours de l'étude, mais le recrutement des patients était essentiellement gériatrique dès 1997. L'accident peut débuter à l'hôpital ou non, mais une partie au moins de sa prise en charge s'effectue dans le service.

L'étude est limitée aux accidents liés à la molécule princeps ou à l'effet anticoagulant.

22/ Sélection initiale des dossiers:

Pour déterminer les dossiers en rapport avec un accident des AVK, les registres du service pour les années concernées sont explorés. Le principe est de rechercher la prise d'AVK, ou les pathologies pouvant impliquer une anticoagulation orale, avec ou sans mention d'accident. On cherche aussi les pathologies hémorragiques, avec ou sans anticoagulation.

Pour effectuer cette recherche, on utilise les mots-clés "anticoagulant" et "antivitamine K" ainsi que les circonstances cliniques pouvant relever d'un traitement anticoagulant oral: "myocardiopathie", les cardiopathies emboligènes ("fibrillations auriculaires" et "arythmie", "valvulopathies" et "prothèses valvulaires", insuffisances cardiaques), les troubles du rythme cardiaque paroxystiques ou non, les "infarctus du myocarde", les manifestations thromboemboliques ("phlébite" et

“embolie pulmonaire”). Ces mots-clés sont employés seuls ou en association avec: “surdosage”, “accident”, “allergie”, “hépatite”, “anémie”, “accident vasculaire cérébral” et toute expression évocatrice de diatèse hémorragique (“hémorragie”, “hématome”, “hémarthrose”, “épistaxis”, “hémoptysie”, “hématurie”, “rectorragie”, “méléna”, “hématémèse”, “hémothorax” . . .).

Une recherche sur “anticoagulants oraux” n’est pas effectuée car l’expression est trop spécifique, avec un fort risque de rater des dossiers. Les situations cliniques en rapport avec l’héparinothérapie (prévention aiguë des complication thromboemboliques) sont exclues. Les mots-clés “surdosage”, “accident”, “allergie”, “hépatite” sans précision du produit incriminé sont exclus. On risquerait de sélectionner des dossiers sans rapport avec les AVK.

Les expressions traduisant une manifestation hémorragique même isolée sont incluses dans la recherche, afin d’éviter de manquer un effet des anticoagulants qui n’aurait pas été initialement perçu ou qui serait considéré comme mineur.

Dans le cas particulier des anémies, les expressions “anémie hémorragique” et “anémie ferriprive” même prises isolément sont retenues. Il en va de même pour le mot-clé isolé “anémie”, à condition qu’il soit associé à des causes de saignement ou des expressions évocatrices de diatèse hémorragique.

23/ Critères d’inclusion:

Les dossiers retenus sont ceux où il est fait mention de l’utilisation d’AVK et d’accidents qui leur soient imputables. On considère que toute hémorragie sous traitement AVK est en relation avec cet AVK jusqu’à preuve du contraire.

Les dossiers exclus ne comportent pas d’anticoagulation par

AVK. On ne tient pas non plus compte des dossiers relatant des surdosages aux AVK mais sans accidents.

Aucune sélection n'est effectuée sur la survenue hospitalière ou non de l'accident ni sur les raisons de cette hospitalisation. De même, il n'est pas effectué de tri sur le sexe ou l'âge du patient. Enfin, il n'est fait aucune distinction selon le type et la gravité des accidents, ni sur le niveau de l'INR, ni sur l'indication initiale du traitement anticoagulant.

Selon ce protocole, il n'est pas possible d'effectuer des appariements sur des dossiers témoins. L'étude est donc descriptive des cas observés.

24/ Champ de l'étude:

Initialement la sélection retrouve cent huit dossiers, recouvrant cent onze hospitalisations. Finalement, trente dossiers s'avèrent être en rapport avec des accidents imputables aux anticoagulants oraux. Ces dossiers concernent trente patients différents. Pour mémoire, soixante dix hospitalisations impliquent des manifestations hémorragiques sans anticoagulation. Les hémorragies liées aux héparines sont l'objet de sept hospitalisations. Trois dossiers sont en relation avec des surdosages aux AVK sans accident. Enfin, un dossier présente un relais héparine-AVK non compliqué.

Sur ces trente dossiers, le même investigateur applique une grille de recueil des données, établie après revue de la littérature. Les informations sont recueillies sur la section de dossier en rapport avec l'accident concerné. Les parties antérieures et postérieures du dossier ne rentrent pas dans le champ de l'étude, sauf pour fournir des informations sur les antécédents ou le devenir du patient.

3/ Méthode:

31/ Terrain:

L'observation du terrain de survenue a pour but de relever les facteurs de risque des accidents des AVK. Les mieux connus et les plus fréquents sont en relation avec les complications hémorragiques. Ces éléments de terrain sont ensuite rapportés aux différents accidents.

Les items concernés sont les éléments chroniques connus à l'entrée à l'hôpital et non les éléments pathologiques aigus.

311/ Caractéristiques constitutionnelles:

Ce sont le sexe, l'âge et le poids (obésité).

312/ Mode de vie:

L'habitat peut être le domicile, une structure institutionnalisée plus ou moins médicalisée non-hospitalière (maison de retraite) ou hospitalière (Soins de Longue Durée).

L'isolement est apprécié en fonction de la présence de la famille et d'éventuelles aides sociales (aide-ménagère) ou para-médicales. Le but est d'estimer les possibilités de suppléance aux éventuelles carences du sujet. Un patient institutionnalisé n'est pas considéré isolé.

Le niveau de vie est repris des données du dossier.

L'alcoolisme est diagnostiqué par le rédacteur du dossier médical.

313/ Limitations:

3131/ Limitations psycho-intellectuelles:

L'état cognitif et le niveau intellectuel sont appréciés par les soignants ayant pris en charge le patient.

Un syndrome dépressif, persistant ou non, est recherché dans les antécédents.

3132/ Dépendance physique:

L'autonomie est évaluée. Une corrélation aux grilles AGIR ou ADL est rendue difficile par le caractère rétrospectif de l'étude et la carence attendue des dossiers en éléments de dépendance. L'autonomie est donc considérée "complète" en l'absence d'anomalie notifiée, "diminuée" en cas d'utilisation d'aides ponctuelles pour les gestes de la vie quotidienne, "très diminuée" en cas de nécessité d'aides pour la majorité des gestes de la vie quotidienne. Le patient est considéré "grabataire" en cas de nécessité de prise en charge complète par le personnel soignant.

Les facteurs de risque de chutes selon Tinetti and coll. ⁽¹⁰⁸⁾, qui incluent les difficultés de mobilisation, sont recherchés. Les antécédents de chutes sont aussi notés.

3133/ Limitations sensorielles:

Il s'agit surtout des handicaps visuels ou auditifs.

314/ Antécédents et comorbidité chronique:

L'étude est guidée par la recherche des facteurs de risque. Celle-ci s'effectue appareil par appareil.

Sur le plan cardio-vasculaire, les items recherchés sont:

l'hypertension artérielle (HTA), les antécédents de pathologie ischémique cérébrale séquellaire ou non (accident vasculaire cérébral AVC ou accident ischémique transitoire AIT), les cardiopathies sévères quelle qu'en soit la cause, la fibrillation auriculaire (FA ou ACFA) permanente ou paroxystique, les valvulopathies et les prothèses valvulaires, la maladie veineuse thromboembolique (MTEV), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) quel qu'en soit le stade.

Les éléments métaboliques à noter sont: l'insuffisance rénale définie par clairance de la créatinine calculée selon formule de Cockcroft (Annexe VI) et non par la créatininémie, une éventuelle pathologie hépatique sévère, toutes les anémies chroniques sévères, le diabète sucré quel qu'en soit le type, une hématoците inférieure à 30 % de manière chronique, les hypoprotidémies chroniques, les hypercholestérolémies.

Les circonstances pouvant favoriser les saignements sont recherchées. Il peut s'agir de lésions potentiellement hémorragiques (ulcère digestif, polypes intestinaux ou vésicaux . . .) éventuellement identifiées lors d'antécédents hémorragiques majeurs survenant hors de toute anticoagulation. Les pathologies de la coagulation (thrombopénie, hémophilie, maladie de Willebrand . . .) sont recherchées comme facilitatrices d'hémorragie.

Les cancers, même considérés comme guéris, sont aussi relevés ainsi que toutes les autres comorbidités sévères chroniques pour établir le nombre de pathologies concomitantes chez un même sujet. Celles-ci comprennent en outre des items déjà signalés dans d'autres sections de l'étude: l'obésité, les troubles cognitifs et dépressifs et l'alcoolisme.

Les antécédents immuno-allergiques, quelles qu'en soient la manifestation et la substance causale, orientent vers un terrain d'hypersensibilité.

315/ Pathologies en cours:

Une place à part est faite à deux facteurs de risque hémorragique classiques sous traitement AVK: l'infarctus du myocarde (IDM) récent ⁽³⁰⁾ et l'AVC ischémique en cours.

316/ Traitement antivitamine K:

Le but est de définir les caractéristiques de la thérapie par AVK. Il s'agit concrètement de la molécule utilisée, de l'indication et du temps du traitement, de l'objectif d'efficacité visé (INR-cible). Les notions d'équilibre antérieur du traitement et de qualité de la surveillance avant l'accident sont aussi intéressantes.

Les éventuels accidents antérieurs des AVK, quelle qu'en soit la nature, sont répertoriés.

317/ Autres traitements médicamenteux habituels:

L'ordonnance d'entrée apprécie le traitement chronique, avant l'hospitalisation. Le nombre de ces médicaments, hormis l'AVK, représente la co-prescription pour un patient donné.

Les médicaments présents au moment de l'accident sont listés. Ils peuvent différer du traitement chronique.

Les associations avec les AVK contre-indiquées, déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi sont relevées.

Des recherches sur le régime alimentaire et l'automédication sont exclues devant les difficultés à les effectuer rétrospectivement si une enquête spécifique n'a pas été réalisée lors de l'hospitalisation, ce qui est loin d'être systématique.

32/ Accidents:

321/ Type:

Ils peuvent être hémorragiques, immuno-allergiques ou relever d'un autre mécanisme.

Les hémorragies sont quantifiées et classées en mineure, majeure et menaçante (Annexe IV).

322/ Caractéristiques:

Le lieu de survenue, hospitalier ou non, est noté. Sous le terme hospitalier sont regroupés les Centres Hospitaliers Universitaires et Régionaux (CHRU), Généraux et Départementaux (CHG et CHD), ainsi que les Hôpitaux Locaux. Il en va de même pour les services de Soins de Longue Durée, de Rééducation et de Convalescence dépendant des CHR, CHG ou CHD. Le domicile du patient et les structures institutionnelles, médicalisées ou non, ne dépendant pas d'un CHG sont classés comme non-hospitaliers.

L'hospitalisation peut-être indépendante de l'accident des AVK. Elle peut aussi être motivée par des faits qui s'avéreront être en relation avec cet accident. Elle peut enfin être décidée pour prise en charge d'un accident déjà diagnostiqué.

Un surdosage en AVK au moment de l'accident est recherché.

Pour les accidents hémorragiques, la localisation du saignement est répertoriée.

Les conséquences de l'accident sont appréciées le plus tard possible au moyen des consultations de contrôle, des courriers médicaux ultérieurs voire des nouvelles hospitalisations. Les patients sont considérés comme perdus de vue si les séquelles éventuelles ne sont pas

directement estimables à la fin de l'hospitalisation et que le dossier ne porte pas trace de suivi ultérieur.

33/ Accidents hémorragiques:

Les critères d'étude des accidents hémorragiques diffèrent de ceux des autres accidents. Ils sont donc traités séparément.

331/ Facteurs de risque des accidents hémorragiques:

Les caractéristiques de la population étudiée sont rapportées aux différentes hémorragies afin d'observer une éventuelle relation.

332/ Facteurs déclenchants des accidents hémorragiques:

Il s'agit des éléments aigus responsables d'hémorragies sous AVK. Ils sont diagnostiqués par le rédacteur du dossier. Pour les événements médicamenteux, la détermination de l'imputabilité intrinsèque selon Dangoumeau ⁽⁵¹⁾ est effectuée sur les données du dossier, si cela est possible (Annexe VII).

On rapproche de ces éléments toute pathologie aiguë concomitante à l'accident des AVK. Elle est considérée comme étant un facteur potentiellement favorisant, même en l'absence de données pathogéniques nettes.

333/ Facteur de terrain:

Il s'agit de toute anomalie constatée lors d'un accident des AVK, qu'elle que soit sa relation de causalité avec cet accident. On recherche plus spécifiquement: une insuffisance hépatique, une dysprotidémie, une insuffisance rénale (appréciée impérativement selon formule de Cockcroft), une inflammation (appréciée par la CRP supérieure à 10).

334/ Prise en charge des accidents hémorragiques:

Les pratiques cliniques sont évaluées selon des critères dérivés de recommandations consensuelles ^(16, 43, 104, 105, 106). Ce référentiel est présenté dans l'Annexe III. Cette évaluation est effectuée sur l'ensemble de la prise en charge: qu'elle soit totalement hospitalière ou non, sans distinction sur l'intervenant médical (généraliste ou spécialiste, hospitalier ou non) ni sur le service.

Les critères utilisés sont: l'arrêt initial des AVK, l'antagonisation de l'effet anticoagulant (en utilisant la vitamine K1 par voie orale ou parentérale, ou les unités de facteurs de coagulation PPSB, ou encore le plasma frais congelé PFC), la qualité de la surveillance INR (la fréquence surtout), la réalisation du bilan étiologique et lésionnel, la réévaluation du traitement AVK (la décision finale en elle-même n'est pas évaluée), les informations sur l'INR-cible et le monitoring du traitement anticoagulant fournies au médecin traitant. Les deux premiers items peuvent être de la responsabilité d'un médecin non-hospitalier. Sur le dernier critère, il n'est pas possible de différencier la qualité de l'information fournie selon l'intervenant (interne ou médecin senior), les courriers présents dans les dossiers hospitaliers n'étant pas signés. L'information du patient, surtout verbale, est impossible à quantifier par le biais de cette étude. Pour chaque critère, le pourcentage de conduites thérapeutiques en adéquation avec le référentiel est déterminé. Les raisons de l'inadéquation sont expliquées.

34/ Autres accidents:

Devant l'absence de référentiel officiel et la faible fréquence de ces autres accidents, il est prévu de décrire les éventuels dossiers s'y rapportant. Cette étude de cas reprend les items de terrain, de facteur déclenchant (incluant la détermination de l'imputabilité d'un événement médicamenteux), de prise en charge et d'évolution.

4/ Résultats:

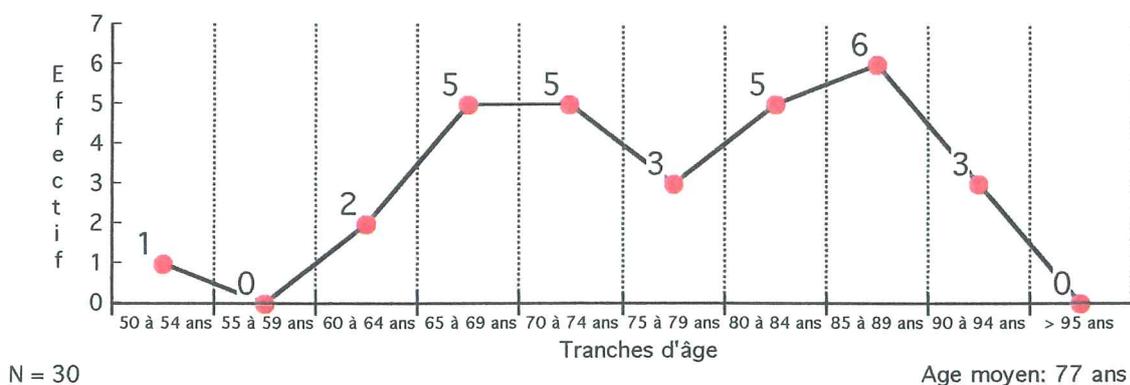
41/ Terrain:

411/ Caractéristiques constitutionnelles:

L'effectif de la population de l'étude (N) est de trente personnes: quinze hommes (50%) et quinze femmes (50%).

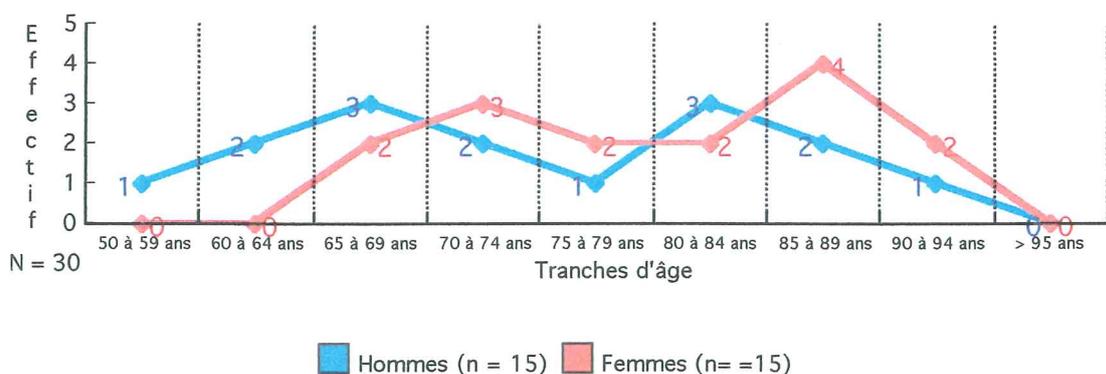
L'âge moyen de la population est de 77 ans, avec des extrêmes à 50 et 94 ans. Deux pics de population sont notés. L'un se situe vers 70 ans et l'autre dans la tranche de 85 à 89 ans. (Figure 1)

Figure 1: Répartition par âge



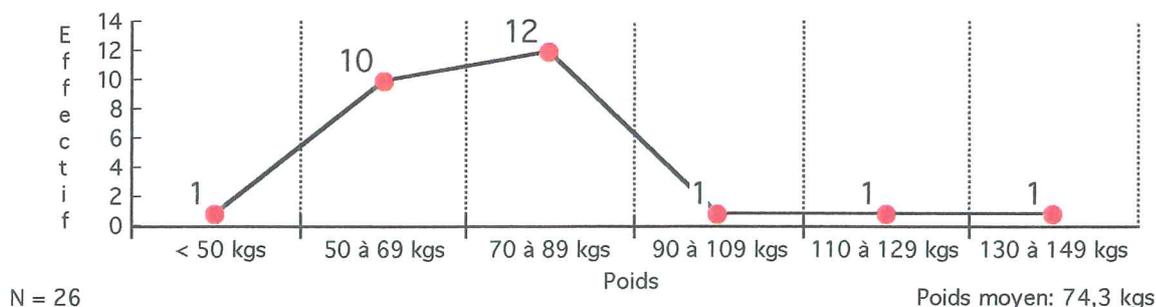
La répartition des sexes par tranche d'âge évolue de manière décalée. Les hommes sont plus nombreux avant 70 ans et dans la tranche de 80 à 84 ans, alors que l'effectif féminin est plus important de 70 à 79 ans et après 85 ans. (Figure 2).

Figure 2: Répartition des sexes selon l'âge



Vingt-six dossiers (86,7%) sont renseignés quant au poids des patients. Le poids moyen est de 74,3 kgs avec des extrêmes à 45 et 131 kgs. Les poids variant de 70 à 89 kgs sont les plus fréquents. (Figure 3)

Figure 3: Répartition par poids



Les caractéristiques de la population réparties selon les tranches d'âge sont présentées dans le Tableau A (p 32).

412/ Mode de vie:

L'item "niveau de vie" n'a jamais été renseigné et ne peut donc être exploité dans cette étude.

Les résultats sont présentés dans le Tableau A (p 32). Deux patients (6,7%) vivent en Soins de Longue Durée, ils ont tous les deux plus de 80 ans. Trois autres patients (10%), âgés de 85 à 89 ans, sont en maison de retraite. Les vingt-cinq derniers patients (83,3%) habitent à leur domicile. Douze de ces patients ont plus de 80 ans. Trois de ces vingt-cinq patients (10% de la population de l'étude) sont considérés comme isolés, ils ont tous les trois plus de 75 ans. Ces résultats soulignent, pour la population étudiée, la **prédominance du maintien à domicile même à un âge avancé, parfois malgré l'isolement**. Le recours aux structures institutionnelles est plus fréquent après 80 ans.

Deux cas d'alcoolisme sont diagnostiqués. Il s'agit de deux hommes âgés respectivement de 70 et 84 ans.

Tableau A: Caractéristiques de la population par tranche d'âge

	50 à 59 ans n = 1	60 à 64 ans n = 2	65 à 69 ans n = 5	70 à 74 ans n = 5	75 à 79 ans n = 3	80 à 84 ans n = 5	85 à 89 ans n = 6	90 à 94 ans n = 3	Total n = 30
Sexe:									
	1	2	3	2	1	3	2	1	15 (50 %)
			2	3	2	2	4	2	15 (50 %)
Poids:									
< 50 kgs							1		1 (3,3 %)
50 à 69 kgs	1	1	2		1	3	4		10 (30,3 %)
70 à 89 kgs			2	3	2	1	1	1	12 (40 %)
90 à 109 kgs			1						1 (3,3 %)
110 à 129 kgs				1					1 (3,3 %)
130 à 149 kgs						1			1 (3,3 %)
non renseigné		1		1				2	4 (13,3 %)
Habitat:									
Domicile	1	2	5	5	3	4	3	2	25 (83,3 %)
Maison de retraite							3		3 (10 %)
Soins de Longue Durée						1		1	2 (6,7 %)
Isolément					1	1		1	3 (10 %)
Alcoolisme									
Troubles cognitifs			1			1			2 (6,7 %)
Syndrome dépressif			1		1	1	1		3 (10 %)
Autonomie:					2		1		4 (13,3 %)
complète	1	2	3	5	1	2	1	1	16 (53,3 %)
diminuée					1	1	5	1	8 (26,7 %)
très diminuée			2			1		1	4 (13,3 %)
grabataire					1	1			2 (6,7 %)
Score prédictif de chute									
moyen	0	0	1,2	0,25	3	2,25	2	3	/
Antécédents de chute(s)					1	2			3 (10 %)

413/ Limitations:

Les résultats sont présentés dans le Tableau A (p 32).

4131/ Limitations psycho-intellectuelles:

L'item "niveau intellectuel" n'est jamais renseigné dans les dossiers.

Un syndrome dépressif est retrouvé dans quatre cas (13,3%). Trois de ces patients, dont l'un est considéré comme isolé, vivent à domicile. Le dernier patient, qui est âgé de plus de 85 ans, vit en maison de retraite. Par ailleurs ces patients présentent tous les quatre une autonomie diminuée.

Des troubles cognitifs de type démentiels sont retrouvés dans trois cas (10%): chez deux des patients dépressifs vivant à domicile et chez un troisième patient, grabataire et âgé de plus de 80 ans, qui vit en service de Soins de Longue Durée.

Dans la population étudiée, environ un patient sur dix est soumis à des limitations psycho-intellectuelles.

4132/ Dépendance physique:

La moitié de la population étudiée est valide (seize patients, 53,3%). L'autonomie est diminuée voire très diminuée chez respectivement huit (26,7%) et quatre patients (13,3%). Enfin, deux patientes sont grabataires (6,7%).

S'agissant des facteurs de risque de chute selon Tinetti and coll. ⁽¹⁰⁸⁾, l'item "lésions des pieds" n'est renseigné que dans un cas et le réflexe palmo-mentonnier n'est jamais recherché. La prise de sédatif est présente dans treize cas. Les troubles de la marche et de l'équilibre sont retrouvés dans quatorze cas, d'autres troubles posturaux existent dans

six cas sur les vingt-et-un dossiers renseignés. L'incapacité des membres inférieurs est présente dans dix cas et est secondaire à des séquelles d'affections neurologiques telles les AVC (un cas) ou la poliomyélite (un cas). Les autres causes ne sont pas renseignées. Le score de Tinetti and coll. ne peut donc s'apprécier que sur un maximum de quatre critères au lieu de six. Une moyenne de ce score personnel modifié est ensuite calculée par tranche d'âge. Ces scores moyens évoluent de 0/4 pour les tranches les plus jeunes (inférieures à 65 ans) à 3/4 pour les tranches les plus âgées (supérieures à 75 ans). Les scores moyens par tranche d'âge sont retranscrits dans le tableau A (p 32).

Des antécédents effectifs de chutes sont présents chez 10% de la population. Ces patients "chuteurs" appartiennent aux tranches d'âge où le score prédictif moyen est le plus élevé. Chez les autres patients, il n'est pas relevé d'antécédent de chute, et ce malgré des scores personnels parfois élevés (supérieurs à 3 sur 4).

La fréquence et la gravité de la dépendance physique évoluent parallèlement au vieillissement, et ce dès 65 ans.

4133/ Limitations sensorielles:

Dans les dossiers étudiés, il n'est pas fait mention de handicaps sensoriels, qu'ils soient visuels ou auditifs. Ces critères ne peuvent donc être retenus.

414/ Antécédents et comorbidité chronique:

La répartition de la comorbidité par tranche d'âge est donnée dans le Tableau B (p 36).

Les pathologies chroniques les plus fréquentes sont: l'hypertension artérielle retrouvée chez dix-sept sujets (56,7%), les cardiopathies sévères (hypertensives, ischémiques, valvulaires ou autres)

retrouvées chez dix-sept patients (56,7%), la fibrillation auriculaire (dix-huit sujets, 60%) et la maladie veineuse thrombo-embolique (associant diversement phlébites et embolies) (onze patients, 36,7%).

Les pathologies chroniques les moins représentées sont les insuffisances rénales modérées ou avancées (quatre patients, 13,3%) (les définitions sont données dans l'Annexe VI), les hépatopathies (un sujet, 3,3%) et les hypoprotidémies (un sujet, 3,3 %).

Quatre patient sont porteurs de prothèses valvulaires (13,3%). Ces prothèses sont toutes en position aortique, et au moins trois sont mécaniques (le type de la dernière n'est pas renseigné).

Huit patients (26,7%) signalent des lésions potentiellement hémorragiques, toutes digestives: de la gastrite congestive à l'antécédent d'ulcère gastrique néoplasique non opéré.

Deux pathologies facilitatrices d'hémorragies (6,7%) sont évoquées: un cas d'hémophilie B (sans précision quant à la gravité) et une association thrombopénie-thrombopathie survenant au cours d'une splénomégalie myéloïde (secondaire à une Polyglobulie de Vaquez vieillie).

Les autres comorbidités (12 cas, 40%) regroupent: des pathologies pulmonaires (BPCO, asthme, fibrose pulmonaire, Syndrome d'Apnée du Sommeil SAS, insuffisance respiratoire restrictive d'étiologie inconnue: un cas chacun), des hémomyélopathies (la splénomégalie myéloïde signalée plus haut, et un cas de myélodysplasie), deux cas de maladie de Horton, deux cas de maladie de Paget osseuse, et un cas de myopathie hypertonique chronique évolutive idiopathique.

Les sujets de cette étude présentent un **fort nombre moyen de comorbidité: 5,1 pathologies par personne, principalement cardiovasculaires**. Le nombre minimum est de 2 et le maximum de 11 pathologies concomitantes.

Tableau B: Comorbidité par et co-prescription par tranche d'âge

	50 à 59 ans n = 1	60 à 64 ans n = 2	65 à 69 ans n = 5	70 à 74 ans n = 5	75 à 79 ans n = 3	80 à 84 ans n = 5	85 à 89 ans n = 6	90 à 94 ans n = 3	Total n = 30
Comorbidité moyenne	2	3,5	4,8	4,6	7	5,6	5,5	5	5,1
Obésité			1	2	1	1			5 (16,7%)
Alcoolisme			1			1			2 (6,7%)
Troubles cognitifs					1	1	1		3 (10%)
Syndrome dépressif			1		2		1		4 (13,3%)
HTA > 15/9	1		4	3	1	2	4	2	17 (56,7%)
AVC		1			1	1	2		5 (16,7%)
Cardiopathie sévère			2	3	3	3	5	1	17 (56,7%)
ACFA		2	1	3	3	3	5	1	18 (60%)
Valvulopathie			1	1		1	4		6 (20%)
Prothèse valvulaire		1	1	1		1			4 (13,3%)
MTEV			2			2	4	3	11 (36,7%)
AOMI		1	1	1		1			4 (13,3%)
IRC: modérée CI < 80									1 (3,3%)
avancée CI < 40					1		1	1	3 (10%)
terminale CI < 10									
Hépatopathie: cholestase	1								1 (3,3%)
cytolyse									
Anémie chronique			1	1		1			3 (10%)
Hypercholestérolémie			1	1	1	1			4 (13,3%)
Diabète sucré		2	2	1	1	1			7 (23,3%)
Hyperuricémie					2	2	1	1	6 (20%)
Dysthyroïdie: hyper					1		1		2 (6,7%)
hypo					1	1			3 (10%)
Hypoprotidémie						1			1 (3,3%)
LHP				2		2	2	2	8 (26,7%)
PFH			1			1			2 (6,7%)
Cancers			1	2					3 (10%)
Autres co-morbidités			3	1	2	2	1	1	12 (40%)
Co-prescription moyenne	3	4	4,6	4,4	8	4,4	5,66	4	4,93

HTA: Hypertension Artérielle

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

ACFA: Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

MTEV: Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

AOMI: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

IRC: Insuffisance rénale Chronique

LHP: Lésions Hémostatiques Potentielles

PFH: Pathologies Facilitatrices d'Hémorragies

Les antécédents allergiques retrouvés sont représentés par un terrain d'hypersensibilité ORL saisonnière, et trois cas de réactions médicamenteuses présentées comme allergiques sans autre précision. Les médicaments en cause sont l'amoxicilline dans deux cas et l'aspirine pour le troisième cas.

415/ Pathologies en cours:

Un seul AVC évolutif est retrouvé. Il s'agit d'un cas inaugural, probablement ischémique mais non documenté, chez une femme de 91 ans.

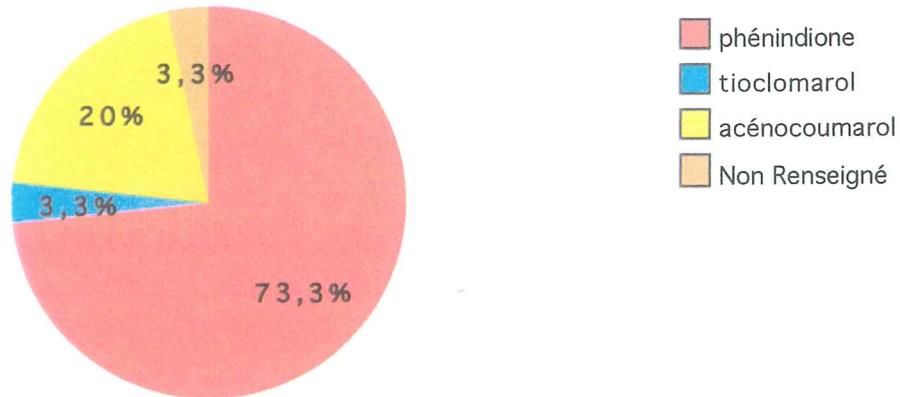
Aucun des patients de cette étude n'a souffert récemment d'infarctus du myocarde.

La répartition des facteurs de risque hémorragiques est reprise dans le paragraphe consacré aux accidents hémorragiques ainsi que dans le Tableau D (p 49).

416/ Traitement anti-vitamine K:

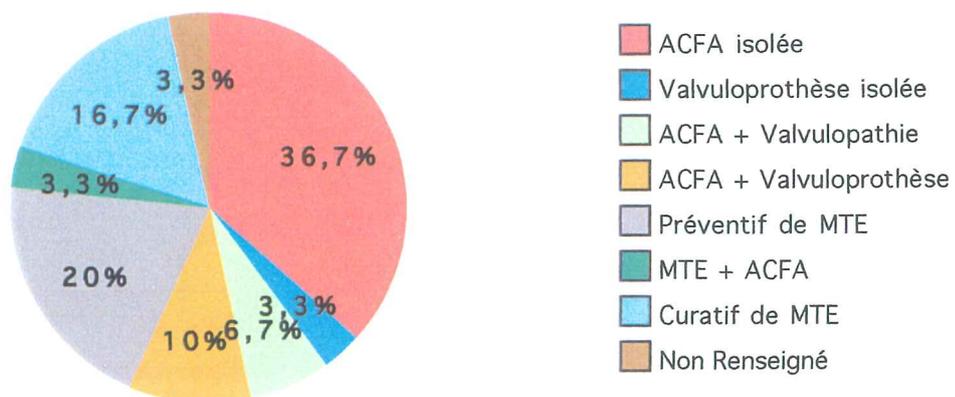
L'AVK le plus utilisé est la fluindione (PREVISCAN®) dans vingt-deux cas (73,3%), puis l'acénocoumarol (SINTROM® et MINI-SINTROM®) dans six cas (20%) et enfin le tiocloumarol (APEGMONE®) est utilisé dans un cas (3,3%). Un cas est non renseigné quant au type d'AVK utilisé. Il n'est retrouvé ni warfarine (COUMADINE®) ni phénindione (PINDIONE®). (Figure 4, p 38)

Figure 4: Prescription des différents AVK



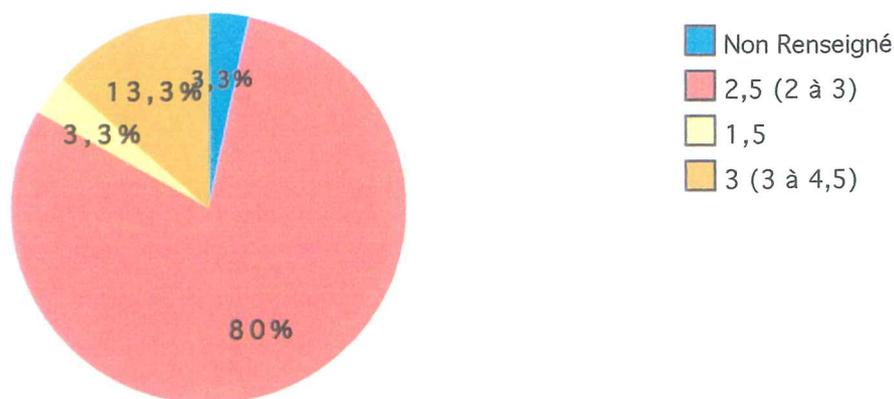
Les indications du traitement AVK sont principalement préventives (vingt-quatre cas, 80%) et majoritairement (seize cas, 53,3%) pour prévention du risque embolique sur ACFA isolée (onze cas, 36,7%) ou bien associée à une valvulopathie (deux cas, 6,7%) ou à une prothèse valvulaire aortique (trois cas, 10%). Dans un cas (3,3%), la prescription est motivée par la double indication d'ACFA et de MTE. Dans un cas, l'indication est la présence d'une valve mécanique aortique isolée. Dans six cas (20%), la motivation de la prescription est la prévention d'une récurrence de MTE, hors indication dans un cas. Enfin, un cas reste non renseigné quant à l'indication du traitement AVK (3,3%). Les indications du traitement AVK sont curatives pour cinq cas (16,7%), toutes pour pathologie veineuse dont deux cas avec embolie pulmonaire. (Figure 5)

Figure 5: Indications du traitement AVK



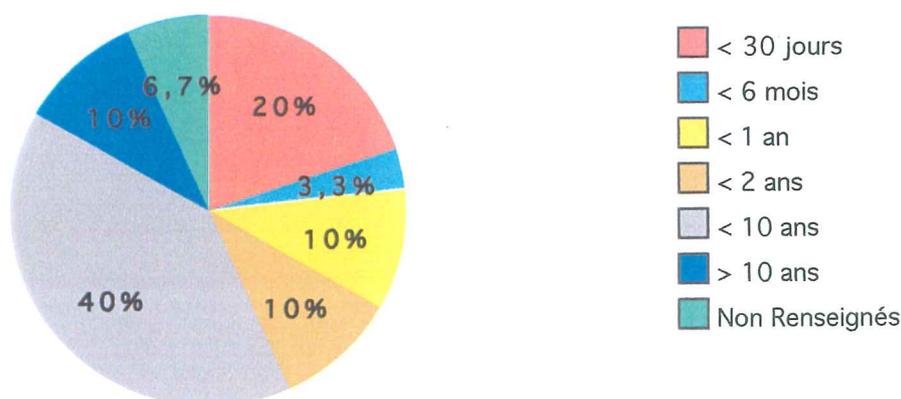
L'INR-cible le plus fréquent est de 2,5 (zone thérapeutique entre 2 et 3) (vingt-quatre cas, 80%), de 1,5 (zone thérapeutique non définie) dans un cas (3,3%) et de 3 à 3,5 dans quatre cas (13,3%). Enfin un cas (3,3%) est non renseigné quant à l'objectif du traitement AVK. (Figure 6)

Figure 6: INR-cible



La durée de traitement la plus fréquemment rencontrée se situe entre deux et dix ans (douze cas, 40%). Le traitement est initié depuis moins de trente jours dans six cas (20%), le temps minimum étant de vingt-quatre heures. Les autres durées se répartissent ainsi: moins de six mois dans un cas (3,3%), moins de douze mois dans trois cas (10%), moins de deux ans dans trois cas (10%), et enfin plus de dix ans dans trois cas (10%) avec un maximum de vingt-et-un ans. Deux cas (6,7%) sont non renseignés quant à la durée du traitement. (Figure 7)

Figure 7: Durée du traitement AVK

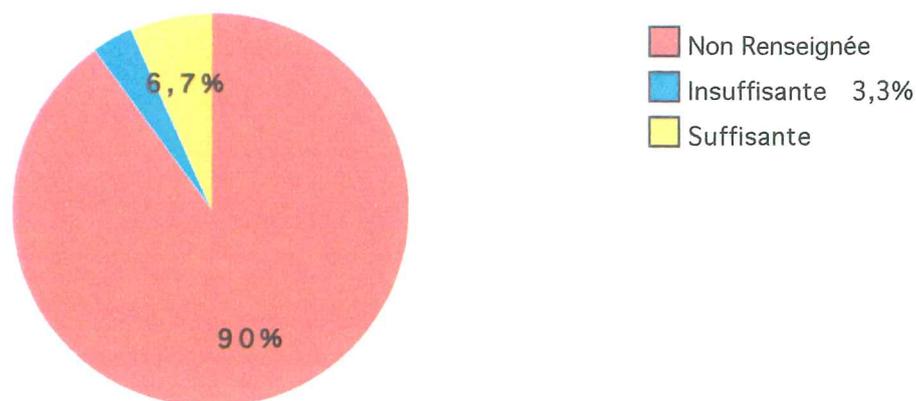


Des antécédents d'accidents hémorragiques, plus ou moins graves, en relation avec le traitement AVK sont notés dans cinq cas (20%). Il s'agit d'hématomes cutanés importants en relation ou non avec un surdosage. Une anémie hémorragique sous AVK, probablement d'origine digestive mais non explorée, est retrouvée chez un autre patient. Un troisième patient a présenté un hématome pharyngé dû à l'interaction de l'AVK avec l'aspirine. Un quatrième patient souffre d'hémorragies intra-alvéolaires récidivantes survenant sous AVK surdosés ou non. Enfin le dernier patient a présenté un épisode d'hématémèse sur ulcère gastrique sans notion de surdosage AVK.

Il n'est pas noté d'antécédent de réaction immuno-allergique aux AVK, ni d'accidents d'autre nature. En revanche, un patient a été sujet à des surdosages inexplicables.

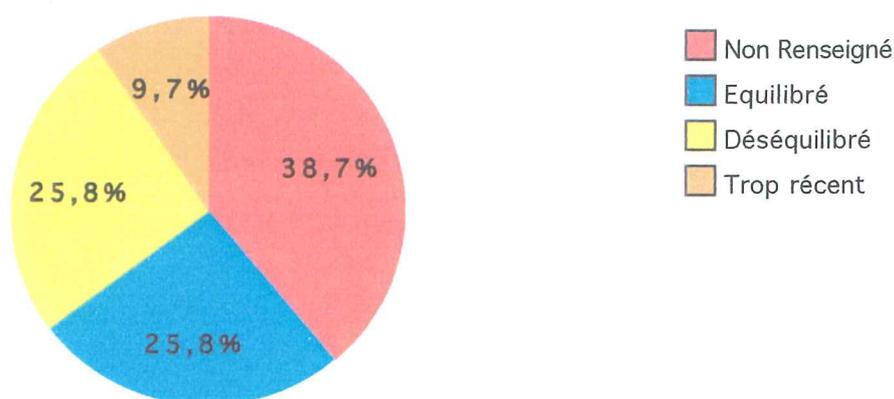
Les items de surveillance chronique et de qualification de l'équilibre antérieur du traitement sont très mal renseignés. Pour le premier item, les informations sont justes suffisantes pour déterminer que la surveillance est en adéquation avec les recommandations usuelles de l'AFSSAPS ⁽¹⁾ dans deux cas et très nettement insuffisantes dans un cas. Les vingt-sept autres dossiers sont muets quant à cette question. (Figure 8)

Figure 8: Qualité de la surveillance antérieure



En ce qui concerne l'équilibre antérieur du traitement, douze dossiers sont non renseignés (38,7%). Une bonne équilibration en zone thérapeutique n'est rencontrée que dans un quart des cas (huit dossiers, 25,8%). Des problèmes récents d'équilibration, voire des surdosages nets, sont présents dans huit dossiers (25,8%), dont deux concernant des traitements initiés depuis moins de 30 jours. Enfin, pour trois dossiers, l'introduction des AVK est trop récente (moins de neuf jours) pour pouvoir juger d'un éventuel équilibre. (Figure 9)

Figure 9: Equilibre antérieur du traitement AVK

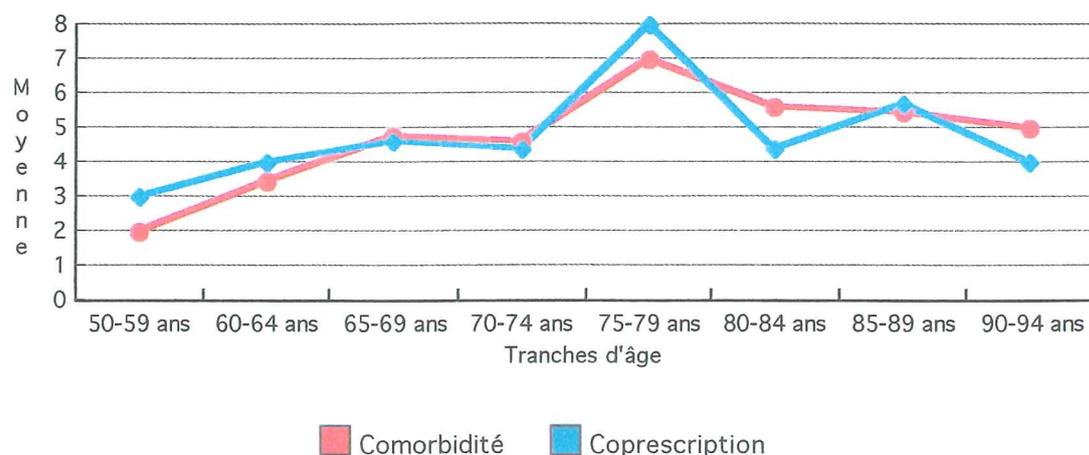


417/ Autres traitements médicamenteux habituels:

Il est noté un nombre total de cent quarante-huit prescriptions médicamenteuses chroniques sur les trente patients de l'étude, hormis les anticoagulants.

Le nombre moyen de traitements médicamenteux pris quotidiennement par chaque patient est de 4,93 médicaments. La co-prescription évolue parallèlement à la comorbidité, avec un maximum dans la tranche de 75 à 79 ans (Figure 10). Les valeurs extrêmes vont de 1 à 10 médicaments quotidiens. Les valeurs par tranche d'âge sont données dans le Tableau B (p 36).

Figure 10: Evolution comparée de la comorbidité et de la co-prescription en fonction de l'âge



Les classes médicamenteuses les mieux représentées sont les médicaments de la sphère cardio-vasculaire (cinquante-neuf prescriptions, soit 39,9% des prescriptions totales), suivis des psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, hypnotiques et anxiolytiques) pour dix-neuf prescriptions (12,8%), des substances à visée métabolique (antidiabétiques, hypolipémiants . . .) pour seize prescriptions (10,8%). Les classes les plus rarement rencontrées sont les traitements fonctionnels de la dysurie prostatique, les antihistaminiques et les antivertigineux avec chacun une prescription (0,7%).

Les médicaments les plus fréquemment rencontrés sont les antalgiques (de niveau I ou II de la classification de l'OMS, surtout à base de paracétamol seul ou plus souvent associé au dextropropoxyphène ou à la codéine; le tramadol est noté dans un cas), présents chez huit patients (26,7%). Puis viennent les inhibiteurs calciques, présents dans dix cas (33,3%) Enfin, les diurétiques de l'anse et les benzodiazépines sont présents chacun dans neuf cas (30%).

Dans le cadre du traitement chronique des patients, il n'est pas retrouvé d'associations médicamenteuses contre-indiquées formellement ou relativement avec les AVK (Annexe

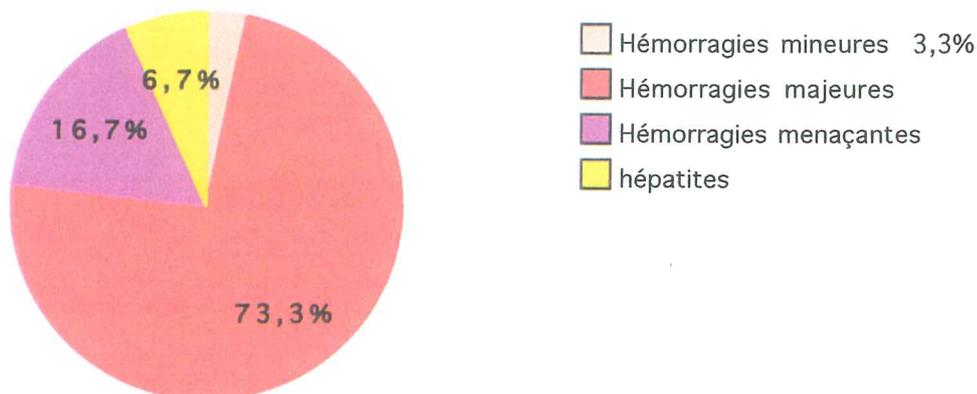
VIII). Notamment, il n'est pas noté de prescription chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs spécifiques de COX-2.

Des associations déconseillées sont néanmoins retrouvées dans cette étude. Elles se font avec l'allopurinol (cinq cas sur trente patients soit 16,7%), l'amiodarone (six cas mais aucun avec la warfarine ou l'acénocoumarol, 20%), les antidépresseurs sérotoninergiques purs (un cas avec fluvoxamine et un cas avec fluoxétine, deux fois 3,3%), les glucocorticoïdes (deux cas de prescription au cours de la maladie de Horton, 6,7%), les hormones thyroïdiennes (cinq cas, 16,7%), les fibrates (trois cas dont un associant deux fibrates, 10%), les statines (un cas, 3,3%), la pentoxyphilline (un cas, 3,3%).

42/ Accidents:

421/ Type:

Figure 11: Proportions des différents accidents des AVK



La majorité des accidents sont des hémorragies, principalement des hémorragies majeures (73,3%). On recense par ailleurs et selon la gravité (Annexe IV): une hémorragie mineure (3,3%) et six hémorragies menaçantes (16,7%) dont trois mortelles.

Deux accidents immuno-allergiques sont notés (6,7%). Il s'agit de deux hépatites à la fluindione. Ces deux dossiers sont détaillés dans le

paragraphe 44 consacré aux accidents autres qu'hémorragiques (p 62).

Il n'est pas retrouvé de nécrose cutanée ni de gangrène veineuse ni de syndrome de l'orteil pourpre.

422/ Caractéristiques:

Les caractéristiques des accidents en fonction de leur type et de leur gravité sont présentées dans le tableau C ci-dessous.

Tableau C: Caractéristiques des accidents en fonction de leur type et de leur gravité

	Hémorragies			Hépatites n = 2	Total N = 30
	mineures n = 1	majeures n = 21	menaçantes n = 6		
Survenue: hospitalière	1	5 (23,8 %)	1 (16,7 %)	1	8 (26,7 %)
non-hospitalière		16 (76,2 %)	5 (83,3 %)	1	22 (73,3 %)
Motif d'hospitalisation:					
accident lui-même		10 (47,6 %)	1 (16,7 %)	1	12 (40 %)
signes cliniques associés		5 (23,8 %)	4 (66,7 %)		9 (30 %)
autre cause	1	6 (28,6 %)	1 (16,7 %)	1	9 (30 %)
INR effectif: surdosé		15 (71,4 %)	4 (66,7 %)	1	20 (66,7 %)
non surdosé	1	4 (19 %)	1 (16,7 %)	1	7 (23,3 %)
non renseigné		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)		3 (10 %)
Localisation: ORL	1				1 (3,3 %)
articulaire		1 (4,8 %)			1 (3,3 %)
intracrânienne		2 (9,5 %)	4 (66,7 %)		6 (20 %)
digestive		6 (28,6 %)	1 (16,7 %)		7 (23,3 %)
urinaire		4 (19 %)			4 (13,3 %)
parties molles		7 (33,3 %)	1 (16,7 %)		8 (26,7 %)
indéterminée		1 (4,8 %)			1 (3,3 %)
hépatique				1	1 (3,3 %)
Conséquences: PDV		11 (52,4 %)		1	12 (40 %)
absence de séquelles	1	8 (38,1 %)	2 (33,3 %)	1	12 (40 %)
séquelles		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)		3 (10 %)
décès			3 (50 %)		3 (10 %)

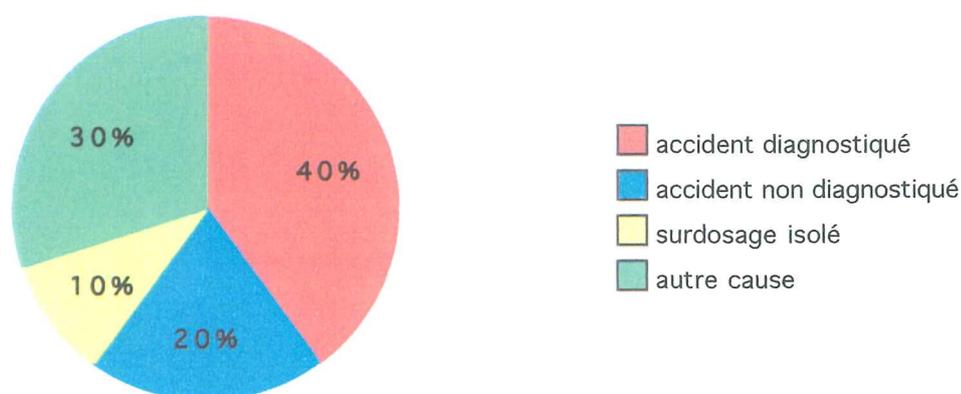
INR: International Normalized Ratio

PDV: Perdu De Vue

Les accidents débutent le plus souvent en secteur non-hospitalier: au domicile ou en maison de retraite (vingt-deux cas, 73,3%). Il ne sont pas forcément diagnostiqués à ce moment-là. Il surviennent moins fréquemment en service hospitalier (huit cas, 26,7%) qu'il s'agisse de Soins de Longue Durée ou d'hospitalisation aiguë.

La figure 12 ci-après présente les différents motifs d'hospitalisation.

Figure 12: Motifs d'hospitalisation

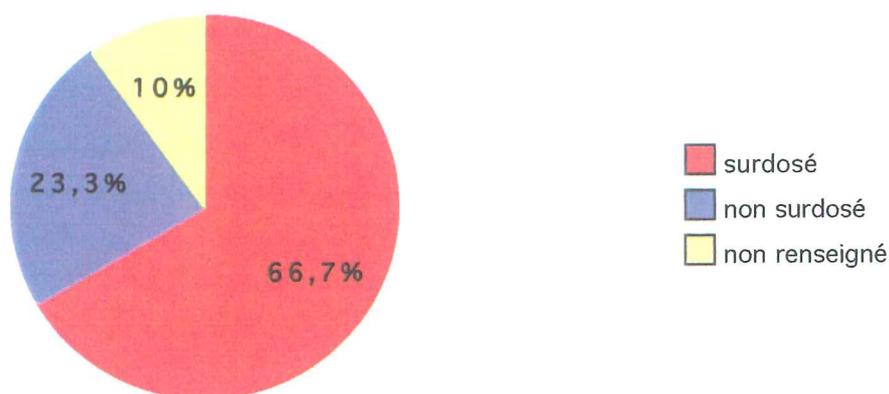


On note un défaut de diagnostic pré-hospitalier des accidents des AVK. En effet, le motif d'hospitalisation n'est un accident des AVK préalablement identifié que dans un tiers des cas. De plus, dans 20% des cas, l'accident n'est pas initialement diagnostiqué malgré les signes cliniques s'y rapportant. Ces derniers motivent néanmoins souvent l'hospitalisation. Il faut noter que tous les dossiers d'hémorragie intracrânienne (donc à fort potentiel de gravité) de cette étude sont dans un tel cas de figure: malgré des signes d'appels souvent neurologiques, l'hypothèse d'une hémorragie n'est évoquée qu'avec un retard diagnostique très dommageable pour le patient (jusqu'à plus de trois semaines). Dans trois cas (10%), l'hospitalisation est décidée devant un surdosage en AVK apparaissant initialement isolé. Enfin dans les neuf derniers cas (30%), le motif d'hospitalisation est totalement indépendant d'un accident des AVK. L'hospitalisation est décidée pour une toute autre cause et, lors du séjour, l'accident survient ou se révèle

(découverte fortuite d'une anémie par hémorragie distillante). On en rapproche les accidents existant avant l'hospitalisation, mais qui n'ont pas été initialement jugés justifiables en eux-mêmes d'une hospitalisation.

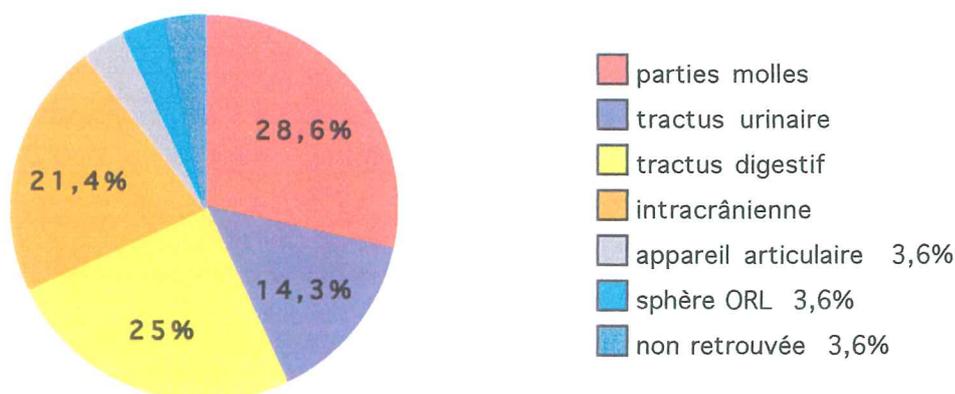
Un surdosage en AVK est retrouvé dans la majorité des cas, qu'il soit modéré (par exemple INR à 2,88 pour un objectif à 1,5) ou massif avec un INR supérieur à 10, voire à 40. L'INR lors de l'accident n'est pas renseigné dans trois dossiers (10%) d'accident survenant à domicile ou en long séjour et dont les informations d'entrée sont succinctes. Enfin l'INR n'est pas surdosé dans sept cas (23,3%), c'est-à-dire qu'il se trouve en zone thérapeutique voire qu'il est sous-dosé. (Figure 13)

Figure 13: INR lors de l'accident



La figure 14 ci-après présente les différentes localisations hémorragiques.

Figure 14: Localisation des hémorragies



Les hémorragies concernent principalement les parties molles, les tractus urinaire et digestif et la localisation intracranienne. Plus rarement sont intéressés l'appareil articulaire et la sphère ORL. Enfin dans un cas (3,6%) l'hémorragie est très probable devant l'anémie qui en découle mais son origine n'est pas retrouvée.

La localisation intra-cranienne apparaît plutôt génératrice d'hémorragies menaçantes, alors que la localisation aux parties molles est deux fois plus fréquente dans le groupe des hémorragies majeures que dans celui des hémorragies menaçantes.

Les conséquences des accidents sont marquées par le **fort taux de perdus de vue** (12 cas; 40%). Les dossiers hospitaliers de ces patients ne continuent pas après l'accident des anticoagulants. Les éventuelles séquelles ne sont pas notifiées. De même, on note la **forte proportion d'absence de séquelles** (douze cas, 40%). Il s'agit principalement de dossiers d'hémorragies majeures. Des séquelles sont retrouvées dans trois cas. L'un de ces dossiers décrit une neuropathie sensitivo-motrice survenant suite à un hématome musculaire compressif (hémorragie majeure). Le deuxième illustre les conséquences en cascade d'un accident des AVK. Un homme de 81 ans, autonome et actif, présente une septicémie dont le point de départ est le cathéter périphérique ayant servi à une transfusion sanguine motivée par une hémorragie digestive distillante sous AVK surdosé. Cette septicémie est responsable d'une greffe oslérienne sur valve mécanique aortique, avec un très probable embolie septique cérébral. Après plus de trois mois d'hospitalisation, le patient, grabataire, est placé en institution. L'hémorragie initiale n'est qualifiée que de majeure et le patient ne présente pas de conséquences qui lui soient directement imputables. Les séquelles du dernier cas, hémiplegie flasque et complications de décubitus, sont par contre directement rattachables à l'hémorragie cérébrale initiale. Enfin, **les cas de décès sont tous en relation avec une hémorragie intracrânienne.**

43/ Accidents hémorragiques:

L'unique hémorragie mineure de l'étude ne peut permettre quelque conclusion que ce soit.

431/ Facteurs de risque des accidents hémorragiques:

Les facteurs de risque selon la gravité de l'accident sont collégiés dans le Tableau D (p 49).

Le groupe des hémorragies majeures est le mieux représenté. Il apparaît homogène quant aux classes d'âge, avec tout de même une prédominance aux âges élevés. Les accidents avec **INR surdosé** sont majoritaires (85,7% des cas). S'agissant de la durée de traitement, deux pics de fréquence se détachent: **les temps très courts (moins de trente jours) et les temps longs (plus de deux ans de traitement)**.

Le groupe des hémorragies menaçantes apparaît lui-aussi homogène sur les tranches d'âge. Le traitement est aussi **fréquemment surdosé** (66,7% des cas). L'impact de la durée de traitement apparaît moins nettement que pour la catégorie précédente étant donnée la **forte proportion d'items non renseignés**. Ces patients apparaissent aussi polypathologiques que dans le groupe précédent et un peu plus polymédiqués. Le nombre moyen de médicaments est de 5,33 contre 4,66 dans le groupe des hémorragies majeures.

Tableau D: Les accidents hémorragiques en fonction de leurs facteurs de risque

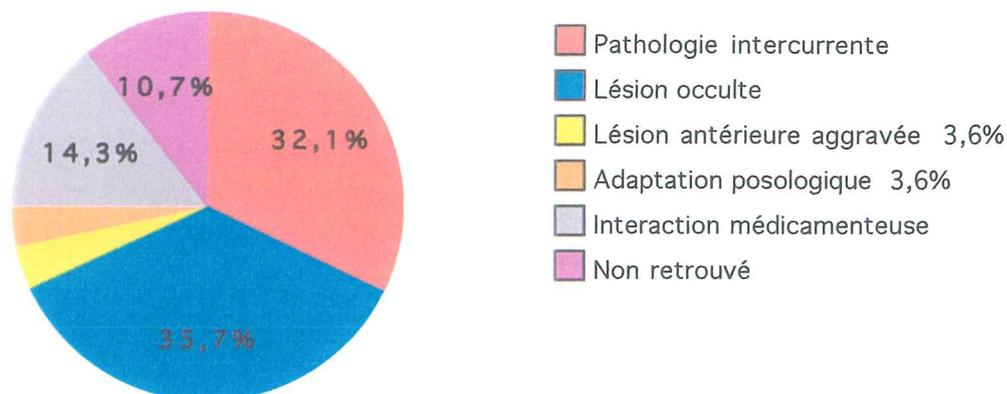
		Hémorragies			Total
		mineures n = 1	majeures n = 21	menaçantes n = 6	N = 28
Age:	60 à 64 ans		1 (4,8 %)	1 (16,7 %)	2 (7,1 %)
	65 à 79 ans		3 (14,3 %)	1 (16,7 %)	4 (14,3 %)
	70 à 74 ans	1	4 (19 %)		5 (17,9 %)
	75 à 79 ans		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
	80 à 84 ans		4 (19%)	1 (16,7 %)	5 (17,9 %)
	85 à 89 ans		5 (23,8 %)	1 (16,7 %)	6 (21,4 %)
	90 à 94 ans		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
INR cible:	1,5		1 (4,8 %)		1 (3,6 %)
	2,5		18 (85,7 %)	5 (83,3 %)	23 (82,1 %)
	3	1	2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	4 (14,3 %)
INR effectif:	surdosé		15 (71,4 %)	4 (66,7 %)	19 (67,9 %)
	non surdosé	1	4 (19 %)	1 (16,7 %)	6 (21,4 %)
	non renseigné		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
Durée:	< 30 jours		5 (23,8 %)		5 (17,9 %)
	< 6 mois		1 (4,8 %)		1 (3,6 %)
	< 1an		2 (9,5 %)		2 (7,1 %)
	< 2 ans		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7%)
	> 2 ans	1	10 (47,6 %)	1 (16,7 %)	12 (42,9 %)
	> 10 ans		1 (4,8 %)	2 (33,3 %)	3 (10,7 %)
	non renseignée			2 (33,3 %)	2 (7,1 %)
Antécédents hémorragiques		1	4 (19 %)	1 (16,7 %)	6 (21,4 %)
Comorbidité moyenne		11	4,86	4,33	/
Hypertension Artérielle		1	12 (57,1 %)	2 (33,3 %)	15 (53,6 %)
Cardiopathie sévère		1	(57,1 %)	4 (66,7 %)	17 (60,7 %)
IDM récent					
Insuffis. rénale:	modérée CI < 80	1			1 (3,6 %)
	avancée CI < 40		3 (14,3 %)		3 (10,7 %)
	terminale CI < 10				
Pathologie cérébrovasculaire			4 (19 %)	1 (16,7 %)	5 (17,9 %)
Diabète	1		2 (9,5 %)	4 (66,7 %)	7 (25 %)
Pathologies hépatiques	NR		NR	NR	NR
Alcoolisme			1 (4,8 %)	1 (16,7 %)	2 (7,14%)
Néoplasie			5 (23,8 %)		5 (17,9 %)
AVC en cours				1 (16,7 %)	1 (3,6 %)
Troubles cognitifs			3 (14,3 %)		3 (10,7 %)
Syndrome dépressif			2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
Autonomie:	complète	1	12 (57,1 %)	2 (33,3 %)	15 (53,6 %)
	diminuée		5 (23,8 %)	3 (50 %)	8 (28,6 %)
	très diminuée		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
	grabataire		2 (9,5 %)		2 (7,1 %)
Score moyen prédictif de chute	NR		1,47	2,17	/
LHP	1		6 (29,6 %)		7 (25 %)
PFH			2 (9,5 %)		2 (7,1 %)
Co-prescription moyenne		6	4,66	5,33	/

INR: International Normalized Ratio
 AVC: Accident vasculaire cérébral
 IDM: Infarctus Du Myocarde

LHP: Lésions Hémorragiques Potentielles
 PFH: Pathologies Facilitatrices d'Hémorragies
 NR: Non Renseigné

4321/ Proportions:

Figure 15: Proportions des différents facteurs déclenchants



Sans distinction sur la gravité de l'hémorragie, on retrouve une **nette prédominance de la responsabilité des pathologies intercurrentes et des lésions occultes** (respectivement 32,1% et 35,7%) dans la survenue d'accidents hémorragiques sous AVK. Les pathologies intercurrentes sont surtout traumatiques (principalement les chutes) et responsables d'hématomes musculaires. Les lésions occultes révélées par les accidents hémorragiques sont par ordre de fréquence: digestives, urinaires et ORL. Un cas particulier est à souligner: la possibilité d'une lésion cachée non détectable par les explorations actuelles. Dans cette étude, un exemple est fourni par une hémorragie méningée, pour laquelle il n'est pas retrouvé de point de saignement.

L'aggravation d'une pathologie antérieure, en l'occurrence une néoplasie digestive, est retrouvée dans un dossier (3,6%).

Une mauvaise gestion du traitement est responsable d'un surdosage persistant et à terme d'une hémorragie menaçante dans un cas (3,6%). L'adaptation posologique était sous la responsabilité du patient lui-même, sans notion de surveillance par un professionnel de santé !

Les interactions médicamenteuses interviennent pour un peu plus d'un septième des cas (quatre dossiers, 14,3%). L'un de ces cas décrit une interaction avec le **miconazole**, prescrit depuis peu de temps pour lutter contre une mycose buccale. Cette association, pourtant strictement contre-indiquée, est responsable d'une hémorragie mortelle. L'imputabilité intrinsèque calculée selon la méthode de Dangoumeau (Annexe VII) retrouve un score chronologique "plausible" (C2), un score sémiologique "vraisemblable" (S3) et donc un score d'imputabilité intrinsèque "vraisemblable" (I3). La deuxième interaction est liée à l'adjonction d'un **AINS**, la nabumétone, au traitement AVK. Cette association est déconseillée selon la terminologie du Vidal[®], et strictement contre-indiquée chez le sujet âgé, comme pour tous les AINS. Les scores chronologique et sémiologique retrouvés sont "plausibles" (C2 et S2), donc le score d'imputabilité intrinsèque est "plausible" (I2). Les deux dernières interactions s'effectuent chacune avec des **antibiotiques**. La détermination de leur imputabilité est gênée par l'absence d'identification de ces antibiotiques. Néanmoins, leurs scores chronologiques et sémiologiques calculés sont au moins "plausibles" (C2 et S2) si bien que leurs imputabilités intrinsèques respectives sont aussi au moins "plausibles" (I2).

Enfin dans quatre dossiers (14,3%), la cause de l'accident hémorragique reste inconnue.

Le Tableau E (p 52) reprend ces constatations.

Tableau E: Les accidents hémorragiques en fonction de leurs facteurs favorisants

	Hémorragies			Total N = 28
	mineures n = 1	majeures n = 21	menaçantes n = 6	
Les facteurs déclenchants				
Pathologie intercurrente:		8 (38,1%)	1 (16,7%)	9 (32,1%)
traumatique		4 (19%)	1 (16,7%)	5 (17,9%)
infectieuse		1 (4,8%)		1 (3,6%)
cancer		1 (4,8%)		1 (3,6%)
hépatite non liée aux AVK		1 (4,8%)		1 (3,6%)
chondrocalcinose en poussée		1 (4,8%)		1 (3,6%)
Lésion occulte:	1	8 (38,1%)	1 (16,7%)	10 (35,7%)
digestive		5 (23,8%)	1 (16,7%)	6 (21%)
urinaire		2 (9,5%)		2 (7,1%)
ORL	1			1 (3,6%)
infra-clinique		1 (4,8%)		1 (3,6%)
Lésion antérieure aggravée:		1 (4,8%)		1 (3,6%)
Monitoring inadéquat du traitement			1 (16,7%)	1 (3,6%)
Interaction médicamenteuse		2 (9,5%)	2 (33,3%)	4 (14,3%)
Non retrouvé		2 (9,5%)	1 (16,7%)	3 (12,5%)
Pathologies aiguës associées:				
diabète décompensé		2 (9,5%)	2 (33,3%)	4 (14,3%)
maladie de Horton en poussée		1 (4,8%)		1 (3,6%)
phlébite		2 (9,5%)		2 (7,1%)
hypothyroïdie		1 (4,8%)		1 (3,6%)
décompensation cardiaque	1		1 (16,7%)	2 (7,1%)
Les facteurs de terrain				
Inflammation	1	15 (71,4%)	3 (50%)	19 (67,9%)
Insuffis. rénale: modérée CI < 80	1	13 (61,9%)	5 (83,3%)	19 (67,9%)
avancée CI < 40		5 (23,8%)	1 (16,7%)	6 (21,4%)
terminale CI < 10				
absente		3 (12,5%)		3 (12,5%)
Pathologie hépatique cholestase		4 (19%)	1 (16,7%)	5 (17,9%)
cytolyse				
mixte		2 (9,5%)		2 (7,1%)
élévation isolée des Gamma GT	1	3 (12,5%)	1 (16,7%)	5 (17,9%)
Hypoprotidémie	1	8 (38,1%)	1	10 (35,7%)

4322/ Selon la gravité de l'accident hémorragique

Ces résultats sont exposés dans le Tableau E (p 52).

Dans le groupe des hémorragies majeures, les **pathologies intercurrentes et les lésions occultes** sont prédominantes (16 cas, 76% des hémorragies majeures). En ce qui concerne les pathologies intercurrentes, la cause principale est traumatique. La présence d'une hépatite médicamenteuse au méprobomate (4,8%) est à noter. Elle est responsable d'une insuffisance hépatique et donc d'un accident hémorragique sous AVK. Infection, cancer et chondrocalcinose en poussée interviennent chacun pour un cas, soit 4,8%. S'agissant des lésions occultes, la répartition anatomique est la même que celle développée dans le paragraphe précédent.

Les proportions des facteurs déclenchants identifiés pour les accidents hémorragiques menaçants apparaissent équilibrées. L'existence de deux **interactions médicamenteuses** (33,3% des facteurs déclenchants de ce groupe) est à souligner.

433/ Facteurs de terrain:

Les résultats sont présentés dans le Tableau E (p 52).

Ces facteurs de terrain peuvent être en relation avec l'élément déclenchant de l'accident (l'inflammation par exemple) ou n'avoir aucune relation directe clairement identifiée avec l'accident des AVK (la décompensation diabétique par exemple).

Il est important de constater la **forte fréquence des insuffisances rénales**, dont un quart sont avancées, et ce quel que soit la gravité de l'accident hémorragique. Les définitions sont données dans l'Annexe VI.

434/ Prise en charge des accidents hémorragiques:

Le protocole de prise en charge choisi comme référence pour cette étude est dérivé des recommandations de L'American College of Chest Physicians ^(1, 16, 17, 18, 43, 104, 105, 106). Il est reproduit dans l'Annexe III.

Tableau F: Evaluation de la prise en charge des accidents hémorragiques sous traitement AVK

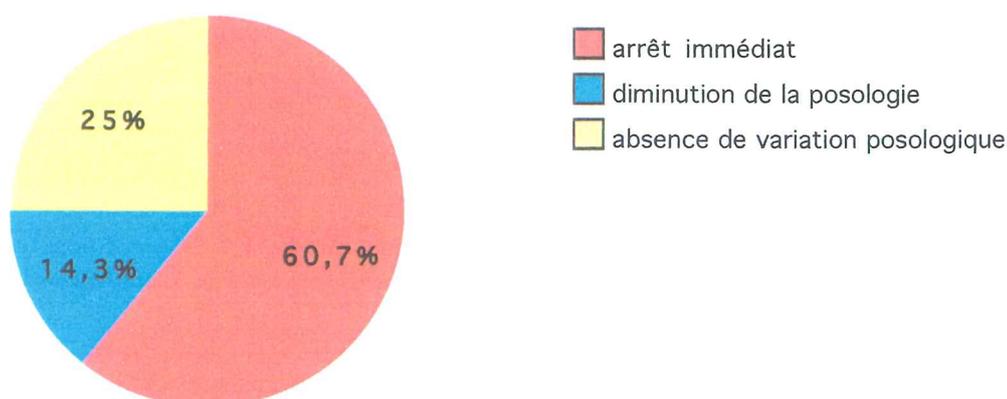
	Hémorragies			Total N = 28
	mineures n = 1	majeures n = 21	menaçantes n = 6	
Traitement AVK:				
arrêt immédiat		12 (57,1%)	5 (83,3 %)	17 (60,7 %)
diminution de la posologie		4 (19 %)		4 (14,3 %)
absence de variation posologique	1	5 (23,8 %)	1 (16,7 %)	7 (25 %)
Adéquation au référentiel: oui	1	12 (57,1 %)	4 (66,7 %)	17 (60,7 %)
non		7 (33,3 %)	1 (16,7 %)	8 (28,6 %)
non applicable		2 (9,5 %)	1 (16,7 %)	3 (10,7 %)
Antagonisation:				
réalisée		7 (33,3 %)	3 (50 %)	10 (35,7 %)
non réalisée	1	13 (61,9 %)	3 (50%)	17 (60,7 %)
non renseignée		1 (4,8 %)		1 (3,6 %)
Adéquation au référentiel: oui	1	3 (12,5 %)	2 (33,3 %)	6 (21,4 %)
non		13 (61,9 %)	1 (16,7%)	14 (50 %)
non applicable		5 (23,8 %)	3 (50 %)	8 (28,6 %)
Bilan:				
réalisé	1	19 (90,5 %)	4 (66,7%)	24 (85,7 %)
non réalisé		2 (9,5 %)	2 (33,3 %)	4 (14,3 %)
si réalisé, le bilan est productif:	1 / 1	12 / 19	4 / 4	17/24 (70,8%)
Ré-évaluation du traitement: oui		19 (90,5 %)	3 (50 %)	22 (78,6 %)
non	1	1 (4,8 %)		2 (7,1 %)
non applicable		1 (4,8 %)	3 (50 %)	4 (14,3%)
si oui: reprise avec même INR-cible		4 / 19	1 / 3	5 / 22
avec INR-cible diminué		5 / 19		5 / 22
absence de reprise		10 / 19	2 / 3	12 / 22
Conseils au médecin traitant:				
satisfaisants		13 (61,9 %)	1 (16,7 %)	14 (50 %)
incomplets		1 (4,8 %)	1 (16,7%)	2 (7,1 %)
absents	1	6 (28,6 %)	1 (16,7%)	8 (28,6 %)
non applicable		1 (4,8 %)	3 (50 %)	4 (14,3 %)

4341/ Gestion aiguë du traitement AVK:

Le traitement AVK est arrêté dans 60,7 % des cas. Cette proportion apparaît plus importante dans le groupe des hémorragies menaçantes (83,3 %) que dans le groupes des hémorragies majeures (57,1%). Une diminution simple de la posologie des AVK est constatée dans 14,3% des cas, tous en rapport avec une hémorragie majeure. Enfin, **l'accident hémorragique n'entraîne pas de variation posologique dans 25% des cas**, soit 23,8% des hémorragies majeures (cinq cas) et 16,7% des hémorragies menaçantes (un cas). Cette conduite thérapeutique surprenante est liée à l'absence de surveillance de l'INR de patients présentant pourtant des signes hémorragiques (hématomes cutanés multiples, voire hématurie macroscopique). L'hémorragie est manifeste mais négligée par le patient voire par le médecin. Le surdosage sous-jacent n'est pas dépisté et le tableau se complète: hématomes profonds voire hémorragie intra-cranienne dans un cas: la patiente en est décédée. L'absence de variation posologique est aussi adoptée dans l'unique dossier d'hémorragie mineure. Mais dans ce cas, l'INR est étroitement surveillé et le traitement étiologique rapidement mis en oeuvre (cautérisation d'une varice de la tâche vasculaire nasale).

La Figure 16 ci-après illustre la répartition des différents modes de gestion aiguë du traitement AVK lors d'une hémorragie.

Figure 16: Gestion aiguë du traitement AVK lors d'une hémorragie



La gestion du traitement AVK de l'unique hémorragie mineure est considérée comme adaptée par le référentiel. En effet, l'absence de modification de la posologie des AVK est possible lorsque l'INR n'est pas surdosé et que le saignement est mineur.

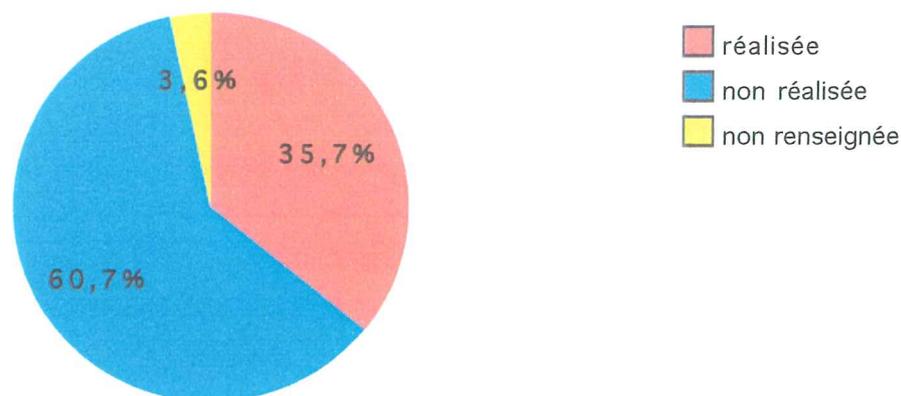
En ce qui concerne la gestion du traitement AVK dans le cadre des hémorragies autres que mineures, l'adéquation au référentiel se définit comme l'arrêt impératif du traitement anticoagulant oral.

Dans le cadre des hémorragies majeures, la prise en charge n'est jugée adéquate par le référentiel que dans la moitié des cas (57,1%, douze dossiers). Dans un tiers des cas (33,3%, sept dossiers), le traitement est simplement diminué ou n'est pas modifié. La prise en charge est jugée inappropriée par le référentiel. Enfin, l'évaluation est impossible dans 9,5% des cas (deux dossiers), la situation clinique initiale étant insuffisamment renseignée.

Les deux tiers des dossiers d'hémorragies menaçantes sont évalués favorablement (66,7%, quatre dossiers). La prise en charge de 16,7% des cas (un dossier) est jugée inopportune devant l'absence de modification du traitement AVK, liée à l'absence de surveillance. Enfin, 16,7 % des cas (un dossier) ne sont pas analysables: l'arrêt ayant été effectué avant l'accident hémorragique devant un surdosage isolé.

Globalement, sans tenir compte de la gravité des hémorragies, **la gestion aiguë du traitement AVK n'est jugée adéquate que dans un peu moins des deux tiers des cas (60,7% des cas, dix-sept dossiers), inadéquate dans 28,6% des cas (huit dossiers) et non évaluable dans 10,7% des cas (trois dossiers).**

Figure 17: Antagonisation du traitement AVK lors d'une hémorragie



L'antagonisation du traitement AVK est réalisée dans 35,7% des cas (dix dossiers) de cette étude, et dans 50% des cas d'hémorragies menaçantes. Elle est absente dans 60,7% des cas (dix-sept dossiers), dont 60,9% des dossiers d'hémorragies majeures et l'unique dossier d'hémorragie modérée. Il n'est pas du tout fait mention de l'antagonisation dans 3,6% des cas (un dossier), en raison d'un **manque de communication** entre les différents services hospitaliers. Il s'agit d'un dossier d'hémorragie majeure.

L'étude de la réalisation de l'antagonisation par rapport au référentiel conclue à l'adéquation de la prise en charge du cas d'hémorragie mineure. L'antagonisation n'a pas été faite et elle n'était pas justifiée.

En ce qui concerne les hémorragies autres que mineures, l'antagonisation est indispensable en sus de l'arrêt des AVK, rapidement, au minimum avec de la vitamine K par voie intraveineuse et en hospitalisation. Dans le cadre des hémorragies majeures, l'antagonisation est jugée appropriée dans 12,5% des cas (trois dossiers), inappropriée dans 61,9% des cas (treize dossiers) et non analysable dans 23,8% des cas (cinq dossiers). L'inadéquation de la prise en charge est liée à

l'absence ou au retard de l'antagonisation par rapport au diagnostic. Elle peut aussi être en relation avec une posologie ou une voie d'administration inadaptée. Cinq dossiers ne rentrent pas dans les cadres du référentiel en raison du manque de renseignements cliniques fournis, ou parce que la prise en charge de l'hémorragie est compliquée par la présence de thrombophlébite distale ou de valve mécanique ou encore d'un tableau d'accident vasculaire cérébral non encore exploré.

En ce qui concerne les hémorragies menaçantes, le diagnostic d'adéquation de l'antagonisation est porté dans 33,3% des cas (deux dossiers). Dans un autre dossier, la prise en charge est jugée inadéquate devant le retard de l'antagonisation. Enfin, 50% des cas (trois dossiers) sont jugés non analysables en raison d'une suspicion initiale d'accident ischémique cérébral. Il est à noter que dans un dossier de choc hémorragique sur méléna, le patient a reçu non seulement 20 mg de vitamine K par voie IVL mais aussi deux flacons de PPSB et deux flacons de PFC. C'est le seul dossier de cette étude où l'antagonisation est à ce point complète.

Globalement, sans tenir compte des différentes gravités hémorragiques, **l'antagonisation n'est utilisée de manière appropriée que dans environ un cinquième des cas (21,4%, six dossiers). Elle est inappropriée dans 50% des cas (quatorze dossiers) et non évaluable dans 28,6% des cas (huit dossiers).**

4343/ Surveillance de l'INR:

Cet item ne peut être retenu dans cette étude sur la prise en charge des accidents hémorragiques des AVK.

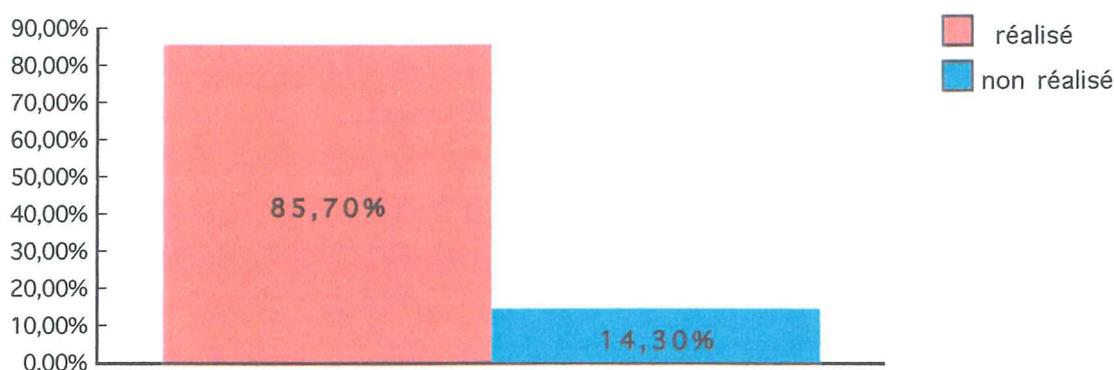
Premièrement parce que l'acuité de cette surveillance dépend des options thérapeutiques précédentes. Si par exemple l'antagonisation du traitement AVK n'est pas faite et ce en inadéquation avec le référentiel, alors le rythme de surveillance, même s'il est adapté au

traitement choisi, est forcément en inadéquation avec le-dit référentiel.

Une deuxième raison tient à la gestion des dossiers hospitaliers. Pour minimiser l'encombrement de ces dossiers, les examens biologiques sont regroupés sur une même feuille. S'agissant d'examens répétés, il arrive que tous les résultats ne soient pas recopiés, ou encore que leur horaire ne le soit pas. Le risque est alors grand de méjuger la fréquence d'une surveillance.

4344/ Réalisation du bilan:

Figure 18: Proportions de réalisation du bilan étiologique



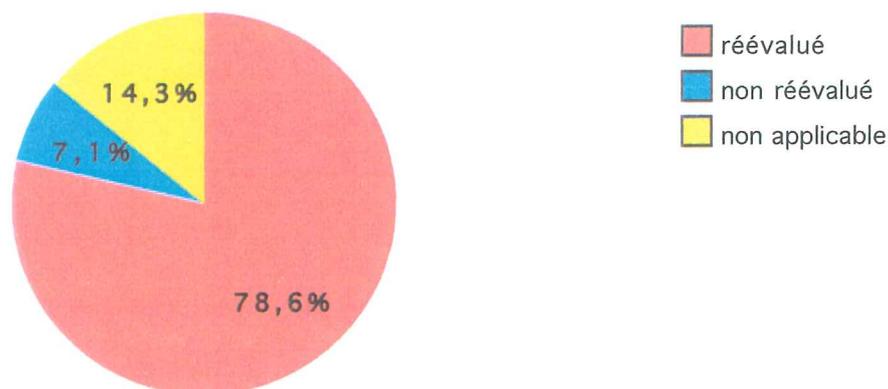
Le bilan paraclinique, étiologique et lésionnel, est nécessaire lors de la prise en charge des accidents hémorragiques sous anticoagulants oraux. Si bien que l'adéquation au référentiel est jugée sur le seul critère de sa réalisation ou non.

Le bilan est effectué dans 85,7% des cas (vingt-quatre dossiers); soit dix-neuf dossiers sur les vingt-et-un relatant une hémorragie majeure, quatre dossiers sur les six d'hémorragies menaçantes et l'unique dossier d'hémorragie mineure. Le bilan n'est pas réalisé dans 14,3 % des cas (quatre dossiers): pour trois de ces cas, aucun changement dans la conduite thérapeutique n'était envisagé quel que soit le résultat des investigations, la quatrième patiente est décédée avant la réalisation des examens programmés.

Le bilan paraclinique apparaît donc être effectué chaque fois qu'il est médicalement justifié. Les recherches ne sont productives que dans 70,8 % des cas (dix-sept dossiers sur vingt-quatre). Le diagnostic est confirmé ou une lésion hémorragique jusque là occulte est mise en évidence.

4345/ Réévaluation du traitement:

Figure 19: Proportions de réévaluation du traitement AVK après une hémorragie



Tout accident hémorragique au cours d'un traitement par AVK doit conduire à réévaluer son indication et son objectif. La comparaison au référentiel s'effectue sur l'existence ou non de cette réflexion.

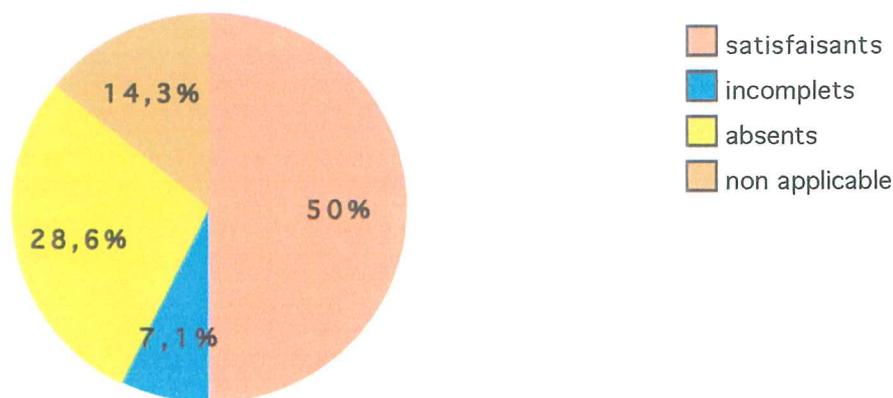
Cette dernière est menée dans 78,6% des cas (vingt-deux dossiers): la majorité des cas d'hémorragies majeures et tous les cas d'hémorragies menaçantes où la réévaluation était possible. Aucune réévaluation n'est évoquée dans 7,1% des cas (deux dossiers). Il s'agit du cas d'hémorragie mineure ainsi que d'un cas d'hémorragie majeure. Enfin dans 14,3% des cas (quatre dossiers), cette réflexion est impossible: les patients sont décédés ou ont été transférés en clinique privée avant la fin de la prise en charge et il n'y a alors pas eu de retour d'information.

La réévaluation du traitement AVK est donc menée dans la majorité, mais pas la totalité, des cas où elle est possible.

Après réévaluation, la décision la plus fréquente est de ne pas recommencer un traitement AVK antérieurement arrêté. Néanmoins, dans un peu plus de deux cinquièmes des cas, le traitement AVK est repris: avec un objectif d'INR diminué dans la moitié des cas de reprise (tous sont des dossiers d'hémorragie majeure), et avec un INR-cible inchangé dans l'autre moitié.

4346/ Informations et conseils:

Figure 20: Conseils au médecin traitant après une hémorragie



Les conseils attendus regroupent au minimum: la mention de l'INR-cible et de la zone thérapeutique, ainsi que des informations quant au monitoring du traitement AVK. Pour être qualifiée de satisfaisante, l'information fournie au médecin traitant doit contenir ces deux éléments.

Les conseils prodigués ne sont satisfaisants que dans la moitié des dossiers d'hémorragie, soit seulement 58,3% des dossiers où l'information est justifiée. Le décès du patient la rend évidemment complètement inutile. De même la découverte d'une pathologie plus importante, et plus rapidement létale, peut reléguer les soucis d'anticoagulation au second plan. Dans quatre cas (14,3%) de notre étude, cette information n'a pas lieu d'être.

La communication avec le médecin habituel est incomplète dans

7,1% des dossiers (deux cas). Il manque alors soit la fréquence souhaitable de surveillance, soit la valeur de l'éventuel nouvel objectif d'INR.

L'information minimale est complètement absente dans près d'un tiers des cas, dont un dossier d'hémorragie menaçante.

44/ Hépatites:

Devant l'absence de référentiel de prise en charge il est plus judicieux de décrire les deux observations d'hépatite médicamenteuse aux AVK.

441/ observation A:

Mme A. a 69 ans. Veuve, elle vit à domicile avec de nombreuses aides para-médicales. Son autonomie est très diminuée du fait d'une myopathie hypertonique chronique évolutive d'étiologie inconnue. Cette myopathie est responsable d'une dystonie cervico-spinale traitée par toxine botulinique, ainsi que de la pose d'une sonde de jéjunostomie devant des difficultés de déglutition. Mme A présente de plus les séquelles d'une poliomyélite contractée à l'âge de six ans. Ces séquelles touchent la totalité du membre inférieur gauche ainsi que la jambe et le pied droits. Les autres antécédents de Mme A sont marqués par l'asthme, une hypertension artérielle, une anémie réfractaire, une cardiopathie ischémique. Mme A présente de plus un syndrome dépressif ancien.

Mme A. suit un traitement par fluindione (PREVISCAN®) depuis moins de neuf mois. L'indication n'est pas explicite dans le dossier. Il n'est pas fait mention d'accident hémorragique antérieur. Les notions de qualité de la surveillance et d'équilibration du traitement AVK avant l'hospitalisation ne sont pas non plus renseignées.

Les autres médicaments pris par Mme A sont: trihexiphénidyle (ARTANE[®]), baclofène (LIORESAL[®]), clonazépam (RIVOTRIL[®]), isosorbide dinitrate (RISORDAN[®]), clonidine (CATAPRESSAN[®]), spironolactone (ALDACTONE[®]), salbutamol (VENTOLINE spray[®]), terbutaline (BRICANYL LP[®]), ainsi qu'un complément alimentaire (RENUTRYL[®]).

Mme A. est hospitalisée par son médecin traitant pour faire le bilan d'une cholestase associée à des troubles digestifs. Ce tableau évolue depuis un temps indéterminé. L'examen clinique d'entrée est peu contributif, en particulier on ne note ni hépatomaglie ni ictère. Le bilan biologique initial (à J0 de l'hospitalisation) retrouve une hépatite mixte anictérique à prédominance cholestatique. Les transaminases sont à deux fois la normale et les gamma GT à 10 fois la normale. Les phosphatases alcalines sont à 2 fois la normale et la bilirubine est normale. La Numération Formule sanguine est normale ainsi que le TP (39 %). Un syndrome inflammatoire net est noté sur la CRP et l'électrophorèse des protides. Mme A présente de plus une insuffisance rénale modérée malgré une créatininémie à 65 $\mu\text{mol/l}$, la clairance calculée selon la formule de Cockcroft étant de 64,80 ml/min.

Des explorations complémentaires sont réalisées. Les sérologies virales retrouvent une hépatite A ancienne, l'absence de contamination par les virus B et C, des séroconversions anciennes aux virus EBV et CMV. L'échographie abdominale met en évidence un foie de structure homogène mais présentant un nodule calcifié du segment VIII. Elle ne visualise pas d'anomalie biliaire obstructive.

Une hépatite médicamenteuse est évoquée devant ce tableau peu évocateur d'une étiologie particulière. Une enquête médicamenteuse et alimentaire soutenue ne retrouve pas de cause évidente. Après avis du service de pharmacovigilance, la fluindione et le baclofène sont arrêtés, tous les deux sont hépatotoxiques.

Cet arrêt survient dès le lendemain de l'admission (moins de vingt-quatre heures). A part le relais anticoagulant par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive, aucun nouveau médicament n'est administré, même pas de paracétamol (bien qu'aucune consigne médicale ne soit donnée par écrit).

Le bilan hépatique biologique s'améliore progressivement en une dizaine de jours. Un relais HBPM-Acénocoumarol est effectué à J9 de l'hospitalisation, les dérivés coumariniques étant moins fréquemment responsable d'hépatite immuno-allergique que les dérivés de l'indanedione. De plus aucune réaction croisée n'a été notée à ce jour entre les coumariniques et les dérivés de l'indanedione. L'évolution biologique est détaillée dans le tableau G (p 65).

Mme A. quitte l'hôpital à J14 pour retourner chez elle avec mise en place d'une Hospitalisation A Domicile (HAD). Si la réévaluation de l'indication du traitement AVK est effectuée, elle n'apparaît pas clairement dans le dossier. Aucune information n'est donnée au médecin traitant sur le devenir à long terme du traitement AVK ni sur la conduite à tenir en cas de récurrence d'hépatite sous acénocoumarol. Mme A. n'a pas été revue ensuite par un médecin du service, ni en hospitalisation ni en consultation externe.

**Tableau H: Evolution du bilan hépatique du patient A
en fonction du temps**

		J 0	J 2	J 6	J 9	J 13
Bilirubine Totale (UI/l)	< 24	9	8	10	5	8
TGO (UI/l)	H < 30 - F < 26	57	31	17	15	14
TGP (UI/l)	H < 42 - F < 28	315	166	51	29	24
Gamma GT (UI/l)	H < 38 - F < 30	300	297	186	134	154
Phosphatases Alcalines (UI/l)	< 100	206	183	129	109	124

(J fonction du début de l'hospitalisation)

**Tableau I: Evolution du bilan hépatique du patient B
en fonction du temps**

		J 1	J 8	J 9	J 10	J 12	J 17	J 20
Bilirubine Totale (UI/l)	< 24	10	6	4	7	8	8	6
TGO (UI/l)	H < 30 - F < 26	34	88	143	98	28	17	17
TGP (UI/l)	H < 42 - F < 28	76	176	332	315	143	59	45
Gamma GT (UI/l)	H < 38 - F < 30	134	181	294	294	217	141	118
Phosphatases Alcalines (UI/l)	< 100	120	178	221	231	165	121	110

(J fonction du début du traitement AVK)

442/ Observation B:

Mr B. est âgé de 50 ans. Il est marié et vit à domicile avec son épouse et ses quatre enfants. Il exerce le métier d'agent territorial auprès de la mairie de sa commune. Ses antécédents sont surtout marqués par un accident de la voie publique vingt-huit ans auparavant

avec polytraumatisme et transfusions sanguines, ainsi que par une hypertension artérielle équilibrée sous quinapril (ACUITEL®). Il souffre de lombalgies récidivantes pour lesquelles il s'automédique par tétrazépam (MYOLASTAN®). Il est sujet à des manifestations ORL saisonnières qualifiées d'allergiques sans autre précision. Enfin, depuis une dépression cinq ans auparavant, il prend zopiclone (IMOVANE®).

Suite à un accident de travail, Mr B. présente une entorse bilatérale des genoux pour laquelle il bénéficie d'une immobilisation plâtrée pendant trois semaines assortie d'une hypocoagulation préventive par HBPM. Dix jours après déplâtrage et arrêt de l'HBPM, Mr B. présente un tableau de thrombose veineuse bilatérale, fémoro-poplitée gauche et surale droite, confirmée par échographie-doppler. Mr B. est immédiatement hospitalisé par le médecin vasculaire pour prise en charge de ces phlébites profondes.

Le traitement curatif est débuté de suite (J0) par héparine calcique à dose curative, associée à l'anticoagulation orale par fluindione (PREVISCAN®) commencée précocement. L'examen clinique initial retrouve les signes thrombotiques veineux, une toux sèche ainsi qu'un bord hépatique tranchant indolore. Le bilan biologique effectué à J1 de l'hospitalisation et du traitement AVK met en évidence un syndrome inflammatoire et une cholestase anictérique (transaminases à 1,5 fois la normale prédominant sur les TGP, Gamma GT à 3,5 fois la normale, Phosphatases Alcalines quasi-normales, bilirubine normale). Ce bilan motive une échographie abdominale qui diagnostique un foie stéatosique hétérogène. Devant une dyspnée d'apparition récente, une scintigraphie de ventilation-perfusion est réalisée. Elle retrouve des embolies pulmonaires récentes avec amputation perfusionnelle d'au moins 50%.

Alors que la prise en charge de la maladie thromboembolique s'effectue normalement, le bilan biologique se détériore. Mr B. développe

à J8 une hépatite mixte (dosages à huit fois la normale). L'INR est surdosé depuis 24 heures.

Le bilan hépatique est contrôlé le lendemain, il est de plus en plus perturbé. Les traitements AVK et héparinique calcique sont alors arrêtés et le relais est pris par une HBPM à dose curative. Du paracétamol à visée antalgique est toujours prescrit par le personnel médical. Du paracétamol-dextropropoxyphène est aussi administré par le personnel infirmier sans prescription médicale écrite et sans qu'il soit noté à la rubrique "Traitement" du Cardex.

Après avis du service de pharmacovigilance, il est décidé de surveiller le bilan hépatique et de reprendre l'acénocoumarol en débutant à faible dose lorsque le bilan hépatique sera au moins retourné à son état antérieur et que le TP sera normal. L'évolution biologique lors de l'hospitalisation est détaillée dans le tableau H (p 65).

L'hypothèse diagnostique est celle d'une hépatopathie initiale décompensée par une hépatite médicamenteuse à la fluindione. Malgré une recherche assidue, incluant dosages biologiques et enquêtes médicamenteuse et alimentaire, l'origine de l'hépatopathie initiale reste inconnue.

Au sortir de l'hospitalisation, Mr B. est adressé à un service de rééducation. La biologie hépatique s'améliore progressivement. Aucune notion de bilan hépatique ultérieur n'est retrouvée dans le dossier. L'acénocoumarol est introduit à deux mois de l'accident hépatique, aucune information quant au traitement AVK n'est alors donnée au médecin traitant.

443/ Synthèse:

Dans ces deux dossiers d'accidents inauguraux, la fluindione semble être en cause. Il n'est pas fait mention de prise antérieure d'AVK,

Dans les deux cas, l'arrêt du médicament AVK est effectué dès le diagnostic. Néanmoins il manque des prescriptions quant à la gestion du reste du traitement, notamment à l'égard des hépatotoxiques comme le paracétamol.

A la sortie de l'hôpital, pour les deux dossiers, les **informations fournies au médecin traitant sont inexistantes**. Les conseils attendus concernent le traitement AVK (management et objectif) ainsi que la conduite à tenir face au terrain immuno-allergique.

5/ Discussion:

Cette étude souffre de limites liées à sa méthodologie. Le fait qu'il s'agisse d'un travail rétrospectif pose un problème de recueil des données: seules les notions évoquées au moment de l'hospitalisation sont retranscrites dans le dossier et ce ne sont pas forcément les informations recherchées quelques années après. De plus, le champ d'examen est hospitalier. Cette méthode sélectionne les patients selon la gravité de leur cas, si bien que l'échantillon étudié ne recouvre sans doute pas la population générale quant à la fréquence et la distribution des hémorragies. Enfin, le faible échantillon observé et l'absence de population témoin n'autorise pas de statistique analytique. De même, le faible effectif de chacune des catégories d'accidents ne permet pas de valider les comparaisons entre elles.

Les éléments considérés classiquement comme des facteurs de risque majeurs d'accidents hémorragiques (Annexe V) sont retrouvés dans cette étude. Ces éléments sont le surdosage du traitement, la durée de traitement inférieure à trente jours ou supérieure à deux ans et, dans une moindre mesure, l'association à une comorbidité tensionnelle ou cardiologique sévère. Le rôle de l'âge ne peut être étudié ici puisque l'échantillon est sélectionné dans un service de médecine à vocation gériatrique si bien que la majorité de l'effectif est âgée de plus de 75 ans. Néanmoins Fihn and coll. ⁽³²⁾ soulignent que les sujets de plus de 80 ans ont un risque plus élevé de complications hémorragiques. Le terrain des patients plus susceptibles de présenter des complications sous traitement AVK est donc connu. Il est judicieux de proposer à ces patients une surveillance clinico-biologique plus fréquente ^(1, 33) pour dépister ces complications et maintenir l'INR en zone thérapeutique ⁽⁸⁵⁾.

Les hémorragies menaçant le pronostic vital voire mortelles, hémorragies menaçantes selon la terminologie de cette étude, méritent une mise au point. Certes, dans la présente étude elles paraissent plus

fréquentes chez les sujets de plus de 75 ans, ainsi que dans une thèse récente sur les accidents hémorragiques chez les sujets âgés ⁽⁶⁾, mais elles ne leur sont pas réservées. De même elles sont majoritairement de localisation intracrânienne mais pas seulement: elles peuvent être à point de départ digestif voire musculaire ! Un autre élément frappant et très important est noté: le fréquent retard diagnostique de ces hémorragies et ce malgré l'existence de symptômes que l'on considère a posteriori comme étant des signes d'appel,. Cette notion a déjà été soulignée par Gras-Champel and coll. dans une publication récente centrée sur les hémorragies intracrâniennes ⁽⁴²⁾. Cette équipe pluridisciplinaire relève, sur un effectif de trente-huit observations d'hémorragies intracrâniennes, la fréquence de signes non spécifiques mais à tonalité souvent neurologique (céphalées, troubles de vigilance, confusion, troubles de l'équilibre) présents sans doute dès les prémices hémorragiques mais négligés par le patient voire par le praticien. la même équipe a mis en relief l'association forte à un surdosage en AVK, ce qui n'apparaît pas nettement dans nos résultats. Enfin, les formes à localisation intracrânienne sont parmi les plus sévères des hémorragies: la totalité des décès ainsi qu'un tiers des complications de notre étude leurs sont imputables. L'étude de Gras-Champel and coll. retrouve des taux de 34% de décès et de 18% de séquelles en relation avec cette même localisation. Devant ce défaut de diagnostic précoce d'une hémorragie à fort potentiel de gravité, il est logique de conseiller de former les praticiens à son dépistage devant des signes atypiques afin de déclencher les adaptations thérapeutiques nécessaires. Ceci bien que les données épidémiologiques concernant ce type d'hémorragie demandent à être confirmées par des études prospectives sur de beaucoup plus vastes échantillons. Et bien qu'il ne soit pas prouvé que la prise en charge autre qu'adaptative du traitement AVK, c'est-à-dire quasi-exclusivement neurochirurgicale, soit améliorée par un diagnostic plus précoce.

Les accidents hémorragiques paraissent principalement déclenchés par deux types de facteurs, retrouvés dans notre étude et

cités par Fitzmaurice and coll. dans un article daté d'octobre 2002 ⁽³⁵⁾. Le premier est la survenue d'un facteur intercurrent. On peut en rapprocher la révélation sous AVK d'une lésion jusque là inconnue. Cet élément est imprévisible. Il est, par le fait, très difficile de l'éviter. La fréquence des pathologies occultes hémorragiques d'origine digestive et urinaire, ainsi que dans une moindre mesure O.R.L. et des tissus mous, a déjà été signalée par Landefeld et Beyth dès 1993 ⁽⁶²⁾. Cette constatation, associée au fait que la lésion initiale peut-être identifiée dans environ un tiers des cas, justifie la proposition de ces deux auteurs de rechercher systématiquement l'origine du saignement, pour un éventuel traitement étiologique.

La deuxième grande cause d'accident hémorragique est représentée par les interactions médicamenteuses. Cette étiologie est retrouvée dans notre étude et citée aussi par Fitzmaurice and coll. ⁽³⁵⁾. Les prescriptions médicamenteuses à influence potentielle sur un traitement par AVK sont nombreuses. Howard and coll. relèvent que 54% des patients de leur étude ont reçu de telles prescriptions ⁽⁵⁰⁾. Cette équipe note de plus que les médicaments prescrits agissent plus souvent sur la stabilité de l'INR que sur une augmentation directe du risque hémorragique, comme c'est le cas avec les anti-agrégantes plaquettaires par exemple. Cette notion est retrouvée dans notre échantillon où il est noté proportionnellement peu de co-prescription des AVK avec les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, et où un seul des quatre accidents hémorragiques est en relation avec un AINS alors que les trois autres le sont avec des antibactériens et un antifongique. Cette dernière interaction concernant l'utilisation du miconazole en association avec un AVK, que ce soit sous forme orale ou de gel buccal ⁽⁸⁹⁾ ou même de capsule vaginale ⁽¹⁰⁷⁾, est pourtant bien connue et fait l'objet d'une contre-indication formelle ⁽²⁴⁾. Par ailleurs des précautions d'emploi semblent devoir être prononcées pour tous les azolés antifongiques ⁽²⁴⁾, voire les médicaments d'autres classes porteurs d'une structure imidazolée comme la cimétidine (TAGAMET®) ⁽⁸³⁾. Le cas des antibiotiques est lui

aussi classique. Visser and coll. retrouvent, dans une étude prospective récente chez les sujets de plus de 50 ans, une relation nette entre différents antibiotiques et une augmentation de l'INR et conseillent une surveillance biologique du traitement AVK plus rapprochée à l'introduction de l'antibactérien ⁽¹¹⁵⁾. Cette constatation est importante en pratique quotidienne puisque, selon Howard and coll., les antibactériens représentent 67% des prescriptions interagissant avec les AVK ⁽⁵⁰⁾. Penning-van Beest and coll. citent un double mécanisme pour expliquer l'interaction antibiotiques-AVK ⁽⁹¹⁾. Il s'agirait premièrement de la destruction des micro-organismes intestinaux responsables d'une partie de la production de vitamine K. Ce pourrait être le mode d'action principal des antibiotiques à large spectre, tels le cotrimoxazole (BACTRIM[®]) et l'amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN[®], CIBLOR[®]). Ces derniers antibactériens seraient, selon ces mêmes équipes, les plus souvent mis en cause lors d'interactions avec les AVK ^(91, 115). Le deuxième mécanisme serait l'inhibition directe de la synthèse des facteurs de coagulation K-dépendants. Les céphalosporines porteuses d'un radical N-méthyl-thio-tetrazolé seraient alors les plus concernées. D'autres études ont observé la responsabilité d'autres antibiotiques lors d'accidents des AVK. Ces constatations concernent notamment les macrolides ⁽⁸⁴⁾ et les fluoroquinolones ⁽⁵⁶⁾, contredisant d'ailleurs des études antérieures ⁽⁶⁸⁾. Tous ces travaux concluent sur la nécessaire précaution de vérifier l'INR de manière plus étroite lors du traitement par antibiotiques, mais elles ne contre-indiquent pas l'utilisation de ces molécules chez les patients anticoagulés.

Une autre interaction grave retrouvée dans notre étude concerne la nabumétone (NABUCOX[®]). Le rapport par Dennis ⁽²²⁾ d'un cas d'hémarthrose sous AVK prescrits avec cette molécule rappelle que, même si elle a pu paraître exempte des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AINS avec les AVK, la prudence reste de mise chez l'adulte et qu'elle est strictement contre-indiquée en association avec les anticoagulants chez le sujet âgé, comme toute

molécule AINS. Un autre exemple d'interaction controversée selon les auteurs concerne le paracétamol (ou acétaminophène). Cette molécule est très prescrite comme antalgique, comme noté dans notre étude, et est sûrement plus encore utilisée en automédication. Certains auteurs la considèrent sûre aux posologies habituelles, même employé en association avec les AVK ^(91, 112). D'autres soulignent un risque hémorragique augmenté ^(55, 118) que certains situent même dès la posologie hebdomadaire de 2,5 g de paracétamol ⁽⁵⁾. Kessler pointe la complexité des interactions médicamenteuses avec les AVK, tant au niveau des mécanismes que de la détermination de l'imputabilité ⁽⁵⁷⁾. Wittkowsky reprend ces constatations et ajoute que le manque d'informations sur les médicaments les plus récents, doit conduire à la plus grande prudence ⁽¹²¹⁾. Cet auteur considère de principe que des interactions sont toujours possibles, même si elles n'ont pas été dépistées aux différents stades de développement du médicament. Il conseille aussi d'éviter d'assimiler l'absence d'effet rapporté et la sûreté d'emploi. Enfin, ce même auteur propose de se référer aux caractéristiques métaboliques des nouveaux médicaments dans l'attente des nécessaires études sur la stabilité de l'INR pour toutes les nouvelles molécules. La découverte d'interactions avec des médicaments que l'on croyait auparavant sûrs ⁽¹¹⁸⁾, comme les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine ou les inhibiteurs de la pompe à proton ou encore les anti-COX 2 (bien que dans ce cas l'action sur le traitement AVK soit moins claire ⁽⁷⁸⁾), semble lui donner raison.

La plupart des publications, récentes ou non (l'une date de 1976!), signalent l'excès d'accidents hémorragiques par interactions médicamenteuses. Pourtant ces complications seraient évitables ⁽¹²³⁾ par des moyens simples comme de ne pas prescrire ensemble les AVK et les médicaments les plus susceptibles de modifier leur efficacité. Ce qui suppose une bonne connaissance du patient, de ses pathologies et de son traitement antérieur ⁽⁷³⁾ ainsi que de la possibilité d'interactions ⁽¹¹⁵⁾. Une surveillance biologique plus stricte (au moins à l'introduction d'un nouveau médicament) est aussi préconisée ^(73, 115), que cette médication soit connue pour être perturbatrice du fonctionnement des AVK ^(7, 58) ou non

⁽¹²¹⁾. Ces recommandations supposent une meilleure information et formation des praticiens ⁽²⁾, d'autant plus chez le sujet âgé ⁽²⁵⁾.

Un problème proche des interactions médicamenteuses n'est pas identifiable par notre étude mais il est important de le signaler. Il s'agit des interactions alimentaires, principalement les régimes alimentaires fournissant un apport irrégulier en vitamine K ⁽⁸⁾. En effet, en cas de traitement par AVK, un régime apportant une moyenne de 65 à 80 μg de vitamine K est recommandé ⁽⁵³⁾. On en rapproche l'automédication par des moyens traditionnels comme les herbes médicinales. Ces deux situations sont très difficilement analysables en pratique quotidienne. La première parce que, depuis la découverte de la double origine bactérienne endogène et alimentaire de la vitamine K présente dans notre organisme (en 1965 par Udall), l'identification des aliments pouvant fournir cette vitamine a progressé ⁽¹⁰⁹⁾, dépassant largement les abats et les choux qui restent cependant les plus importants et les plus fréquents. L'étude de la responsabilité des herbes médicinales se heurte au double problème d'un défaut d'informations quant à leur nocivité potentielle (et pas seulement en association avec les AVK d'ailleurs) et à l'absence de régulation de leur usage phytothérapeutique, comme le souligne Wittkowsky ⁽¹²¹⁾. Cet auteur préconise l'information et l'éducation du patient, notamment en ce qui concerne la prétendue sûreté d'emploi des remèdes qualifiés de naturels. Cette position éducationnelle est reprise par l'AFSSAPS ⁽²⁾ qui a édité en 2000 un fascicule à destination des usagers, en plus de la révision de la fiche de transparence des AVK ⁽¹⁾.

Le présent travail rétrospectif inclut une évaluation globale des conduites thérapeutiques, qu'elles soient ou non hospitalières, par rapport à un référentiel établi d'après des recommandations reconnues (Annexe III). Il s'avère que, dans les conditions de l'étude, le traitement AVK apparaît insuffisamment interrompu et que les possibilités d'antagonisation de l'effet anticoagulant sont largement sous-utilisées.

Ces deux éléments sont plus nets dans le groupe des hémorragies majeures que dans celui des hémorragies menaçantes. En comparant les prises en charge effectuées avec celles proposées par le référentiel, il semble que la gravité des hémorragies soit sous-évaluée par le clinicien. Un tel défaut d'adéquation entre les recommandations de l'American College of Chest Physicians (ACCP) et les conduites effectives a été noté par Libby and coll. ainsi que par une équipe canadienne menée par Wilson dans deux études sur la prise en charge des surdosages asymptomatiques ^(69, 120). Pourtant selon Lourenco and coll. ⁽⁷⁰⁾ l'arrêt temporaire de l'AVK, suivi d'une reprise à posologie plus faible, a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité dans les cas de surdosage en AVK non compliqué. L'antagonisation par la vitamine K (phytonadione) a elle aussi été largement étudiée, certes plus lors de surdosages asymptomatiques que lors d'accidents hémorragiques constitués. L'usage de la phytonadione, par voie orale ou intraveineuse lente, apparaît efficace pour diminuer un INR trop élevé ^(13, 38, 41), voire très excessivement augmenté comme dans un cas rapporté par Kitchens ⁽⁶⁰⁾. Le délai d'action par voie intraveineuse serait de 6 à 12 heures et la durée de deux à trois jours ⁽⁹⁵⁾. Une diminution nette de l'INR intervient rapidement en moins de 24 heures contre quatre à six jours dans le cas d'un arrêt isolé du traitement AVK, ainsi que l'ACCP le rapporte des travaux de White and coll. ⁽¹⁰⁶⁾. Selon l'étude rétrospective menée récemment par Ananthasubramaniam and coll. ⁽³⁾, l'antagonisation semble également être efficace et sûre lors d'accidents hémorragiques majeurs. Les patients observés sont porteurs d'une prothèse valvulaire quels qu'en soient le type et la localisation, et les hémorragies sont apparues avec ou sans surdosage. L'utilisation de l'antagonisation par la vitamine K ou le PFC, n'a pas donné lieu à une augmentation nette du risque thromboembolique dans cette étude. L'efficacité de la vitamine K est, au moins théoriquement, tempérée par la possibilité d'une résistance secondaire aux AVK. Cette dernière s'explique par la surcharge de l'organisme en vitamine K, ce qui nécessite d'attendre l'évacuation de la phytonadione pour retrouver une efficacité des AVK. Le temps nécessaire pour

retrouver l'action anticoagulante dépend de la durée d'action (donc de la demi-vie) de la molécule considérée. La warfarine possède une demi-vie supérieure à la fluindione (Annexe I). Ainsi les résultats de travaux basés sur la warfarine, et étudiant la tolérance à long terme de l'antagonisation par phytonadione, pourraient être moins tranchés dans notre pratique hexagonale ⁽⁸⁸⁾. Une autre limitation à l'usage étendu de la vitamine K, par exemple pour une chirurgie programmée (ainsi que préconisé par Wentzien and coll. en 1999 ⁽¹¹⁹⁾) serait le risque d'hypercorrection de l'INR, tel que retrouvé par Lourenco and coll. ⁽⁷⁰⁾. Les dangers de l'utilisation de la vitamine K ainsi que des autres modes d'antagonisation (PPSB et PFC) conduisent Pindur and coll. ⁽⁹⁶⁾, suivis par l'ACCP ^(105, 106), à proposer une réponse antagoniste adaptée à la gravité de l'accident considéré, afin de sécuriser la démarche thérapeutique. Encore faut-il que ces recommandations soient connues et appliquées. Un bémol est toutefois à employer avec la prise de position précédente: un référentiel, aussi consensuel soit-il, ne peut se substituer à la réflexion médicale et à l'avis de spécialistes. Ceci est mis en relief par le nombre de dossiers jugés non évaluables dans la présente étude.

Les réflexions précédentes sur le terrain, les facteurs déclenchants et la prise en charge des accidents hémorragiques conduisent à souligner la nécessité de formation, initiale et continue, des praticiens amenés à prendre en charge des patients sous traitement anticoagulant ainsi que l'indispensable éducation de ces patients. Cette tâche a été entreprise par l'AFSSAPS ^(1, 2) et relayée par la presse médicale ^(66, 122). Des mesures, certainement utiles, comme un carnet et une carte d'anticoagulation, sont re-dynamisées, mais elles semblent toujours aussi peu suivies d'effets en pratique quotidienne. Selon Fenech and coll., un traitement AVK bien conduit nécessite la pleine coopération du praticien, du laboratoire d'analyse et du patient ⁽²⁹⁾. Cette dernière semble plus facile à obtenir qu'on aurait pu le craindre devant les impératifs de la surveillance biologique ⁽⁴⁸⁾. En effet, des études ont démontré, que le patient ne ressent pas d'altération de la qualité de vie à

mettre en relation avec le traitement anticoagulant à condition qu'il n'y ait pas d'accident hémorragique ^(9, 61). Néanmoins, l'éducation du patient et de ses proches doit être la plus complète possible. Il est judicieux aussi de tous les stimuler fréquemment, comme le montrent les conséquences d'un sondage effectué sur les habitués d'une clinique d'anticoagulation ⁽⁸⁾. De plus la prise en charge des patients doit être faite par un professionnel qui connaît bien et le dossier du patient et la gestion d'un traitement par anticoagulants ⁽⁵³⁾. Le système français, qui revient à confier la gestion chronique du traitement au médecin traitant et la prise en charge des accidents hémorragiques aux médecins hospitaliers, ne semble pas le mieux adapté. En effet, les informations circulent mal entre les différents intervenants. Le défaut de communication entre le médecin traitant et l'hôpital est stigmatisé par le manque d'information de certains dossiers de notre étude et par le fait que seulement 50% des cas d'accidents de cette même étude ont entraîné en retour une information complète au médecin traitant. Certains auteurs proposent alors des structures dédiées, comme il en existe déjà un peu partout en Europe et en Amérique du Nord: les cliniques d'anticoagulants ^(28, 31, 67). La prise en charge semble pouvoir y être assurée sans danger par des professionnels non médecins ⁽¹¹¹⁾. Une de ces structures a ouvert ses portes en 1998 à Toulouse ⁽⁶⁷⁾. Différentes études suggèrent la possibilité de l'utilisation de logiciels intégrant la totalité du dossier du patient ainsi que des algorithmes d'aide à la décision médicale ^(72, 97, 102, 110). La dernière solution proposée pour améliorer le bon déroulement des traitements anticoagulants est l'auto-surveillance, voire l'auto-gestion, par le patient lui-même ^(20, 31). Cette méthode présente des limites: la capacité du patient à l'assumer ainsi que la persistance de problèmes techniques sur les différents modèles d'appareil d'auto-mesure ^(105, 106), qui de toute façon ne sont pas disponibles en France. Cette méthode est encore en phase d'évaluation ⁽¹¹⁾.

Notre étude retrouve aussi deux hépatites probablement auto-immunes et rapportées à la fluindione. Ces deux hépatites sont mixtes, et

leur temps de déclenchement respectivement de moins de 24 heures à plusieurs mois. Les hépatites médicamenteuses sous AVK retrouvées dans la littérature, peuvent mimer une hépatite virale. Le tableau est cholestatique pour certains auteurs ⁽⁹⁹⁾, cytolytique pour d'autres ^(4, 26, 92), voire mixte ⁽⁹⁵⁾. Le temps de traitement avant les manifestations hépatiques varie suivant les cas rapportés de trois jours à plus de huit mois. Ces hépatites sont considérées comme rares ⁽⁹²⁾ et plus spécifiques des dérivés de l'indanedione. Elles sont possibles mais encore plus rares avec les coumariniques ^(19, 26, 49, 99). Ces manifestations immuno-allergiques peuvent être facilitées par un terrain hépatique déjà fragilisé ⁽¹⁵⁾, comme dans notre étude. Les mécanismes physiopathologiques des hépatites médicamenteuses sont complexes. Ils feraient intervenir le polymorphisme de gènes codant pour des enzymes du cytochrome P450, ce qui induirait une toxicité hépatique du médicament ⁽¹⁰³⁾. Le complexe majeur d'histocompatibilité modulerait quant à lui la capacité d'un sujet à s'immuniser contre un médicament ⁽¹⁰³⁾.

Conclusion:

La population de cette étude apparaît âgée. Elle vit néanmoins le plus souvent à domicile même à un âge avancé, parfois malgré l'isolement. Elle semble plutôt autonome mais souffre d'une comorbidité importante surtout cardio-vasculaire et de troubles démentiels dans environ 10% des cas. Bien que la polymédication soit constante, il n'est pas retrouvé au long cours d'associations contre-indiquées avec les AVK. Par contre les associations déconseillées sont fréquentes. Le traitement AVK est majoritairement représenté par la fluindione, prescrite en prévention des événements thromboemboliques sur ACFA. Ce traitement, utilisé le plus souvent depuis plus de deux ans, n'apparaît équilibré au long cours que dans un quart des cas. Il existe des antécédents d'accidents hémorragiques sous AVK dans un cinquième des cas.

La majorité des accidents de cette étude sont des hémorragies (principalement celles définies comme majeures); néanmoins les deux hépatites immuno-allergiques retrouvées rappellent que si elles sont rares, elles ne sont pas exceptionnelles. L'accident débute le plus souvent en secteur non-hospitalier. Les facteurs de risque hémorragiques les plus communément admis sont retrouvés dans cette étude: INR surdosé, temps de traitement inférieur à trente jours ou supérieur à deux ans, comorbidité spécifique plutôt cardio-vasculaire. Les facteurs déclenchants sont principalement des éléments intercurrents (pathologies aiguës et lésions occultes). Les interactions médicamenteuses restent trop fréquentes (un septième des cas). Les hémorragies menaçant le pronostic vital paraissent plus fréquentes chez les sujets de plus de 75 ans. Dans les deux tiers des cas, elles sont intracrâniennes. Cette localisation représente 20% des cas d'hémorragie et est responsable de la totalité des décès de cette étude. On note un fréquent retard diagnostique de ces hémorragies à fort potentiel de gravité et ce malgré l'existence de signes d'appel.

Le consensus de prise en charge des surdosages avec ou sans accidents hémorragiques selon l'American College of Chest Physicians (ACCP) apparaît insuffisamment connu et appliqué. En particulier, les possibilités d'antagonisation de l'effet anticoagulant sont sous-utilisées. De même, la réévaluation de l'intérêt du traitement AVK après un accident n'est pas menée dans la totalité des cas où elle est possible.

Cette étude met aussi en évidence d'importantes difficultés de communication entre les différents intervenants médicaux, qu'ils soient hospitaliers ou extra-hospitaliers. Les données provenant du médecin traitant sont beaucoup trop souvent incomplètes. En retour, l'information minimale attendue après la prise en charge hospitalière d'un accident des AVK est complètement absente dans près d'un tiers des dossiers.

D'après les résultats de cette étude, des mesures peuvent être conseillées afin de diminuer la iatrogénicité du traitement par AVK. Ces propositions passent forcément par une meilleure formation, initiale et continue, des praticiens mais aussi par l'éducation des patients et de leurs proches. Des progrès sont indispensables quant à l'équilibration de l'INR en zone thérapeutique et le dépistage précoce des accidents. Le moyen pourrait être d'optimiser la surveillance clinico-biologique, notamment lorsque des déterminants du risque hémorragique sont présents et d'autant plus chez le sujet âgé. Il apparaît par ailleurs nécessaire de diffuser largement auprès des soignants les recommandations consensuelles de prise en charge des surdosages en AVK avec ou sans hémorragie. Un dernier point tient à la nécessité de développer notablement la communication entre les différents intervenants, médicaux ou non. Si de telles améliorations s'avéraient être insuffisantes ou impossibles, les cliniques d'anticoagulants ou la promotion des techniques d'auto-surveillance pourraient être des solutions. Par ailleurs les inhibiteurs de la thrombine, le ximelagatran (EXANTA[®]) bientôt disponible par voie orale et le melagatran parentéral (encore en développement), semblent prometteurs dans l'anticoagulation.

Ils pourraient prendre en charge les principales indications des AVK que sont le traitement curatif de la MTEV et la prévention des complications thromboemboliques sur ACFA. Aucune surveillance biologique ne serait justifiée. Dans l'attente de la généralisation de telles molécules, il est vital de maîtriser le traitement par AVK. Ce sont les principales molécules anticoagulantes orales dont nous disposons. Elle sont encore incontournables et irremplaçables.

Annexe I: Caractéristiques des AVK commercialisés en France
(1,94)

	DCI	Nom et date de commercialisation	Demi-vie: T 1/2 (h)		Action anticoagulante	
					Délai (j)	Durée (j)
dérivés de la coumarine	acénocoumarol	SINTROM® 1990	courte: 8	1 à 2	2 à 3	
		MINI-SINTROM® 1993				
	ticloamarol	APEGMONE® 1974	longue: 24	2	3	
	warfarine	COUMADINE® 1959	longue: 35 à 45	3	4 à 6	
dérivés de l'indanedione	phénindione	PINDIONE® 1952	courte: 5 à 10	1 à 2	2 à 4	
	fluindione	PREVISCAN® 1989	longue: 31	2	4 à 6	

Maladie Veineuse Thromboembolique:

◇ Prévention des thromboses veineuses:

1. prophylaxie post-opératoire des chirurgies à haut risque thromboembolique (prothèse totale de hanche ou de genou ou des fractures de hanche)
2. en relais du traitement préventif par HBPM dans la phase de récupération d'un traumatisme rachidien
3. AVK minidosés en prévention des thrombose des veines axillaires et sous-clavières chez les patients porteurs de cathéters centraux.

◇ Traitement curatif de la Maladie Thromboembolique veineuse:

1. relais héparine-AVK sur une période d'au moins 4 à 5 jours
2. traitement poursuivi au moins 3 mois (INR 2 à 3):
 - patients avec facteur de risque thrombotique réversible ou transitoire: 3 à 6 mois
 - patients avec Thrombose Veineuse Profonde idiopathique: au moins 6 mois
 - récurrence de TVP ou facteur de risque permanent (cancer...): indéfiniment
 - TVP surale isolée: au moins 3 mois

Prévention des embolies systémiques

◇ Valvulopathies Mitrales Rhumatismales:

Indication si:

- antécédent embolique systémique ou FA paroxystique ou chronique
- diamètre oreillette gauche > 5,5 cm

- selon la taille du ventricule Gauche, l'âge, le retentissement hémodynamique (même si le rythme est sinusal)

◇ endocardite infectieuse:

- pas d'indication si le rythme est sinusal sur valve native ou bioprothèse
- poursuivre AVK si valve mécanique
- si une embolie systémique survient lors d'une endocardite infectieuse sur valve native ou bioprothèse: les indications sont fonction des facteurs associés (FA, thrombus oreillette gauche, végétations valvulaires et leur taille, efficacité antibiotique surtout)

◇ Prothèses valvulaires

- mécaniques: selon localisation et type prothèse
- bioprothèse: AVK pendant les 3 mois qui suivent l'insertion de la bioprothèse mitrale voire aortique.

◇ Fibrillation Auriculaire Non Valvulaire:

indication si haut risque d'AVC:

- âge > 75 ans et/ou embolie systémique
- comorbidité spécifique (Antécédent d'AIT ou d'AVC, fonction Ventriculaire Gauche déficiente, HTA . . .)

◇ cardioversion

depuis 3 semaines avant cardioversion et jusqu'à 4 semaines après maintien du rythme sinusal

Annexe III : Conduite à tenir en cas d'hémorragie et (ou) de surdosage en antivitamine K chez le sujet âgé
(1, 16, 17, 18, 43, 104, 105, 106)

	Saignement absent ou minime	Saignement majeur ou menaçant ou INR très élevé
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> ● arrêt du traitement AVK pendant au moins 48 h ● surveillance INR selon la demi-vie (au moins à J4) ● reprise à posologie inférieure quand l'INR redevient thérapeutique et stable ● arrêt du traitement AVK ● INR toutes les 24 à 48 heures ● si risque hémorragique élevé: HOSPITALISATION et vitamine K1: 1 mg VO, renouvelable 1 fois 6 heures après surveillance INR plus rapprochée ● reprise à posologie inférieure quand l'INR redevient thérapeutique et stable 	<ul style="list-style-type: none"> ● HOSPITALISATION INDISPENSABLE en service de soins aigus ● arrêt impératif du traitement AVK ● INR au moins quotidien ● vitamine K1: 10 mg IVL (20'), renouvelable 6 h après, INR toutes les 6 h ● compensation des éventuelles pertes sanguines (Culots Globulaires) ● en cas d'hémorragie abondante ou difficilement maîtrisable: PPSB ou PFC (préférer le PPSB) ● bilan et traitement étiologiques indispensables ● réévaluation de l'indication du traitement AVK avant toute reprise
4 < INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> ● HOSPITALISATION au moindre doute, notamment si hémorragie même minime ou mauvaise compréhension de la prise en charge ● arrêt du traitement AVK ● INR toutes les 12 à 24 heures ● vitamine K1: 5 mg VO, renouvelable 6 h après, INR 6 à 8 h après ● réévaluation de l'indication du traitement AVK avant toute reprise 	
6 < INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> ● idem ● vitamine K1: 10 mg IVL, renouvelable 6 h après, INR toutes les 6 h, puis à 12, 24 et 48 h. ● réévaluation de l'indication du traitement AVK avant toute reprise 	
INR > 10		

Annexe IV: Définitions des hémorragies. ^(95, 105, 33)

Hémorragie mineure:

- faible abondance
- localisation non dangereuse

ex: gingivorragies, épistaxis spontanément tarries, ecchymoses faciles, saignement prolongé aux coupures, ménorragies peu abondantes

Hémorragie majeure:

- potentiellement dangereuse:
 - abondance (anémie hémorragique consécutive)
 - localisation
- prise en charge spécifique:
 - évaluation médicale
 - hospitalisation
 - ou transfusion sanguine (> 2 culots globulaires)
- n'engageant pas le pronostic vital.

ex: hémorragie intracrânienne, hémorragie digestive, hématurie, hématome profond, hémorragie abondante quelqu'en soit la localisation.

Hémorragie menaçant le pronostic vital (ou mortelle):

- conduisant à un arrêt cardiaque, voire au décès
- à des gestes d'urgence
 - réanimatoires, chirurgicaux, ou angiographiques
- ou à des séquelles irréversibles.

Annexe V: Facteurs de risque hémorragiques

(10, 30, 35, 37, 38, 40, 63, 87,105, 106)

1/ Intensité de l'INR

2/ Durée de traitement

surtout les 90 premiers jours

3/ Caractéristiques du patient

- antécédent hémorragique (surtout digestif)
- comorbidité spécifique et sévère :
 - HTA
 - pathologie vasculaire et cérébrovasculaire
 - pathologie cardiaque sévère, IDM récent
 - insuffisance rénale
 - pathologies hépatiques
 - anémie sévère
 - Ht < 30%
 - diabète
 - néoplasie
- Controversés:
 - âge (notamment > 70 ans)
 - sexe (femmes)
 - alcoolisme
 - antécédent d'AVC
 - traumatisme ou maladie récente (1 mois)

4/ interactions médicamenteuses ou alimentaires

(modification de l'absorption intestinale, interférences avec le métabolisme hépatique)

- attention aux Anti-Agrégants Plaquettaires
- co-utilisation AINS et antibiotiques

Cas du sujet âgé:

- polypathologie
- plurithérapie et automédication
- chutes à répétition
- mobilité réduite (hématomes par compression, manipulations)
- altération physiologique fonction rénale
 - réduction glomérulaire
 - diminution de la clairance de la créatinine proportionnelle à l'âge
- capacités cognitives et fonctionnelles (mémoire, vue)
- contexte environnemental

Annexe VI: Score de Tinetti - Formule de Cockcroft

Score de Tinetti:⁽¹⁰⁸⁾

1. consommation de sédatif
2. déficit cognitif
3. incapacité des membres inférieurs
4. présence du réflexe palmo-mentonnier
5. anomalies de la marche et de la posture
6. lésions des pieds

7. Formule de Cockcroft and Gault (Nephrol 1976; 16: 31-41)

$$\text{Clairance Créatinine} = \frac{140 - \text{Age (années)} \times \text{Poids (kg)} \times K}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

ClCr (ml/min)

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,05 pour les femmes

Définitions:¹

Insuffisance rénale: ClCr < 80 ml/min

modérée: 40 à 80 ml/min

avancée: 10 à 40 ml/min

terminale: < 10 ml/min

¹ d'après l'enseignement du certificat de Néphrologie de la faculté de Médecine de NANTES (44), 1995.

Annexe VII:

Imputabilité intrinsèque selon Dangoumeau

(51)

Imputabilité Chronologique	Délai	très suggestif			compatible			incompatible
	Ré-administration	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
évolution	suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
après	non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
arrêt	non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Délai: Délai d'apparition de l'évènement

Réadministratiuon faite et positive (R+), faite et négative (R-), non faite (Ro)

Score C3 vraisemblable
Chronologique C2 plausible
 C1 douteuse
 C0 incompatible

Imputabilité Séméiologique	effet ou facteur favorisant	évocateur			non évocateur		
		et/ou	validé				
	examen complémentaire	L+	L0	L-	L+	L0	L-
autre	absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
explication	possible	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Examen complémentaire fait et positif (L+), fait et négatif (L-), non fait (Lo)

Score S3 vraisemblable
Séméiologique S2 plausible
 S1 douteuse

Imputabilité Intrinsèque	S1	S2	S3
	C0	10	10
C1	11	11	12
C2	11	12	13
C3	13	13	14

Imputabilité Intrinsèque 10 paraissant exclue
 11 douteuse
 12 plausible
 13 vraisemblable
 14 très vraisemblable

Annexe VIII: Interactions et contre-indications médicamenteuses (24, 50, 53, 93, 118)

Contre-indications Absolues : Associations contre-indiquées :

Augmentation de l'effet anticoagulant:

- Acide acétylsalicylique à forte dose (> 3 g / jour)
- Miconazole par voie générale ou en gel buccal,
- Phénylbutazone par voie générale

Diminution de l'effet anticoagulant:

- Millepertuis (plante utilisée en phytothérapie, *sans AMM*)

Contre-indications Relatives : Associations déconseillées :

Toutes augmentent l'effet anticoagulant:

- Acide acétylsalicylique à dose faible, antalgique et antipyrétique, par voie générale (< 3 g / jour)
- AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX 2, par voie générale,
- Chloramphénicol,
- Diflunisal
- Fluoro-uracile (décrit pour la warfarine)

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Augmentation de l'effet anticoagulant:

- Allopurinol
- Amiodarone (décrit pour l'acénocoumarol et la warfarine)
- Androgènes (voie orale)
- Antidépresseurs sérotoninergiques purs (Citalopram, Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline)
- Antibiotiques
Céphalosporines, décrit pour l'Acénocoumarol

(Céfamandole, Céfopérazone, Céfotétan,
Ceftriaxone)
Cyclines (voie générale)
Fluoroquinolones (Ofloxacin, Péfloxacin, Sparfloxacin,
Enoxacin, Loméfloxacine, Moxifloxacin,
Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Grépafoxacine,
Norfloxacine)
Macrolides (sauf spiramycine)
Sulfaméthoxazole

- Benzbromarone
- Cimétidine \geq 800 mg/ jour
- Cisapride
- Corticoïdes (gluco, voie générale) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison
- Danazol (décrit pour la warfarine)
- Disulfirame (décrit pour la warfarine)
- Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole
- Flutamide
- Héparines (voie parentérale)
- Hormones thyroïdiennes
- Hypocholestérolémiant
- Fibrates
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (Atorvastatine, Cérivastatine, Fluvastatine, Pravastatine, Simvastatine)
- Nitro-5-imidazolés par voie générale (Métronidazole, Ornidazole, Secnidazole, Tinidazole)
- Orlistat
- Pentoxifylline
- Propafénone
- Ritonavir
- Tamoxifène, Raloxifène
- Tibolone
- Viloxazine
- Vitamine E (\geq 500 mg/j)

Diminution de l'effet anticoagulant:

- Aminoglutéthimide
- Colestyramine
- Inducteurs enzymatiques (Phénobarbital, Primidone, Rifampicine, Rifabutine, Griséofulvine)
- Névirapine, Efavirenz
- Sucralfate

Augmentation ou diminution de l'effet anticoagulant:

- Carbamazépine (inducteur enzymatique, généralement diminution de l'effet de l'anticoagulant oral)
- Cytotoxiques
- Phénytoïne (diminution ou plus rarement augmentation de l'effet anticoagulant)

Associations à prendre en compte :

Augmentation de l'effet anticoagulant:

- Intoxication Alcoolique aiguë
- Antiagrégants plaquettaires: aspirine et les AINS,, Ticlopidine , Clopidogrel, Tirofiban, Eptifibatide, Abciximab, Iloprost
- Thrombolytiques
- Acétaminophène (paracétamol)
- Oméprazole
- Propranolol

Diminution de l'effet anticoagulant:

- alcoolisme chronique

Interaction alimentaire-Aliments riches en vitamine K:

- tomates, brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles

Annexe IX: Contre-indications, hors interactions médicamenteuses (1, 17, 24, 80)

Absolues:

- Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés de la même famille, ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère.
- [• Allaitement (indanediones) et grossesse]

Relatives:

Risque hémorragique:

- accident hémorragique récent, spontané ou lié aux AVK
- lésion organique susceptible de saigner (ulcère gastroduodéal récent ou en évolution, varices œsophagiennes)
- intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ou possibilité de reprise chirurgicale
- hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mm Hg);
- toute anomalie pré-existante de la coagulation
- alcoolisme chronique
- risque (même modéré) de chutes ou antécédents de chutes chez le sujet âgé

Risque de mauvaise gestion du traitement:

- risque d'observance aléatoire et environnement défavorable
- impossibilité de surveillance biologique (psychologique ou physique ou refus catégorique d'effectuer la surveillance)
- impossibilité de vérifier régulièrement le rapport bénéfice / risque

Autres circonstances pathologiques:

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min)

Table des Annexes:

Annexe I: Caractéristiques des AVK commercialisés en France---- p 83

Annexe II: Indications des AVK----- p 84

Annexe III: Conduite à tenir en cas d'hémorragie et (ou) de surdosage en
antivitamine K chez le sujet âgé----- p 86

Annexe IV: Définitions des hémorragies-----p 87

Annexe V: Facteurs de risque hémorragiques-----p 88

Annexe VI: Score de Tinetti - Formule de Cockcroft----- p 90

Annexe VII: Imputabilité intrinsèque selon Dangoumeau----- p 91

Annexe VIII: Interactions et contre-indications médicamenteuses p 92

Annexe IX: Contre-indications hors interactions médicamenteuses p 95

Table des Tableaux et Figures:

Tableaux:

Tableau A: Caractéristiques de la population par tranche d'âge----p 32

Tableau B: Comorbidité et co-prescription par tranche d'âge-----p 36

Tableau C: Caractéristiques des accidents en fonction de leur type et de leur gravité-----p 44

Tableau D: Les accidents hémorragiques en fonction de leurs facteurs de risque-----p 49

Tableau E: Les accidents hémorragiques en fonction de leurs facteurs favorisants-----p 52

Tableau F: Evaluation de la prise en charge des accidents hémorragiques sous traitement AVK-----p 54

Tableau G: Evolution du bilan hépatique du patient A en fonction du temps-----p 65

Tableau H: Evolution du bilan hépatique du patient B en fonction du temps-----p 65

Tableau I: Imputabilité intrinsèque de la fluidione dans l'hépatite du dossier A-----p 68

Tableau J: Imputabilité intrinsèque de la fluidione dans l'hépatite du dossier B-----p 68

Figures:

Figure 1: Répartition par âge-----	p 30
Figure 2: Répartition des sexes selon l'âge-----	p 30
Figure 3: Répartition par poids-----	p 31
Figure 4: Prescriptions des différents AVK-----	p 38
Figure 5: Indications du traitement AVK-----	p 38
Figure 6: INR-cible-----	p 39
Figure 7: Durée du traitement AVK-----	p 39
Figure 8: Qualité de la surveillance antérieure-----	p 40
Figure 9: Equilibre antérieur du traitement AVK-----	p 41
Figure 10: Evolution comparée de la comorbidité et de la co-prescription en fonction de l'âge-----	p 42
Figure 11: Proportions des différents accidents des AVK-----	p 43
Figure 12: Motifs d'hospitalisation-----	p 45
Figure 13: INR lors de l'accident-----	p 46
Figure 14: Localisation des hémorragies-----	p 46
Figure 15: Proportions des différents facteurs déclenchants-----	p 50
Figure 16: Gestion aiguë du traitement AVK lors d'une hémorragie	p 55
Figure 17: Antagonisation du traitement AVK lors d'une hémorragie	p 57

Figure 18: Proportions de réalisation du bilan étiologique----- p 59

Figure 19: Proportions de réévaluation du traitement AVK après une
hémorragie----- p 60

Figure 20: Conseils au médecin traitant après une hémorragie-----p 61

Bibliographie:

1. **AFSSAPS** Les antivitamines K: fiche de transparence commentée *Presse Med* 2001; 30: 325-332.
2. **AFSSAPS** Dossier antivitamines K, disponible sur www.afssaps.sante.fr 2001.
3. **Ananthasubramaniam K, Beattie JN, Rosman HS, Jayam V, Borzak S.** How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage. *CHEST* 2001; 119: 478-484.
4. **Andant C, Aguetant L, Soule JC.** Hépatite cytolytique de mécanisme immuno-allergique induite par la fluindione. *Gasroenterol Clin Biol* 1997; 21 237-238.
5. **Andrews FJ.** Retroperitoneal haematoma after paracetamol increased anticoagulation. *Emerg Med J* 2002; 19: 84-85.
6. **Arbonneau-Rolland V.** Accidents hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K chez la personne âgée: à propos de 86 cas. *Thèse d'exercice de médecine générale* NANCY 2002.
7. **Ascah KJ, Rock GA, Welles PS.** Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 765-768.
8. **Barcellona D, Contu P, Marongiu F.** Patient education and oral anticoagulant therapy. *Haematologica* 2002; 87: 1081-1086.
9. **Barcelona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F.** The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost* 2000; 83: 49-53.

10. **Beyth R, Quinn L, Landefeld C.S.** Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99.
11. **Bhavnani M, Sciach CR.** Patient self-management of oral anticoagulation. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 253-257.
12. **Blain H, Durant R, Blain A, Jeandel C.** Polymédication du sujet âgé: défaut d'observance et iatrogénie. . . *Rev Prat Med Gen* 2001; 15; 924-927.
13. **Brophy M.T, Fiore L.D, Deykin D.** Low-dose vitamin K therapy in excessively anticoagulated patients: a dose-finding study. *J Thromb Thrombolysis* 1997; 4: 289-292.
14. **Buxeraud J, Nouaille Y.** Du bon usage du médicament: les anticoagulants oraux. *Panorama du Médecin* 2002; 4867: 48-49.
15. **Capoferri M, Realini S, Balestra B.** [Acute necrotizing hepatitis: an unusual side effect of oral anticoagulants] Article in German (Abstract). *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000; 89: 929-932.
16. **Comité du Médicament de l'hôpital Bellier (Nantes, Loire-Atlantique).** Surdosage en AVK chez le sujet âgé: Protocole médical. *Protocole interne Hopital Bellier Nantes (Loire-Atlantique)* 2003 (non publié).
17. **Comité du Médicament et Groupe des Bonnes Pratiques Médicales du CHU de Nantes (Loire-Atlantique)** Maniement des anticoagulants chez le sujet âgé. *Protocole interne CHU Nantes (Loire-Atlantique)* non publié.

18. **Comité du Médicament du CHU de Nantes (Loire-Atlantique)** Surveillance biologique d'un traitement par antivitamine K: procédure. *Protocole interne CHU Nantes (Loire-Atlantique)* non publié.
19. **Ciorciaro C, Hartmann K, Stoller R, Kuhn M.** [Liver injury caused by coumarin anticoagulants: experience of the IKS (Intercanton Monitoring Station) and the SANZ (Swiss Center for Drug Monitoring)] Article in German (Abstract). *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 2109-2113.
20. **Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJM, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KCJ, Büller HR.** Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000; 356: 97-102.
21. **Cuzin E, Drouet L.** Entretien avec le Pr Ludovic Drouet: l'anticoagulation demande de la précision. *Impact Médecin Hebdo*; 2001. 559: 30S-31S.
22. **Dennis VC, Thomas BK, Hanlon JE.** Potentiation of oral anticoagulation and haemostasis associated with nabumetone. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 234-239.
23. **Detkova Z, Larrey D.** Actualités sur les hépatites médicamenteuses. *Conc Med* 2002; 124: 237-242.
24. **Dictionnaire VIDAL®** Monographies des médicaments anticoagulants, disponible sur: www.vidalpro.net Rév 2002.
25. **Doucet J, Manchon N.D, Jégo A.** Iatrogénie médicamenteuse, in "Thérapeutique de la personne âgé". Doucet J, et coll. MALOINE 1998; 46-64.

26. Ehrenforth S, Schenk JF, Scharrer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 79-83.
27. El Kouri D, Chevalet P, Hamidou M, Lemant J, Potel G. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez le sujet âgé. *J Mal Vasc* 1999; 24: 183-188.
28. Ezekowitz MD, Netrbko PI. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18 26-31.
29. Fenech A, Winter JH, Douglas AS. Individualisation of oral anticoagulant therapy. *Drugs* 1979; 18: 48-57.
30. Fiessinger JN. Evaluation du risque hémorragique des traitements anticoagulants chez le sujet âgé. *Rev Prat Med Gén* septembre 1999; 4S-7S.
31. Fiessinger JN. Réduire les risques des anticoagulants oraux. *Rev Prat Med Gén*; 2001; 15: 1971-.
32. Fihn S, Callahan C, Martin D, McDonnell M, Henikoff J, White R. The risks for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-979.
33. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, White RH. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-520.
34. Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. *N Eng J Med* 1995; 333: 54-55.

35. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy *BMJ* 2002; 325: 828-831.
36. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padro J, Delso J, Sobrepera JL, Salas E, Dos Codinach P. Identification of factors responsible for oral over-anticoagulation outpatients with heart disease.] Article in Spanish (Abstract). *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 65-72.
37. Ginsberg J.S. Management of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1996; 335: 1816-1828.
38. Ginsberg JA, Crowther MA, White RH, Ortel TL. Anticoagulation therapy, in “*Hematology-Education Program Book*” The American Society of hematology 2001; 339-357.
39. Girault S. Surdisage aux antivitamines K. Etude rétrospective aux urgences du CHU de Limoges en 2001. *Thèse d'exercice de médecine générale LIMOGES* 2002.
40. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Phil CBD, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 725-733.
41. Glover J.J, Morrill G.B. Conservative treatment of over anticoagulated patients. *CHEST* 1995; 108: 987-990.
42. Gras-Champel V, Pannier M, Tellier V, Voyer A, Roussel B, Masson H, Jeanjean P, Montpellier D, Canaple S, Toussaint P, Andrejak M. Hémorragies intra-craniennes associées à un traitement anticoagulant oral; Analyse de 38 observations. *Thérapie* 2002; 57 297-301.

43. **Groupe des Bonnes Pratiques Médicales du CHU de Nantes (Loire-Atlantique).** Conduite à tenir en cas de surdosage en antivitamine K. *Protocole interne CHU Nantes (Loire-Atlantique)* non publié.
44. **Guimond J, Daoust F, Gauthier D.** Observance du régime médicamenteux, in *“Médicaments et personnes âgées”*. Barbeau G et coll. Ed. MALOINE; 1991; 143-158.
45. **Gulba DC.** [Anticoagulants drugs.] Article in German (Abstract). *Herz* 1996; 21: 12-27.
46. **Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J.** Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 901-904.
47. **Gurwitz JH, Golberg RJ, Holden A, Knapic n, Ansell J.** Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1733-1736.
48. **Hirsh J.** Influence of low-intensity warfarin treatment on patient's perceptions of quality of life. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1921-1922.
49. **Holher T, Schnutgen M, Helmreich-Becker I, Mayet WJ, Mayerzum Buschenfelde KH.** Drug-induced hepatitis: a rare complication of oral anticoagulants. *J Hepatol* 1994; 21: 447-449.
50. **Howard PA, Ellerbeck EF, Engelman KK, Patterson KL.** The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 569-576.

51. **Hugues FC, Le Jeune C, La Batide Alandre**
S. Pharmacovigilance, in *“Thérapeutique générale”*, Editions
Frison-Roche 1993 Hors Commerce: 275-282.
52. **Hylek EM, Singer DE.** Risk factors for intracranial hemorrhage
in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 897-
902.
53. **Hylek EM.** Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use
in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001; 17 1-13.
54. **Israel DS, Stotka J, Rock W, Sintek CD, Kamada AK, Klein
C, Swain WR, Pluhar RE, Toscano JP, Lettieri JT, Heller
AH, Polk RE.** Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics
and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Infect Dis*
1996; 22: 251-256.
55. **Johnsen SP, Sorensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ,
McLaughlin JK, Olsen JH.** Hospitalisation for upper
gastrointestinal bleeding associated with use of oral
anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 563-568.
56. **Jones CB, Fugate SE.** Levofloxacin and warfarin
interaction. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1554-1557.
57. **Kessler P.** [Drug interactions in coumarin anticoagulation]
Article in Czech (Abstract). *Vnitr Lek* 1999; 45: 490-495.
58. **Kim KI, Mancano MA.** Fenofibrate potentiates warfarin
effects. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 212-215.
59. **Kinasewitz G.T.** Thromboembolism and pulmonary embolism in
the elderly patient. *CHEST* 1993; 14: 523-536.

60. **Kitchens CS.** Efficacy of intravenous vitamin K in a case of massive xarfarin overdose. *Thromb Haemost* 2001; 86: 719-720.
61. **Lancaster TR, Singer DE, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW, Hugues RA, Kistlezr P.** The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1944-1949.
62. **Landefeld CS, Beyth RJ.** Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328.
63. **Landefeld CS, Goldman L.** Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-152.
64. **Lechowski L, Teillet L, Harboun M, Tortrat D, Forette B.** Schéma simple d'adaptation posologique d'ela fluindione chez les patients âgés. *Rev Med Interne* 2002; 23: 1022-1026.
65. **Lefevre Y.** Equilibration de l'activité antivitamine K de la fluindione lors de la période d'initiation du traitement chez les sujets âgés. *Thèse d'exercice de médecine générale* NANTES 2002.
66. **Leger P.** Anticoagualnts et antiagrégants plaquettaires: où en est-on ? *Panorama du Médecin* 2001; 4821: 30-.
67. **Léger P.** Pratique FMC: thrombose veineuse profonde. *Panorama du Médecin* 2002; 4866: 31-35.
68. **Liao S, Palmer M, Fowler C, Nayak RK.** Absence of an effect of levofloxacin on warfarin pharmacokinetics and anticoagulation in male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1072-1077.

69. Libby EN, Garcia DA. A survey of oral vitamin K use by anticoagulation clinics. *Arch Intern.Med* 2002; 162: 1893-1896.
70. Lourenco DM, Morelli VM, Vignal CV. [Treatment for overdose of oral anticoagulants.] Article in Potugese (Abstract) *Arq Bras Cardiol* 1998; 70: 9-13.
71. Lowe G.D.O. Anticoagulant drugs in the elderly: valuable in selected patients. *BMJ* 1988; 107: 1260-1263.
72. Macdonald D, Bhalla P, Cass W, Gollish J, Brighton R, Gorenstein F, Vitunjski J, Ng P. Computerized management of oral anticoagulant therapy: experience in major joint arthroplasty. *Can J Surg* 2002; 45: 47-52.
73. MacLeod SM, Sellers EM. Pharmacodynamic and pharmacokinetic drug interactions with coumarin anticoagulants. *Drugs* 1976; 11: 461-470.
74. Mahé I. Particularités du traitement par antivitamines K chez le sujet âgé hospitalisé. *Thèse d'exercice de médecine générale* PARIS VII 2001.
75. Maillard C, Drouet L. Prescrire les anti-vitamine K: former médecins et patients. *Concours Med* 2001; 123: 422-424.
76. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls; *Arch Intern Med* 1999; 159: 677-685.
77. Manotti C, Moia M, Palareti G, Pengo V, Ria L, Dettori AG. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT. *Haematologica* 2001; 86: 1060-1070.

78. Marcus AJ, Broekman MJ, Pinsky DJ. COX inhibitors and thromboregulation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1025-1026.
79. Marine J.E, Goldhaber S.Z. Controversaries surrounding long-term anticoagulation of very elderly patients in atrial fibrillation *CHEST* 1998; 113: 1115-1118.
80. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparaison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (FRAGMIN*) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
81. O'Malley K, Stevenson IH, Ward CA, Wood AJ, Crooks J. Determinants of anticoagulant control in patients receiving warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 309-314.
82. O'Neill P.A, Crossley D, Taberner D.A, Fairweather D.S. Safety of anticogulation in the elderly: reasons for discontinuing therapy. *Postgrad Med J* 1992; 68: 824-828.
83. O'Reilly RA. Comparaison interaction of cimetidine and ranitidine with racemic warfarin in man. *Arch Intern Med*; 1984. 144: 989-991.
84. Oberg KC. Delayed elevation of international normalized ratio with concirrent clarithromycin and warfarin therapy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 386-391.
85. Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325 : 1073-1075.

86. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Moia M, Guazzqaloca G, Musolesi S, Coccheri S. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470-478.
87. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, moia M, ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT) *Lancet* 1996; 348: 423-28.
88. Pariente A. Surdosage en AVK: donner de la vitamine K per os. *Rev Prat Med Gen* 2002; 16; 464-.
89. Pemberton MN, Sloan P, Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. Derangement of warfarin anticoagulation by miconazole oral gel. *Br Dent J* 1998; 184: 68-69.
90. Pénisson C. Traitement anticoagulant oral chez les personnes âgées. Etablissement de la posologie initiale de la fluindione en fonction del'âge. *Thèse d'exercice de médecine générale* NANTES 2002.
91. Penning -van Beest FJA, van Meegen Erik, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as cause of overanticoagulation on phenprocoumo, or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 451-457.
92. Penot JP, Fontenelle P, Dorleac D. Hépatite aïgue cytolytique asymptomatique à la fluindione s'accompagnant d'une résistance au traitement: à propos d'un cas. Revue de la littérature. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998; 91: 267-270.

93. Perrot S et coll. Interactions médicamenteuses des médicaments de l'hémostase, in *"Thérapeutique pratique"*. Perrot S et coll. MEDLINE Editions; 2002; 1069-1070.
94. Perrot S et coll. Antivitamines K, in *"Thérapeutique pratique"*. Perrot S et coll. MEDLINE Editions; 2002 : 67-71.
95. Perrot S et coll. Complications des traitements anticoagulants, in *"Thérapeutique pratique"*. Perrot S et coll. MEDLINE Editions; 2002; 72-74.
96. Pindur G, Morsdorf S, Schenk JF, Krischek B, Heinrich W, Wenzel E. The overdosed patient and bleedings with oral anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 85-88.
97. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Münster AM, Magalhaes A, Jespersen J on behalf of the European Concerted Action on Anticoagulation. Multicenter randomised study of computerised anticoagulant dosage. *Lancet* 1998; 352: 1505-1509.
98. Redwood M, Taylor C, Bain B, Matthews J.H. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age and Ageing* 1991; 20: 217-220.
99. Rehnqvist N. Intrahepatic jaundice due to warfarin therapy. *Acta Med Scand* 1978; 204: 335-336.
100. Salvador M, Queneau P. Observance, in *"Thérapeutique de la personne âgé"*. Doucet J, et coll. MALOINE 1998; 32-37.
101. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DW, Bians J. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000. 160: 967-973.

102. Stephensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sørensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997; 242: 497-503.
103. Taguel-Simonnet N. Hépatite aiguë cholestatique provoquée par le PREVISCAN et documentée par une biopsie hépatique. A propos d'une observation. *Thèse d'exercice de médecine générale* Strasbourg 2001.
104. The American Society of Geriatry. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *JAGS* 2002; 50: 1439-1445.
105. The Comitee of Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians. The Sixth Consensus Conference on antithrombotic therapy . *CHEST* 2001; 119: 1S-227S.
106. The Comitee of Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians. The Fifth Consensus Conference on antithrombotic therapy . *CHEST* 1998; 114: 445S-741S.
107. Thirion DJ, Zanetti LA. Potentiation of warfarin's hypoprothrombinemic effect with miconazole vaginal suppositories. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 98-99.
108. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falling amongst elderly persons living in community. *N Eng J Med* 1988; 319: 1701-1707.
109. United State Department of Agriculture-Agriculture Research Service. Provisional table on the vitamine K content of foods, disponible sur www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/ revised february 1994.

110. Vadher BD, Patterson DL, Leaning M. Comparaison of oral anticoagulant control by a nurse-practitioner using a computer decision support system with that by clinicians. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 203-207.
111. Vadher BD, Patterson DL, Leaning M. Evaluation of a nurse specialiste anticoagulant service. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 267-272.
112. van den Bent PM, Geven LM, Kuitert NA, Risselada A, Brouwers JR. The potential interaction between oral anticoagulation and acetaminophen in every day practice. *Pharm World Sci* 2002; 24 201-204.
113. Vazquez Ruiz de Castraviejo E, del Monte Trjillo Perez M, Lozano Cabezas C, Avellaneda Molina C, Guzman Herrera M, Martinez Galiano E, Pousibet Sanfeliu H, Tarabini Castellani A, Pagola Vilardebo C, Alcala Munoz A. [Hemorrhagic complications from anticoagulant treatment: analysis of predictive risk factors] Article in Spanish. (Abstract) *Sangre (Barc)* 1999; 44: 216-221.
114. Viron B. Augmentation de la créatininémie chez les plus de 75 ans. *Conc Med* 2002; 124: 2431-2436.
115. Visser LE, Penning-Van Bees FJ, Kasbergen AA, De Smet PA, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phrenprocoumon anticoagulants. *Thromb Haemost* 2002; 88: 705-710.
116. Vogel T, Kaltenbach G, Dick M, Martin-Hunyadi C, Heitz D, Kiesmann M, Berthel M, Kuntzmann F. L'iatrogénie chez la personne âgée. *Conc Med* 2002; 124: 178-184.

117. Wallis D.E, Quintos R, Wehrmacher W, Messmore H. Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin induced thrombocytopenia *CHEST* 1999; 116: 1333-1338.
118. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarine with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121: 676-683.
119. Wentzien T.H, O'Reilly R.A, Kearns P.J. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing warfarin therapy unchanged *CHEST* 1998; 114: 1546-1550.
120. Wilson SE, Douketis JD, Crowther MA. Treatment of warfarin-associated coagulopathy: a physician survey. *CHEST* 2001; 120: 1972 - 1976.
121. Wittkowsky AK. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 67-71.
122. Yaïci A, Parent F. Les anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse: comment réduire le risque thérapeutique ? *Conc Med* 2003; 125: 287-291.
123. Zaidenstein R, Eyal S, Efrati S, Akivison L, Michowitz MK, Nagornov V, Golik A. Adverse drug events in hospitalized patients treated with cardiovascular drugs and anticoagulants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 235-238.

24. Serment d'Hippocrate:

AU MOMENT D'ÊTRE ADMIS À EXERCER LA MÉDECINE, JE PROMETS ET JE JURE D'ÊTRE FIDÈLE AUX LOIS DE L'HONNEUR ET DE LA PROBITÉ.

MON PREMIER SOUCI SERA DE RÉTABLIR, DE PRÉSERVER OU DE PROMOUVOIR LA SANTÉ DANS TOUS SES ÉLÉMENTS, PHYSIQUES ET MENTAUX, INDIVIDUELS ET SOCIAUX.

JE RESPECTERAI TOUTES LES PERSONNES, LEUR AUTONOMIE ET LEUR VOLONTÉ, SANS AUCUNE DISCRIMINATION SELON LEUR ÉTAT OU LEURS CONVICTIONS. J'INTERVIENDRAI POUR LES PROTÉGER SI ELLES SONT AFFAIBLIES, VULNÉRABLES OU MENACÉES DANS LEUR INTÉGRITÉ OU LEUR DIGNITÉ. MÊME SOUS LA CONTRAINTE, JE NE FERAI PAS USAGE DE MES CONNAISSANCES CONTRE LES LOIS DE L'HUMANITÉ.

J'INFORMERAI LES PATIENTS DES DÉCISIONS ENVISAGÉES, DE LEURS RAISONS ET DE LEURS CONSÉQUENCES. JE NE TROMPERAI JAMAIS LEUR CONFIANCE ET N'EXPLOITERAI PAS LE POUVOIR HÉRITÉ DES CIRCONSTANCES POUR FORCER LES CONSCIENCES.

JE DONNERAI MES SOINS À L'INDIGENT ET À QUICONQUE ME LES DEMANDERA. JE NE ME LAISSERAI PAS INFLUENCER PAR LA SOIF DU GAIN OU LA RECHERCHE DE LA GLOIRE.

ADMIS DANS L'INTIMITÉ DES PERSONNES, JE TAIRAI LES SECRETS QUI ME SERONT CONFIÉS. REÇU À L'INTÉRIEUR DES MAISONS, JE RESPECTERAI LES SECRETS DES FOYERS ET MA CONDUITE NE SERVIRA PAS À CORROMPRE LES MŒURS.

JE FERAI TOUT POUR SOULAGER LES SOUFFRANCES; JE NE PROLONGERAI PAS ABUSIVEMENT LES AGONIES. JE NE PROVOQUERAI JAMAIS LA MORT DÉLIBÉRÉMENT.

JE PRÉSERVERAI L'INDÉPENDANCE NÉCESSAIRE À L'ACCOMPLISSEMENT DE MA MISSION. JE N'ENTREPRENDRAI RIEN QUI DÉPASSE MES COMPÉTENCES. JE LES ENTRETIENDRAI ET LES PERFECTIONNERAI POUR ASSURER AU MIEUX LES SERVICES QUI ME SERONT DEMANDÉS.

J'APPORTERAI MON AIDE À MES CONFRÈRES AINSI QU'À LEUR FAMILLES DANS L'ADVERSITÉ.

QUE LES HOMMES ET MES CONFRÈRES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES PROMESSES; QUE JE SOIS DÉSHONORÉ ET MÉPRISÉ SI J'Y MANQUE.

TITRE

**Accidents des anticoagulants oraux: terrain,
facteurs déclenchants, prise en charge.**

*Etude rétrospective de 30 dossiers de patients
hospitalisés en service de médecine à vocation
gériatrique de janvier 1997 à décembre 2001.*

RESUME

La iatrogénie des anticoagulants oraux est fréquente et grave. Une étude rétrospective des accidents des AVK est réalisée dans un service de médecine à vocation gériatrique.

Les facteurs du risque hémorragique (complication la plus fréquente) sont le surdosage en AVK, le traitement inférieur à trente jours ou supérieur à deux ans et la comorbidité cardio-vasculaire. Les facteurs déclenchants notables sont les pathologies aiguës intercurrentes et les interactions médicamenteuses. L'hémorragie intracrânienne, grave voire mortelle, apparaît fréquente (20%) et initialement sous-diagnostiquée chez le sujet âgé. La prise en charge effective des accidents hémorragiques ne respecte pas les recommandations internationales. Un net défaut de communication entre les intervenants médicaux perturbe la gestion des patients anticoagulés.

Une meilleure formation des soignants et des patients concernant la gestion du traitement AVK et de ses complications apparaît nécessaire.

MOTS-CLES

Anticoagulation orale

Antivitamine K

Sujet âgé

Hémorragie

Hémorragie intracrânienne