

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3126 / A

**LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES
AUX AVK**

**THESE
POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2009.

Par

Cécile LORY

Née le 09 Novembre 1981 à La Châtre.



EXAMINATEURS DE LA THESE

**Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Monsieur le Professeur Philippe LACROIX
Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE
Monsieur le Professeur Philippe VIGNON
Monsieur le Docteur Kim Heang LY
Monsieur le Docteur Christian MORET
Madame le Docteur Christine VALLEJO**

**Président
Juge
Juge
Juge
Directeur de Thèse- Membre invité
Membre invité
Membre invité**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3126 / 1

**LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES
AUX AVK**

**THESE
POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Septembre 2009.

Par

Cécile LORY

Née le 09 Novembre 1981 à La Châtre.

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 195906 2

EXAMINATEURS DE LA THESE

**Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Monsieur le Professeur Philippe LACROIX
Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE
Monsieur le Professeur Philippe VIGNON
Monsieur le Docteur Kim Heang LY
Monsieur le Docteur Christian MORET
Madame le Docteur Christine VALLEJO**

Président

Juge

Juge

Juge

Directeur de Thèse- Membre invité

Membre invité

Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sur 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
 PREVENTION
RIGAUD Michel (**Sur 31/08/2010**)
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (**Sur 31/08/2011**)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
 METABOLIQUES
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (**Sur 31/08/2011**)
VERGNEGRE Alain (C.S)
 PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET

 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES

 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE -- CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-

 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	Physiologie
BOURTHOMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et Santé au Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie -- Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît	Biochimie et Biologie Moléculaire
JULIA Annie (Départ le 01/01/2009)	Hématologie
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie -- Virologie -- Hygiène Hospitalière
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Physiologie
-----------------------	-------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	Anglais
-----------------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine Générale
PREVOST Martine	Médecine Générale

A notre Maître et Présidente de jury,

Madame le Professeur Elisabeth Vidal
Professeur des Universités de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et nous vous en remercions.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.
Vous nous avez montré la rigueur et le soin nécessaire à la pratique de la médecine.
Soyez remerciée pour votre enseignement tout au long de nos études.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Kim Heang Ly,
Praticien Hospitalier en Médecine Interne

Nous te sommes infiniment reconnaissante d'avoir partagé ce travail et d'avoir bien voulu diriger cette thèse.
Nous avons apprécié la qualité et l'efficacité avec lesquelles tu nous as dirigée.
Tu nous as offert l'opportunité d'accéder à une expérience exceptionnelle.
Nous te remercions pour ta confiance, ton accueil et ta gentillesse, te rendant toujours disponible malgré le travail.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe Lacroix,
Professeur des Universités de Médecine Vasculaire
Médecin des Hôpitaux
Praticien Hospitalier

Nous vous remercions de bien vouloir faire partie de ce jury.
Votre enseignement a été précieux au cours de nos études.
Soyez assuré de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Yves Salle,
Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous vous remercions de bien vouloir faire partie de ce jury.
Votre enseignement, y compris dans votre service, a été précieux dans nos études.
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe Vignon,
Professeur des Universités de Réanimation Médicale
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions pour votre enseignement tout au long de notre cursus. C'est un grand honneur de bénéficier de votre savoir faire.
Vous nous avez guidée avec bienveillance, vous nous avez accordé votre confiance et votre soutien, et nous vous en sommes très reconnaissante.
Veuillez accepter ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Christian Moret,
Chef de Service de Réanimation Polyvalente, CH Guéret

Nous sommes très honorée de votre présence parmi notre jury.
Le partage de vos connaissances en Anesthésie Réanimation est toujours très enrichissant.
Nous apprécions l'étendue de vos connaissances qui force le respect. C'est avec modestie que nous nous considérons comme l'une de vos élèves. Nous espérons voir perdurer cet échange.
Soyez assuré de notre immense reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Christine Vallejo,
Praticien Hospitalier des Urgences

Nous sommes très honorée de votre présence parmi notre jury.
Votre savoir dans le domaine des Urgences nous a toujours été précieux et nous vous remercions de nous l'avoir si bien fait partager dans votre service.
Nous vous sommes reconnaissante de vos conseils toujours donnés avec gentillesse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Ce travail est dédié à :

Mes parents : c'est un peu grâce à vous si j'en suis là...merci à vous deux de m'avoir guidée, soutenue et surtout supportée (dans tous les sens du terme...) tout au long. En ce jour qui symbolise la fin de mes études, j'espère que vous serez fiers de moi...en tout cas je suis fière d'avoir des parents comme vous...Maintenant, pensez à vous et profitez de votre retraite...bien méritée...

Ma grand-mère maternelle : merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir soutenue, de m'avoir toujours guidée avec bienveillance....Reste fidèle à ton rôle de super mamie!!

Mes grands-parents paternels : merci à vous deux de m'avoir écoutée et soutenue au long de mes études...Continuez à bien profiter de votre retraite...

Ma sœur, Nathalie : nos chamailleries sont toujours un grand plaisir ! Merci de m'avoir soutenue et supportée (dans tous les sens du terme) au long de mes études...et j'ai le malheur de t'annoncer que ça va continuer encore longtemps, j'espère « vieille sœur » !!...

Isciane : tu es mon petit rayon de soleil préféré. Au cas où tu ne finiras pas comédienne, travaille bien à l'école et tu finiras peut être « aussi mal » que tata.

Thierry : non, tu n'es pas mon beau frère préféré, que je vénère... mais je tiens à te remercier pour ton soutien, et tout particulièrement pour tes cours express d'informatique. TBSQTV..... Je remercie également Justine et Roxane à qui je souhaite toute la réussite qu'elles méritent.

Renaud : merci d'avoir toujours été là, de m'avoir supportée et toujours soutenue. Merci de ne pas avoir eu envie de filer...ou au moins de ne pas l'avoir montré...

Marie-Aude : cela fait dix sept ans que tu m'écoutes, me conseilles et me soutiens dans tous les instants, la distance n'a pas entamé notre belle amitié. Un grand merci d'avoir toujours été présente, tu es une personne extraordinaire, généreuse et toujours pimpante. Tu comptes beaucoup pour moi. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites.

Mes « dindes » préférées : Anne-Claire, Cyrielle, Karine, Marie, Pauline et Sophie

Cela a été un véritable plaisir de passer toutes ces années d'externat à vos côtés...merci d'être toujours présentes, merci pour les soirées binch, merci pour les grands moments passés en Corse (un peu grâce à Marie quand même).

Même si Anne-claire, Cyrielle et Karine ont quitté le Limousin pour leur internat, vous avez su me soutenir à distance, alors merci les filles.

Pour les Limougeaudes Marie, Pauline et Sophie, merci de m'avoir soutenue tout au long de mon internat, d'avoir organisé des petits apéros pour décompresser....et d'être venues faire du shopping avec moi...(il ne fallait pas l'oublier)...je n'oublie pas de remercier Sophie pour ses pensées philosophiques quotidiennes.

Plus sérieusement, maintenant c'est à votre tour de vous mettre au charbon !

Sinon, j'ai une question très sérieuse : doit-on attendre nos 30 ans pour retourner jouer « sex and the city » à New York ?

Steph : tu as toujours su être présente, m'écouter et me conseiller. J'ai partagé de bons moments avec toi et espère pouvoir continuer à en partager le plus possible malgré cette nouvelle distance. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites dans le grand défi qui t'attend.

Alexandre : tu es mon toulousain préféré avec ton caractère haut en couleur, ta spontanéité et ta joie de vivre. Je te souhaite tout le bonheur et toute la réussite que tu mérites en espérant que notre amitié reste intacte.

Mes anciens co-internes : Blandine et Guillaume, Gaëlle et Paul : je n'oublierai pas nos parties de « Uno », nos soirées à l'internat de Guéret ni nos soirées limougeaudes. Guéret, sans vous ce n'était plus pareil, alors à quand le retour ?

Pierre et Julie : c'est toujours un plaisir de passer une petite soirée à vos côtés, je vous adore bien sûr.

Tout le service de Réanimation Polyvalente de Guéret : j'ai passé six mois très agréables à vos côtés, et j'ai hâte de vous retrouver.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	12
2	GENERALITES	14
2.1.	LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE	14
2.2.	PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE	15
2.3.	RAPPELS SUR LES AVK [7]	17
2.3.1.	<i>Indication</i>	17
2.3.2.	<i>Pharmacodynamie</i>	17
2.3.3.	<i>Surveillance</i>	19
2.4.	EPIDEMIOLOGIE	19
2.5.	FACTEUR DE RISQUES HEMORRAGIQUES DES TRAITEMENTS PAR AVK	20
2.6.	LES CLINIQUES DES ANTICOAGULANTS (CAC)	22
2.7.	RAPPEL DES RECOMMANDATIONS HAS [3]	23
2.7.1.	<i>Définitions</i>	23
2.7.2.	<i>Reconnaître la gravité de l'hémorragie</i>	24
2.7.3.	<i>Hémorragie non grave</i>	25
2.7.4.	<i>Hémorragie grave</i>	27
2.8.	RAPPELS SUR LES MOYENS D'ANTAGONISATION	29
2.8.1.	<i>Rappels pharmacologiques sur les CCP (concentré de complexes prothrombiques), aussi appelés PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophylique B)</i>	29
2.8.2.	<i>Rappels pharmacologiques sur la Vitamine K1</i>	30
3	MATERIEL ET METHODES	31
3.1.	CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	31
3.2.	RECUEIL DES DONNEES	31
3.2.1.	<i>Les Patients</i>	31
3.2.1.1.	<i>Identité et caractéristique</i>	31
3.2.1.2.	<i>Antécédents, comorbidités associées, particularités cliniques</i>	32
3.2.1.3.	<i>Indication des AVK , durée de traitement et pharmacopée</i>	32
3.2.1.4.	<i>Traitements associés</i>	33
3.2.2.	<i>Examens paracliniques</i>	33
3.2.3.	<i>Le traitement de l'accident hémorragique</i>	34
3.2.3.1.	<i>Traitement des accidents hémorragiques non graves</i>	34
3.2.3.2.	<i>Traitement des accidents hémorragiques graves</i>	34
3.2.3.3.	<i>Attitude conforme aux recommandations de pratique professionnelle</i>	34
3.2.4.	<i>Le devenir des patients</i>	35
3.2.5.	<i>Le traitement de sortie</i>	35

3.3.	METHODES STATISTIQUES	36
3.3.1.	<i>Statistiques descriptives</i>	36
3.3.2.	<i>Statistiques analytiques</i>	36
4	RESULTATS	37
4.1.	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	37
4.1.1.	<i>Mode de recrutement des patients</i>	37
4.1.2.	<i>Années de recrutement des patients</i>	37
4.1.3.	<i>Âges et sexes (tableau 1)</i>	38
4.2.	ANTECEDENTS, COMORBIDITES, PARTICULARITES CLINIQUES	39
4.3.	INDICATION DES AVK ET TYPE DE MOLECULE.....	40
4.4.	RECHERCHE DE TRAITEMENTS ASSOCIES	41
4.5.	EXAMENS BIOLOGIQUES A L'ENTREE.....	43
4.5.1.	<i>Fonction rénale, fonction hépatique et nutrition</i>	43
4.5.2.	<i>Hémoglobine et plaquettes</i>	44
4.5.3.	<i>Taux d'INR</i>	44
4.6.	ACCIDENTS HEMORRAGIQUES.....	45
4.6.1.	<i>Répartition</i>	45
4.6.2.	<i>Accidents hémorragiques non graves</i>	45
4.6.2.1.	Age et sexe. Tableau 7	45
4.6.2.2.	Distribution en fréquence des antécédents des patients présentant un accident hémorragique non grave	46
4.6.2.3.	Traitements associés.....	47
4.6.2.4.	Distribution en fréquence des différentes indications	49
4.6.2.5.	La biologie	50
4.6.2.6.	Le traitement de l'accident hémorragique non grave	51
4.6.3.	<i>Accidents hémorragiques graves</i>	52
4.6.3.1.	Age et sexe (Tableau 12).....	52
4.6.3.2.	La localisation (Tableau 13).....	53
4.6.3.3.	La distribution en fréquence des antécédents des patients ayant présenté un accident hémorragique grave.	54
4.6.3.4.	Traitements associés.....	55
4.6.3.5.	La distribution en fréquence pour les différentes indications.....	57
4.6.3.6.	La biologie	58
4.6.3.7.	Le traitement de l'accident hémorragique grave	59
4.7.	LE DEVENIR	60
4.7.1.	<i>Le devenir de la population étudiée</i>	60
4.7.2.	<i>Le devenir des accidents non graves</i>	64
4.7.3.	<i>Le devenir des accidents graves</i>	65
4.8.	CONCLUSION.....	66

5	DISCUSSION	67
5.1.	AGE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	67
5.2.	ANTECEDENTS	68
5.2.1.	<i>Insuffisance rénale et insuffisance hépatique</i>	68
5.2.2.	<i>Néoplasie</i>	69
5.2.3.	<i>Alcoolisme chronique</i>	69
5.2.4.	<i>HTA</i>	70
5.3.	AVK	70
5.3.1.	<i>Indication</i>	70
5.3.2.	<i>Molécules</i>	71
5.4.	TRAITEMENTS ASSOCIES	71
5.5.	BIOLOGIE.....	73
5.5.1.	<i>INR</i>	73
5.5.2.	<i>Insuffisance rénale</i>	74
5.5.3.	<i>Insuffisance hépatique</i>	74
5.5.4.	<i>Anémie</i>	74
5.6.	ACCIDENT HEMORRAGIQUE GRAVE	75
5.6.1.	<i>Age</i>	75
5.6.2.	<i>Indication des AVK pour l'AC/FA</i>	75
5.6.3.	<i>Surdosage en AVK</i>	75
5.6.4.	<i>La localisation</i>	76
5.7.	LE DEVENIR	76
5.7.1.	<i>La rethrombose</i>	76
5.7.2.	<i>Décès</i>	78
5.7.2.1.	<i>Age</i>	78
5.7.2.2.	<i>Indication des AVK</i>	78
5.7.2.3.	<i>Surdosage en AVK</i>	79
5.7.2.4.	<i>Accidents hémorragiques non graves et graves</i>	79
5.7.2.5.	<i>La localisation</i>	79
5.7.3.	<i>Le handicap</i>	80
5.8.	TRAITEMENT DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES	81
5.8.1.	<i>Les accidents hémorragiques non graves</i>	81
5.8.2.	<i>Les accidents hémorragiques graves</i>	81
5.9.	TRAITEMENT DE SORTIE	82
5.10.	CONCLUSION DE LA DISCUSSION	83
6	CONCLUSION.....	86
7	BIBLIOGRAPHIE	87

ABREVIATIONS UTILISEES

AVK : AntiVitamine K,

AC/FA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire,

EP : Embolie Pulmonaire,

TVP : Thrombose Veineuse Profonde,

IDM : Infarctus Du Myocarde,

HTA : HyperTension Artérielle,

AAP : AntiAgréants Plaquettaires,

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine,

INR : International Normalized Ratio,

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs,

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire,

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé,

HAS : Haute Autorité de Santé,

BRI : Bleeding Risk Index,

GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

CCP : Concentré de Complexe Prothrombique

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

1 INTRODUCTION

La iatrogénie médicamenteuse est responsable de 130 000 hospitalisations et 10 000 décès par an.

Lors de la conférence nationale de santé de juin 1998, la réduction des accidents iatrogènes évitables a été définie comme une priorité de santé publique. Dès 1999, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) s'est engagée dans un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux.

La première action de sensibilisation a porté sur les accidents hémorragiques aux anticoagulants de la classe des antivitamines K. En effet, les études épidémiologiques ont démontré qu'en France ces médicaments sont au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation des patients.

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) menée en 2007 [1] estime à 3,6% la proportion des hospitalisations dues à des effets indésirables médicamenteux. Les antivitamines K sont les médicaments à l'origine du plus fort taux d'hospitalisation, environ 17000 hospitalisations par an.

L'incidence annuelle des saignements majeurs est de 10%, celle des saignements fatals de 1% [2].

La iatrogénie induite par les AVK constitue un réel problème de santé publique, en raison de la gravité potentielle des accidents hémorragiques et de leur coût.

C'est pourquoi la prise en charge des accidents hémorragiques aux AVK a fait l'objet des recommandations professionnelles [3] en 2008, émises par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Auparavant, des études sur les recommandations pour la pratique clinique ont été menées. Depuis 15 ans, les études d'observation des pratiques décrivent une faible observance des recommandations.

En 2007, les recommandations pour la pratique clinique des hémorragies sous AVK (20 à 30 UI/kg de PPSB et 5 à 10mg de vitamine K) étaient suivies dans seulement 20% des cas [4].

L'analyse du non respect de ces recommandations était un risque « ressenti » à l'antagonisation plus important que le risque réel.

La sous utilisation, en indication ou en doses, était préjudiciable aux patients.

Le groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en collaboration avec des sociétés savantes, a émis des recommandations professionnelles en 2008 [3]. Celles-ci ont pour but de diminuer la morbi-mortalité en diffusant des recommandations de prise en charge des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques.

Nous avons cherché à recueillir les données de la prise en charge des accidents hémorragiques graves et non graves au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Limoges, de 2003 à 2008, au sein de plusieurs services.

Ce travail a pour objectif de mettre en évidence des facteurs de risques hémorragiques, de quantifier la proportion d'accidents hémorragiques non graves par rapport aux graves et d'évaluer les facteurs prédictifs d'hémorragie grave.

Dans un second temps, nous avons recueilli la stratégie de prise en charge thérapeutique du patient et l'avons comparée aux recommandations émises en 2008.

Troisièmement, nous avons recherché la survenue d'évènements indésirables à court terme de la prise en charge de l'accident hémorragique.

En dernier lieu, ce travail s'est intéressé au devenir à long terme de ces patients, et notamment à ceux parmi eux qui avaient continué à bénéficier d'un traitement par antivitamines K.

2 GENERALITES

2.1. La iatrogénie médicamenteuse

« Toute pathogénie d'origine médicale au sens large, compte tenu de l'état de l'art à un moment donné, qui ne préjuge en rien d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence. »

La iatrogénie médicamenteuse est une conséquence indésirable et négative de la prise médicamenteuse sur l'état de santé du patient.

Toute prescription médicamenteuse est susceptible de provoquer des effets iatrogènes plus ou moins graves.

Deux types d'effets indésirables sont décrits :

- ceux qui sont totalement imprévisibles et inévitables, ils constituent l'aléa thérapeutique,
- ceux qui sont prévisibles et généralement liés aux propriétés secondaires de la molécule, ils sont connus et répertoriés.

Les situations à l'origine d'une iatrogénie prévisible sont classées en trois groupes :

- le médicament lui-même,
- l'association de plusieurs médicaments incompatibles entre eux,
- l'incompatibilité entre le médicament et les caractéristiques du patient.

La iatrogénie médicamenteuse se définit comme l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique.

La réduction de l'incidence des accidents iatrogènes a été considérée comme prioritaire dans les recommandations de la conférence nationale de santé de Juin 1998 [5].

Une enquête a été réalisée en 1998 par le Réseau des Centres Régionaux de pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de service de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics.

L'incidence des hospitalisations liées à un effet indésirable d'un médicament était de 3,19%. Cette étude a également montré que les accidents hémorragiques aux antivitamines K (AVK) étaient au premier rang des accidents iatrogènes.

Une étude prospective sur les effets indésirables médicamenteux aux urgences a été réalisée au CHU de Limoges de février 2003 à décembre 2004. Sur 421 cas répertoriés, 32 effets indésirables étaient dus aux AVK dont 5 ont entraîné le décès [6].

2.2. Physiologie de l'hémostase

L'hémostase comprend classiquement plusieurs étapes :

- l'hémostase primaire comportant deux temps : un temps vasculaire et un temps plaquettaire,
- la coagulation plasmatique aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine insoluble,
- et la fibrinolyse qui permet la dissolution du caillot de fibrine.

La coagulation plasmatique (Figure 1) est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine, sous l'action de la thrombine.

On reconnaît aujourd'hui 12 protéines plasmatiques intervenant dans la coagulation.

Nous pouvons distinguer deux voies permettant d'aboutir à la formation de thrombine : la voie intrinsèque ou endogène et la voie extrinsèque ou exogène. Toutes les deux aboutissent à l'activation du facteur X, puis par une voie commune à la formation de la thrombine.

La voie exogène est la voie d'initiation de la coagulation in vivo : le facteur tissulaire forme avec le facteur VII en présence d'ions calcium un complexe capable d'activer le facteur VII, qui lui-même en présence d'ions calcium va activer le facteur X, qui va ensuite activer le facteur IX.

La voie endogène est une voie d'activation importante in vitro mais elle intervient secondairement in vivo : le contact avec l'endothélium active le facteur XII en présence de kinine de haut poids moléculaire et de kallikreine ; une fois activé, il va lui-même activer le facteur XI, qui à son tour, en présence de calcium, active le facteur IX, qui va former avec le facteur VIII, en présence de calcium et de phospholipides, un complexe capable d'activer le facteur X.

Par la suite, le complexe prothrombinase (Xa) va activer le facteur II en facteur IIa (thrombine) qui va transformer le fibrinogène en fibrine.

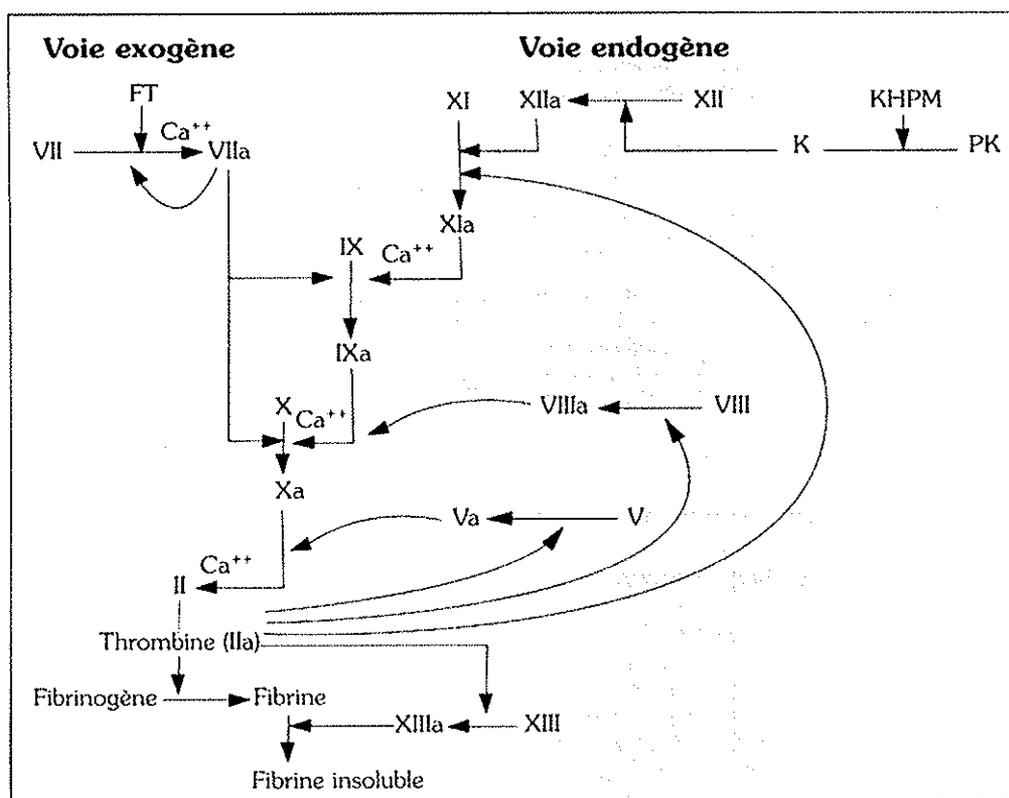


Figure 1.

Après ce rappel, nous allons comprendre comment les antivitamines K peuvent interférer dans la coagulation (Figure 2).

En effet, quatre des protéines intervenant dans la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que deux inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S), sont synthétisés par la cellule hépatique en présence de Vitamine K.

Dans l'hépatocyte, la Vitamine K réduite assure la carboxylation de ces six protéines Vitamine K dépendantes, leur permettant de se transformer en protéines fonctionnelles.

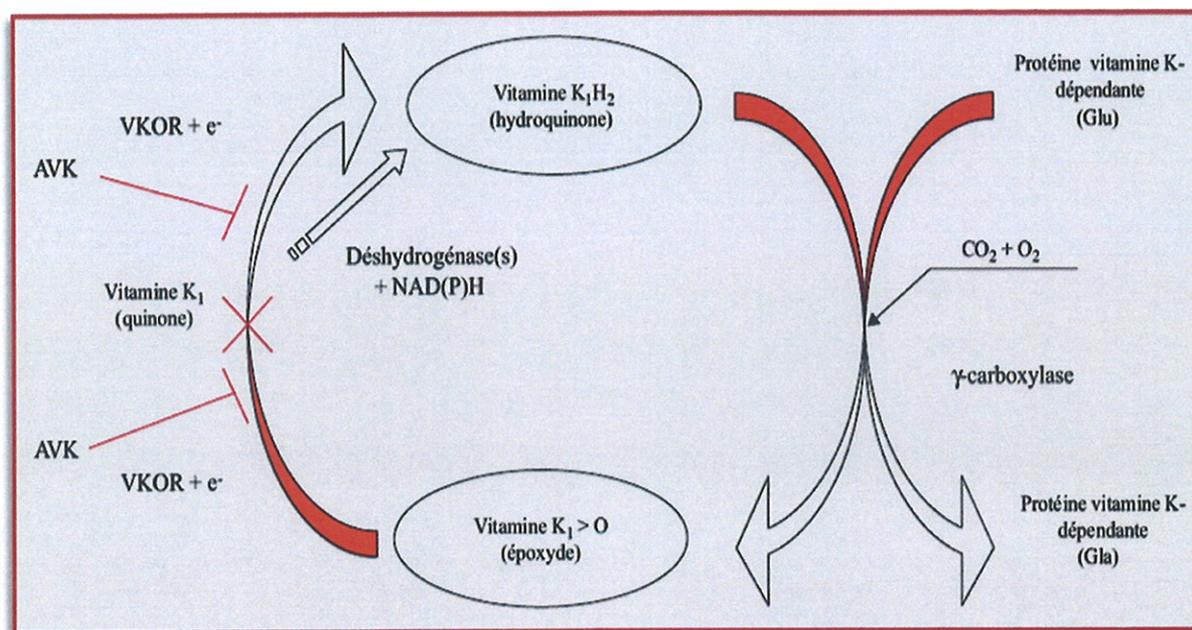


Figure 2. Cycle de la vitamine K.

2.3. Rappels sur les AVK [7]

2.3.1. Indication

Les AVK sont des anti thrombotiques qui ont leur indication dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que dans la prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes telles que la fibrillation auriculaire (FA), et les prothèses valvulaires.

2.3.2. Pharmacodynamie

D'un point de vue pharmacologique, les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte en bloquant le cycle de la Vitamine K et donc en bloquant le mécanisme de réduction de la Vitamine K.

Or, la Vitamine K est un co-substrat par la gamma-carboxylation des protéines dites vitamines K dépendantes.

En effet, quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus gamma-carboxyglutamique nécessaires à la fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions.

Sous AVK, le foie libère des facteurs de coagulation anormaux qui ne se lient pas aux antiphospholipides.

Les AVK ont donc un effet anticoagulant en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de coagulation.

Nous trouvons deux catégories d'AVK (Figure 3) : ceux à demi-vie courte soit 8-9h (acenocoumarol) et ceux à demi-vie longue soit 35h (warfarine, fluindione) qui procurent une anticoagulation plus stable et plus prolongée. Les posologies dépendent de la molécule et de la sensibilité du patient à cette molécule.

AVK	Demi-vie(h)	Durée d'action(h)
Acénocoumarol	9	24-48h
Fluindione	30	72h
Warfarine	40	96-120h

Figure 3.

Au niveau de l'hépatocyte, il existe un équilibre entre la vitamine K et les AVK. Tout facteur qui influence le cycle normal de la vitamine K peut modifier cet équilibre, comme l'augmentation de l'apport de vitamine K par l'alimentation, les médicaments interférant avec le métabolisme et la pharmacodynamie des AVK, soit par une potentialisation, soit par une inhibition.

Nous pouvons par ailleurs, retrouver la liste des médicaments interférant avec les anticoagulants oraux sur le site de L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, dont la dernière mise à jour date du 30 Juin 2009 [8].

2.3.3. Surveillance

La surveillance d'un traitement par anticoagulants oraux se fait avec la mesure de l'INR (international normalized ratio).

La détermination de l'INR prend en compte un Index International de Sensibilité (ISI) :

l'INR est le rapport du temps de Quick du patient au temps de Quick du témoin corrigé par l'ISI (propre à la thromboplastine utilisée par le laboratoire).

L'INR cible est entre 2 et 3 pour la prévention et le traitement des TVP et des EP ainsi que pour les FA.

La cible thérapeutique est entre 3 et 4,5 pour les prothèses valvulaires mécaniques.

Le contrôle de l'INR à l'introduction du traitement se fait de façon rapprochée jusqu'à obtention d'un INR cible.

Quand l'INR en zone cible est atteint, la posologie des AVK est maintenue, les contrôles sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un mois maximum d'intervalle.

La fréquence des modifications du niveau d'anticoagulation, leur caractère non prévisible et la gravité potentielle des hémorragies sous AVK justifient un contrôle biologique régulier et l'éducation des patients quant à la conduite à tenir en cas de sur ou sous-dosage.

2.4. Epidémiologie

Les anti vitamines K (AVK) permettent de prévenir la survenue d'évènements thromboemboliques dans des situations prothrombogènes.

Environ 600 000 patients sont traités par AVK en France chaque année soit 1% de la population en 2002.

Ce chiffre devait s'accroître dans les années à venir du fait du vieillissement de la population.

En 1998, une première étude [9] menée par les Centre Régionaux de Pharmacovigilance met en évidence que les accidents hémorragiques des AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes avec 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, soit 17 000 hospitalisations par an dues aux complications hémorragiques des AVK.

En 2004, une étude similaire [10] confirme ces données.

En 2007, une nouvelle étude [1] montre que les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effets indésirables (12,3%), mais que la part des effets indésirables évitables a diminué.

En 2009, on peut estimer à environ 900 000 le nombre de patients traités.

L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 10%, et celle des saignements fatals à 1%. L'origine la plus fréquente du saignement est le tube digestif, l'hémorragie intracérébrale restant l'évènement le plus sévère dans l'article de B.Tremey dans le Journal Européen des Urgences [2].

La stratégie de prise en charge des accidents des anticoagulants apparaît donc comme un objectif de santé publique.

2.5. Facteur de risques hémorragiques des traitements par AVK

Le risque hémorragique est le principal risque d'un traitement par AVK.

En 2000, une enquête épidémiologique réalisée par l'Affssaps auprès des laboratoires d'analyse de biologie médicale sur deux semaines d'activité mettait en évidence 28,8% des patients sous AVK qui étaient en dehors de l'INR cible (<2 ou >4,5).

Une même étude [7] menée en 2003 ne retrouve pas de différence significative, 28% des patients restaient en dehors de toute zone cible.

Une enquête descriptive, portant chez les patients ayant présenté un surdosage nécessitant un traitement substitutif en 2001 sur cinq mois dans soixante dix établissements hospitaliers français, a montré un âge moyen de 70 ans et un ratio hommes/femmes à 1.

Dès 1987, des études prospectives réalisées par Landefeld [11, 12, 13 et 14] ont permis d'établir différents scores pour prédire le risque hémorragique d'un patient à l'instauration du traitement. Ces scores comprenaient les risques liés au traitement et les risques liés au patient.

Le « Outpatient Bleeding Risk Index » (BRI, 1998) affectait 1 point à chaque item, chez les patients ambulatoires [15] :

- âge de plus de 65 ans,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral,
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale,
- infarctus récent, hémocrite inférieur à 30%, créatininémie supérieure à 1,5 mg/dl ou diabète.

Si le score était 0, il s'agissait d'un faible risque (3% à 1 an). Entre 1 et 2 le risque était modéré (12% à 1 an), entre 3 et 4 le risque était élevé avec 48% de risque hémorragique majeur à 1 an.

Un an plus tard est apparu le Bleeding Risk Prediction Score [16] dont la formule de calcul du risque hémorragique était :

$1,6 \text{ âge} + 1,3 \text{ sexe} + 2,2 \text{ cancer} + 2,4 \text{ surface corporelle} + 1,3 \text{ surface corporelle}$.

Dans ce calcul ne valait un point que l'âge supérieur à 60 ans, le sexe masculin, la présence d'un cancer, une surface corporelle inférieure à 2, et les dérivés coumariniques de longue durée d'action.

Aucun de ces deux index score n'a été validé pour présenter une valeur prédictive négative ou positive suffisante pour influencer la pratique clinique.

Parmi les facteurs de risques hémorragiques, il a été retenu comme facteur de risque prépondérant le surdosage.

Il existe également des facteurs de risque liés au traitement :

- une grande variabilité de l'INR est retrouvée dans les trois premiers mois de traitement,
- de nombreuses interactions médicamenteuses favorisent le risque.

En ce qui concerne les facteurs liés aux patients, on retrouve dans de nombreuses études :

- âge supérieur à 65 ans,
- HTA et diabète,
- insuffisance hépatocellulaire et rénale,
- hémorragie digestive, varices oesophagiennes,
- pathologie cérébro-vasculaire, déficience visuelle ou intellectuelle.

Certaines études évoquent un lien entre certains génotypes de patient et le risque hémorragique. A ce jour cinq études retrouveraient un risque accru pour les patients présentant des variants alléliques *2,*3 de CYP2C9 [17], et une étude pour l'allèle T du gène VKORC1 [18].

En 2009, B. Tremey [2] relate parmi les facteurs de risque de saignement sous AVK : un âge avancé de plus de 75 ans, un INR supérieur à 5 et la période de mise en route du traitement (dans les trois premiers mois).

2.6. Les Cliniques des Anticoagulants (CAC)

Ces cliniques sont spécialisées dans la surveillance du traitement par AVK. Leur objectif est d'améliorer le suivi des patients, en les informant, les responsabilisant et en les suivant. L'éducation du patient tient un rôle primordial.

La CAC est composée d'un personnel expérimenté et implique tous les professionnels engagés dans le suivi de l'anticoagulation.

Elle analyse les résultats obtenus de l'INR, détermine la posologie de l'AVK, la date du prochain contrôle biologique. Elle est aidée d'un logiciel d'aide à la prescription.

Les résultats sont ensuite communiqués au médecin traitant qui reste responsable de son patient.

Des études [19, 20] démontrent l'intérêt de telles unités, les patients sont éduqués et les complications du suivi du traitement seraient diminuées.

La prise en charge de l'éducation du patient et du traitement anticoagulant par les CAC réduirait de 50% les accidents hémorragiques des AVK.

Contrairement à d'autres pays comme les Pays Bas où la première CAC a été créée en 1949, ces structures localisées dans les hôpitaux sont peu développées en France.

En 1998, à l'hôpital Rangueil de Toulouse a été créée la première CAC, qui depuis fait référence.

L'expérience des CAC à l'étranger montre une diminution des hémorragies et des récurrences thrombotiques [21].

En 2009, une étude réalisée en France [22] a montré que la mise en place de CAC et la gestion informatisée de traitement AVK améliorait le contrôle de l'INR, et donc diminuait la morbi-mortalité des accidents hémorragiques aux AVK. Cependant, l'absence de groupe témoin ne permet pas d'estimer le bénéfice réel.

En 2005, un article américain [23] souligne l'intérêt des cliniques des anticoagulants en terme d'économie de santé, avec une diminution du coût de 16000 dollars par patients hospitalisés en moyenne six jours pour la prise en charge d'un accident hémorragique grave.

2.7. Rappel des recommandations HAS [3]

2.7.1. Définitions

Devant les constatations épidémiologiques, en Avril 2008, la Haute Autorité de Santé a émis des recommandations professionnelles afin de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK:

« Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier ».

Elles ont été élaborées par le groupe d'étude de l'hémostase et de la thrombose (GEHT) dans le cadre d'un partenariat avec la HAS, et avec la collaboration de nombreuses sociétés savantes et de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Ces recommandations concernent tous les professionnels amenés à prendre en charge des patients traités par AVK, en milieu hospitalier ou en ville, ainsi que les médecins intervenant dans la décision de débiter ou poursuivre un traitement par anticoagulant.

Ces recommandations ont retenus trois types de situations :

- Les surdosages asymptomatiques
- La survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage
- La prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif.

Par la suite nous allons nous intéresser à la prise en charge des accidents hémorragiques aux AVK.

La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage.

2.7.2. Reconnaître la gravité de l'hémorragie

Une hémorragie grave ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK, est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

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

Si aucun de ses critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

2.7.3. Hémorragie non grave



Hématome de cheville (d'après volatile Parigot)



Hématome de bras (d'après les pochettes jaunes)

Dans le cadre d'une hémorragie non grave, les mesures de correction de l'INR sont celles de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique.

Il s'agit d'une prise en charge ambulatoire si le contexte médical et social le permet. La cause du surdosage doit être recherchée. Le contrôle de l'INR doit être réalisé dès le lendemain.

Les mesures thérapeutiques sont les suivantes :

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

Pour les patients dont l'INR cible est entre 2 et 3, il ne faut intervenir que pour un INR > 4.

-soit INR entre 4 et 6 : saut de prise

-soit INR entre 6 et 10 : arrêt du traitement par AVK et 1 à 2 mg de Vitamine K per os.

-soit INR > 10 : arrêt du traitement par AVK et 5mg Vitamine K per os.

Pour les patients dont l'INR cible est supérieur à 3, le seuil d'intervention est fixé à 6 :

-soit INR entre 6 et 10 : saut d'une prise, avis spécialisé recommandé pour discuter un traitement par 1 à 2 mg Vitamine K per os.

-soit INR > 10 : un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est souhaitable.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques.

En effet, l'absence de contrôle de l'hémorragie est considérée comme un critère de gravité et est une indication à une prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

2.7.4. Hémorragie grave

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.



Hémorragie intra cérébrale.

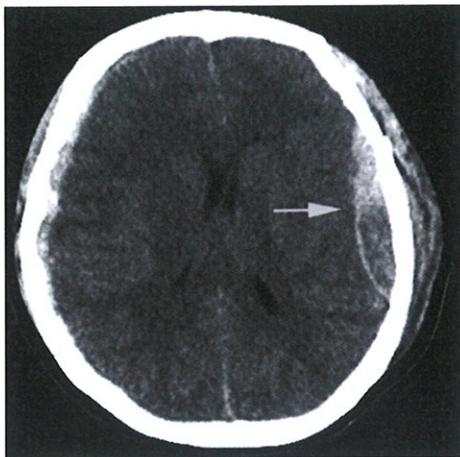
CHU Nice. JP Fournier.

Dossier clinique 0137.

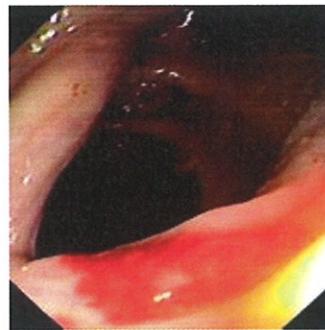


Hématome sous dural.

D'après campus.neurochirurgie.fr

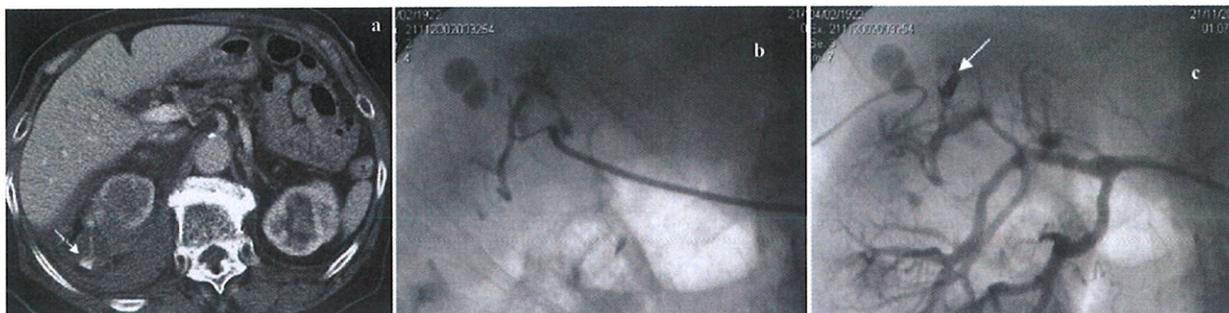


Hématome extra dural, d'après mapar.org.



Hémorragie digestive

basse, d'après mapar.org.



Hématome rétropéritonéal, d'après mapar.org.

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer en urgence l'INR.

La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR.

La restauration d'une hémostase normale (objectif : INR inférieur à 1,5) doit se faire dans les plus brefs délais (quelques minutes).

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire doit être rapidement discuté.

La présence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de la prise en charge.

Il est recommandé en urgence, sans attendre le résultat de l'INR :

- Arrêter le traitement par AVK
- Administrer des concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) à la dose de 25 UI/kg d'équivalent de facteur IX soit 1 ml/kg en France,
- Administrer de façon concomitante 10 mg de Vitamine K per os ou en intra veineux lent (grade C),
- Assurer simultanément le traitement d'une hémorragie massive.

L'association CCP et Vitamine K est le traitement « gold standard » dans tous les pays.

La réalisation d'un INR de contrôle 30 minutes après l'administration du CCP est recommandée.

Un INR < 1,5 est nécessaire pour assurer une coagulation efficace.

Si l'INR reste supérieur à 1,5, une administration complémentaire de CCP est recommandée.

Le contrôle de l'INR sera réalisé 6 à 8 heures plus tard, puis une fois par jour.

2.8. Rappels sur les moyens d'antagonisation

2.8.1. Rappels pharmacologiques sur les CCP (concentré de complexes prothrombiques), aussi appelés PPSB (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophylique B).

Ils sont composés des facteurs II, VII, IX et X qui sont des facteurs Vitamines K dépendant synthétisés par le foie et appartenant au complexe prothrombique de la coagulation.

Ces facteurs, qui n'avaient pas de forme active car ils étaient inactivés par le traitement anti vitamine K, sont apportés par le PPSB.

L'administration rapide de facteurs exogènes vitamine K dépendants concentrés (PPSB ou CCP) permet de corriger instantanément le déficit induit par la prise d'AVK.

Ainsi le facteur VII activé va se lier au facteur tissulaire pour activer ensuite le facteur X, et dans certaines conditions le IX.

Le facteur X activé convertit le facteur II (prothrombine) en thrombine.

Cette thrombine transforme le fibrinogène en fibrine, ce qui aboutit à la formation d'un caillot.

Le CCP est administré à la dose de 25UI/kg d'équivalent de facteur IX soit 1ml/kg pour les spécialités concentrée à 25UI/ml (cas en France).

Le pic plasmatique est obtenu dix minutes après la fin de l'injection.

La durée d'action est limitée à la demi-vie du facteur VII (entre 4 et 6 heures).

Il a été rapporté une augmentation des risques de CIVD, de complications thromboemboliques et d'infarctus du myocarde. Comme tout produit dérivé du sang et plasma humain, il existe un risque de transmission d'agents infectieux.

Concernant la présentation il existe des flacons de 10 ou 20 ml.

2.8.2. Rappels pharmacologiques sur la Vitamine K1

L'association à la vitamine K est impérative pour que la nouvelle production hépatique de facteurs endogènes puisse relayer l'action des facteurs exogènes dont l'action est limitée à la demi-vie du facteur VII.

La vitamine K1 est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation.

La vitamine K est métabolisée en dihydro vitamine K, co enzyme de la carboxylase assurant la conversion des résidus glutamyl en γ -carboxyglutamyl, de plusieurs protéines procoagulantes (facteur II ou prothrombine, facteur X ou facteur Stuart, facteur VII ou proconvertine, facteur IX ou antihémophilique B) et des protéines anticoagulantes C et S.

Les résidus γ -carboxyglutamyl fixent chacun un ion Ca^{++} favorable à l'interaction des protéines avec les phospholipides.

La vitamine K1 liposoluble est absorbée rapidement par le tube digestif en présence de sels biliaires, puis stockée dans le foie.

L'effet de la vitamine K1 n'est pas immédiat, même administrée par voie veineuse.

En effet la demi-vie courte du facteur VII (5 à 6 heures) limite la durée d'action du PPSB.

La vitamine K, en permettant une production endogène hépatique de facteurs 5 à 6 heures après son administration prend le relai des facteurs exogènes apportés et assure le maintien d'une hémostase correcte à partir de la sixième heure et jusqu'à disparition des molécules AVK circulantes.

3 MATERIEL ET METHODES

3.1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période totale de cinq ans allant de Janvier 2003 à Décembre 2008.

La population étudiée correspond aux patients ayant présenté un accident hémorragique aux AVK, nécessitant une prise en charge hospitalière au CHU de Limoges dans les services de la Polyclinique, de Médecine interne A, des Urgences et de Réanimation Polyvalente, durant cette période.

Les médecins traitants ont été contactés dans un second temps afin de recueillir les informations nécessaires concernant le devenir des patients, la présence ou non de séquelles suite à leur accident hémorragique, à ce jour.

3.2. Recueil des données

Pour chaque dossier, il a été colligé des données qualitatives et quantitatives.

Le recueil de données est ainsi constitué :

3.2.1. Les Patients

3.2.1.1. Identité et caractéristique

Identité du patient : nom, prénom, sexe, âge, adresse et numéro de téléphone.

Identité du médecin traitant : nom, prénom, adresse et numéro de téléphone.

Ont été étudiés tous les patients ayant présentés un accident hémorragique grave ou non grave aux antivitamines K, nécessitant leur hospitalisation de Janvier 2003 à Décembre 2008.

Les patients ayant présentés un surdosage asymptomatique au cours d'une hospitalisation durant cette même période ont été exclus.

3.2.1.2. Antécédents, comorbidités associées, particularités cliniques

Afin de mettre en évidence certains facteurs de risques hémorragiques, cette étude a recherché la présence d'antécédents tels que :

- L'insuffisance rénale du fait de l'élimination rénale des antivitamines K,
- L'insuffisance hépatique du fait de l'action de la vitamine K au niveau de l'hépatocyte,
- Une altération de l'état général : cancer, hémopathie, diabète, dénutrition (albuminémie < 35 g/l) et une anémie sévère (taux d'hématocrite < 30%),
- Des antécédents d'accidents hémorragiques,
- Une exogénose active,
- La présence d'évènements diarrhéiques précédents l'accident hémorragique.

3.2.1.3. Indication des AVK, durée de traitement et pharmacopée

L'indication du traitement par AVK a été précisée pour chaque patient :

- thrombose veineuse profonde,
- embolie pulmonaire,
- arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire,
- valve mécanique,
- et indications artérielles.

Nous avons recherché la durée de traitement par AVK ayant précédé l'accident hémorragique afin de voir si les accidents hémorragiques avaient d'avantage lieu à l'instauration du traitement, au cours de l'équilibration de l'INR.

Il a été également recensé le type de molécule prescrite à savoir : la fluindione, l'acénocoumarol ou la warfarine.

En ce qui concerne la durée de traitement dans la zone cible précédant l'accident hémorragique, nous avons dû l'exclure du fait du manque d'informations disponibles.

3.2.1.4. Traitements associés

Nous avons recherché l'association à un traitement responsable d'une potentialisation du risque hémorragique. Nous nous sommes aidés des dernières publications de l'Afssaps mises à jour en Décembre 2008 sur les interactions médicamenteuses avec les antivitamines K.()

Nous y retrouvons classiquement :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes,
- les antiagrégants plaquettaires,
- les antibiotiques (fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazol et certaines cephalosporines),
- l'allopurinol,
- certaines statines,
- l'amiodarone,
- les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques,
- les androgènes, les hormones thyroïdiennes
- et les antimycotiques.

3.2.2. Examens paracliniques

Outre le dosage de l'INR, nous avons recherché des éléments caractérisants :

- la fonction rénale (créatininémie supérieure ou inférieure à 100 micromol/L),
- la fonction hépatique à la recherche d'une cytolyse hépatique : élévation des aminotransférases ASAT > 35 et ALAT > 25 ; ainsi que d'une cholestase hépatique : élévation de la bilirubine > 15, des phosphatases alcalines > 200 et des gammaGT > 35.
- l'état nutritionnel des patients, une dénutrition pouvant expliquer une probable potentialisation du risque hémorragique compte tenu du mode d'action des antivitamines K.

Dans un second temps, nous avons également noté des conséquences de l'accident hémorragique avec la mesure du taux d'hémoglobine (anémie si hémoglobine inférieure à 12g/dl chez l'homme et 11g/dl chez la femme) et de plaquettes (thrombopénie si taux de plaquettes est inférieur à 150000) des patients à l'arrivée.

3.2.3. Le traitement de l'accident hémorragique

La population étudiée a été divisée en deux sous groupes, à savoir l'appartenance aux accidents hémorragiques aux AVK non graves ou graves prédéfinis dans les recommandations (cf. généralités).

Pour chaque sous-catégorie, le traitement reçu par les patients a été noté et comparé aux recommandations de l'HAS d'Avril 2008. (3)

3.2.3.1. Traitement des accidents hémorragiques non graves

Pour chaque patient ayant présenté un accident hémorragique non grave aux AVK, il a été recherché le saut de prise du traitement par AVK et la dose de vitamine K reçu ou non en fonction du taux de l'INR.

3.2.3.2. Traitement des accidents hémorragiques graves

Dans un premier temps, il a été recherché la localisation de l'accident : neurologique, digestive, intra abdominale, articulaire et musculaire et intra thoracique.

Dans un second temps, la dose de Vitamine K et de CCP reçues par chaque patient, en tenant compte du poids de celui-ci, ont été notées. Nous avons également recherché les patients ayant bénéficié d'un traitement de l'hémorragie massive par endoscopie, chirurgie ou radiologie interventionnelle.

3.2.3.3. Attitude conforme aux recommandations de pratique professionnelles

Chaque prise en charge a ensuite été comparée aux dernières recommandations de pratiques professionnelles concernant la prise en charge des patients présentant un accident hémorragique aux antivitamines K.

3.2.4. Le devenir des patients

Dans un dernier temps, nous avons contacté les médecins traitants de chaque patients afin d'obtenir les informations nécessaires au devenir des patients.

Nous avons orienté notre entretien téléphonique à la recherche des évènements suivants :

- La survenue d'une rethrombose ? :
si oui : combien de temps après l'accident hémorragique est elle survenue ?, quelle est sa localisation ?
Que sont devenus les patients à la suite de cette rethrombose ? : nous avons recherché la survenue de handicap, les évolutions favorables et les décès.
- Un retour à la normale après leur accident hémorragique.
- La présence d'un handicap, par conséquent des séquelles de l'accident hémorragique dans les activités de la vie quotidienne.
- Le décès : soit au cours de l'hospitalisation pour la prise en charge de l'accident hémorragique, soit à distance.

3.2.5. Le traitement de sortie

Les patients sont-ils sortis de l'hôpital avec la poursuite de leur traitement par anti vitamines K, après étude de la balance bénéfice risque au cas par cas ?

Si oui, ont-ils un traitement associé potentialisant le risque d'accident hémorragique aux anti-vitamines K ?

3.3. Méthodes statistiques

3.3.1. Statistiques descriptives

Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage.

Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne et médiane.

Cette étude descriptive permet de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, la démarche thérapeutique et le devenir de cette population.

3.3.2. Statistiques analytiques

Nous avons cherché une corrélation entre les caractéristiques clinico-biologique et évolutive des patients, et le décès ainsi que le handicap post-hémorragique.

Nous avons utilisé pour les données qualitatives le test « t » de Student.

Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test « U » de Mann-Withney.

4 RESULTATS

4.1. Caractéristiques générales de la population

4.1.1. Mode de recrutement des patients

Nous avons étudié les patients hospitalisés au CHRU de Limoges dans les services de La Polyclinique, de Médecine Interne A, des Urgences et de Réanimation Polyvalente pour prise en charge d'un accident hémorragique aux AVK entre Janvier 2003 et Décembre 2008.

Cela correspondait donc à un total de 201 dossiers. Seuls 139 dossiers ont été consultés. En effet de nombreux dossiers de 2003 et 2004 n'ont pu être retrouvés ni en format papier ni sur le logiciel « LOGON » du CHU de Limoges.

Sur les 139 dossiers restants, seuls 67 dossiers ont été étudiés. Les dossiers non retenus concernaient pour la plupart des surdosages asymptomatiques.

4.1.2. Années de recrutement des patients

Le nombre de patients inclus varient au cours de l'étude :

- En 2003 : 7 patients sont inclus : dont 3 en Réanimation Polyvalente
Et 4 en Polyclinique, Médecine Interne
- En 2004 : 8 patients sont inclus : dont 3 en Réanimation Polyvalente
Et 5 en Polyclinique, médecine Interne
- En 2005 : 7 patients sont inclus : dont 5 en Réanimation Polyvalente
Et 2 en Polyclinique, Médecine Interne
- En 2006 : 20 patients sont inclus : dont 4 en réanimation Polyvalente
Et 16 en Polyclinique et Médecine Interne
- En 2007 : 7 patients sont inclus : dont 1 en Réanimation Polyvalente
Et 6 en Polyclinique et médecine Interne
- En 2008 : 18 patients sont inclus : dont 7 en Réanimation Polyvalente
Et 11 en Polyclinique et médecine Interne.

Ainsi nous avons pu étudier 67 dossiers, soit 65 patients car deux d'entre eux ont développé deux accidents hémorragiques sur cette période.

4.1.3. Age et sexe (tableau 1)

L'âge moyen de cette population était de 69,3 ans +/- 14,9 ans, avec des âges extrêmes allant de 26 ans à 94 ans ; la répartition par tranche de décennie est représentée sur l'histogramme suivant :

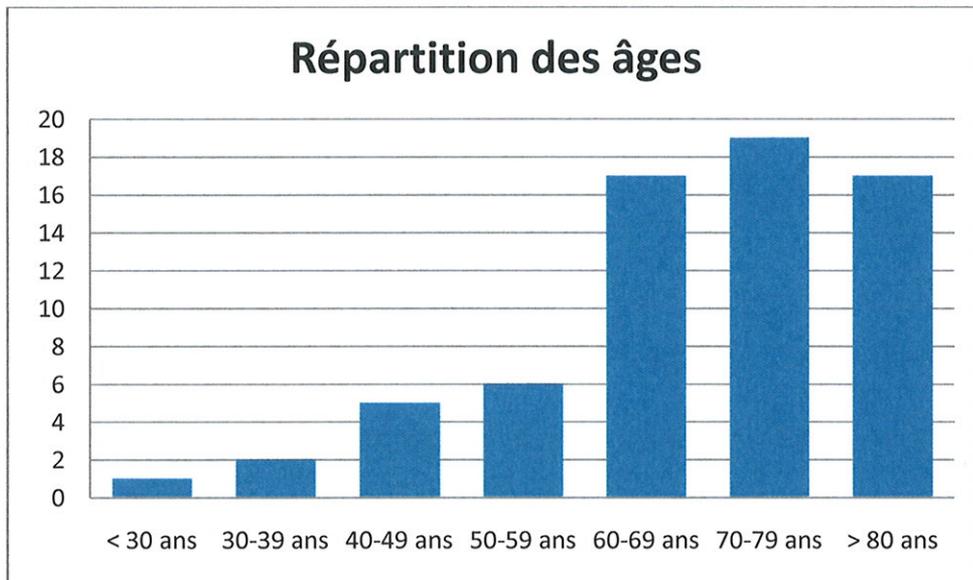


Tableau 1.

81,5% des patients avaient plus de 60 ans.

Le sex ratio était de 1,7.

Les hommes étaient légèrement majoritaires, représentant 63% des patients.

4.2. Antécédents, comorbidités, particularités cliniques

Les principaux antécédents étaient répartis de la manière suivante (tableau 2) :

- Insuffisance rénale : 9 patients (13,8%)
- Insuffisance hépatique : 4 patients (6,1%)
- Les comorbidités (44,6%) :
 - Diabète : 7 patients (10,8%)
 - Néoplasie : 15 patients (23%) dont 5 néoplasies actives, l'indication aux AVK était l'AC/FA pour deux patients et l'EP-TVP pour les trois autres,
 - Hémopathie : 3 patients (4,6%)
 - Dénutrition : 4 patients (6,2%)
 - Anémie sévère : 0 patient
- Accident vasculaire cérébral (AVC) « récent » : 1 patient (1,5%)
- Antécédent d'hémorragie : 5 patients (7,7%)
- Infarctus du myocarde (IDM) récent : 1 patient (1,5%)
- Alcoolisme chronique : 12 patients (18,5%)
- Hypertension artérielle (HTA) : 32 patients (49,2%)

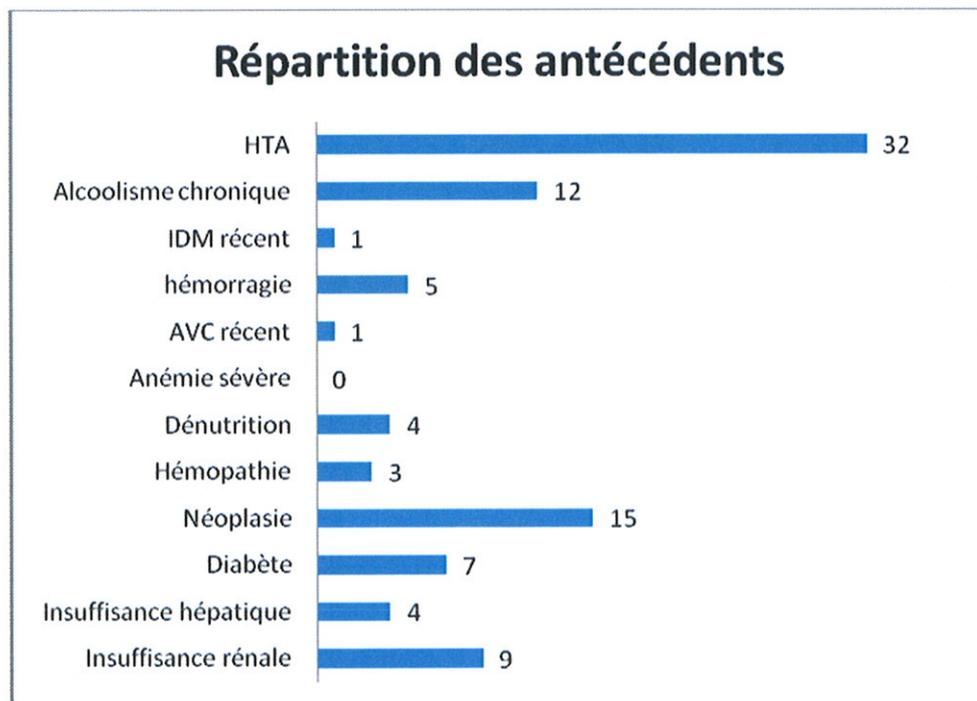


Tableau 2.

La présence d'évènements diarrhéiques a été recherchée pour les 65 patients, elle n'a été retrouvée que chez deux patients.

4.3. Indication des AVK et type de molécule

Les patients ont bénéficié d'un traitement par AVK pour (Tableau 3) :

- Thrombose veineuse profonde (TVP) : 20 patients
- Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) : 31 patients
- Valves mécaniques : 12 patients
- Indication artérielle : 4 patients.

Deux patients avaient la double indication TVP et AC/FA.

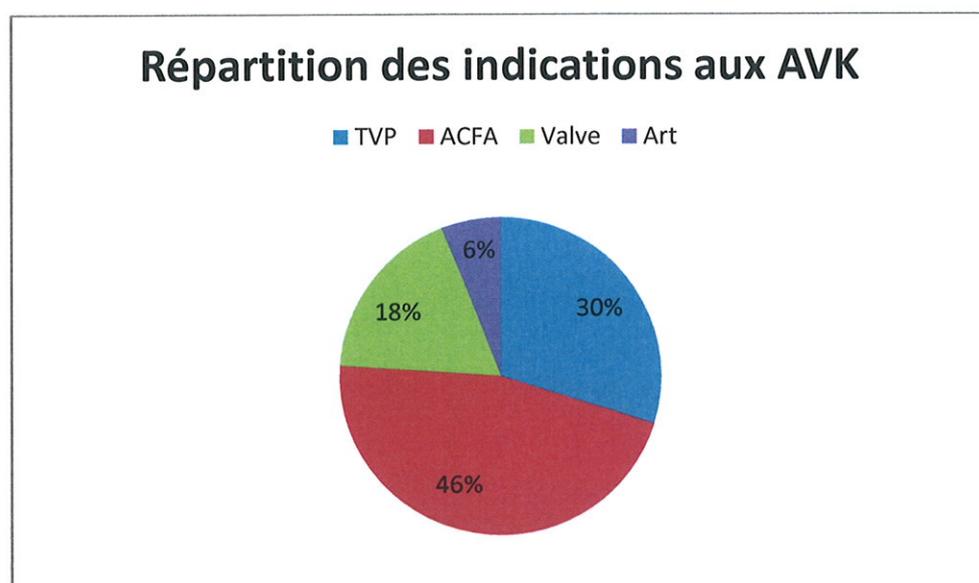


Tableau 3.

Différents types de molécules ont été répertoriés dans l'étude : la fluindione, la warfarine, l'acénocoumarol, et la pindione.

La répartition est la suivante : Tableau 4.

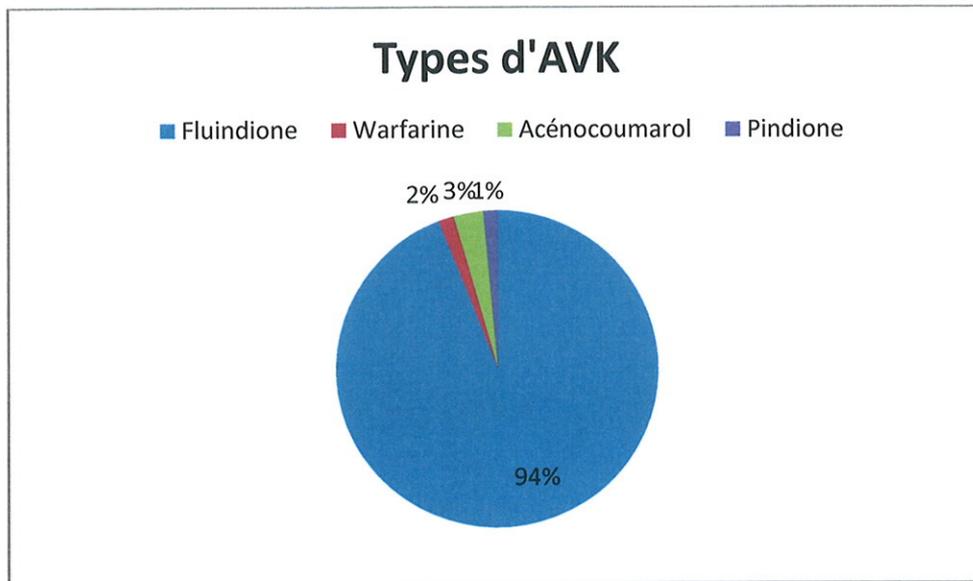


Tableau 4.

4.4. Recherche de traitements associés

Nous avons cherché chez les patients présentant un accident hémorragique s'ils bénéficiaient d'un traitement associé pouvant potentialiser l'effet hémorragique des AVK.

Il nous manque l'information pour un patient perdu de vu.

En ce qui concerne les 64 autres patients ayant présenté un accident hémorragique : 46 patients (71,9%) avaient un traitement associé potentialisant le risque hémorragique du traitement par antivitamine K.

Nous avons ensuite voulu connaître le nombre de médicaments associés potentialisant le risque hémorragique.

Pour trois patients ayant un traitement associé potentialisant l'effet hémorragique, nous n'avons pas obtenu le détail des médicaments associés.

Pour les 43 autres patients ayant un traitement associés, nous avons pu les séparer en trois groupes (Tableau 5) :

- 31 patients (72%) avaient un seul médicament associé,
- 7 patients (16,3%) avaient deux médicaments associés,
- 5 patients (11,7%) avaient plus de deux médicaments associés.

Répartition en nombre de médicaments associés

■ 1 Méd ■ 2 Méd ■ > 2 Méd

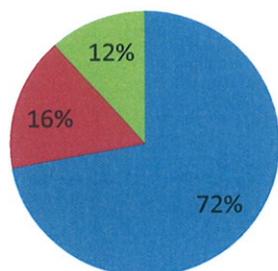


Tableau 5.

Nous avons également souhaité répertorier les médicaments associés par famille afin de mieux les évaluer quantitativement. Aussi les patients étudiés ont présenté les associations suivantes avec les antivitamines K (Tableau 6) :

- Antiagrégants plaquettaires (AAP) : 6 patients,
- Corticoïdes (sauf hydrocortisone de substitution) : 4 patients,
- Allopurinol : 7 patients,
- Lévothyroxine sodique : 7 patients,
- Anti mycotique : 2 patients,
- Antibiotique (ceftriaxone, fluoroquinolone, cycline, macrolide, rifampicine) : 2 patients,
- Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) : 12 patients,
- Statines (fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine) : 10 patients,
- Amiodarone : 10 patients,
- Fibrates : 2 patients,
- Morphine : 2 patients.

Soit la distribution suivante :

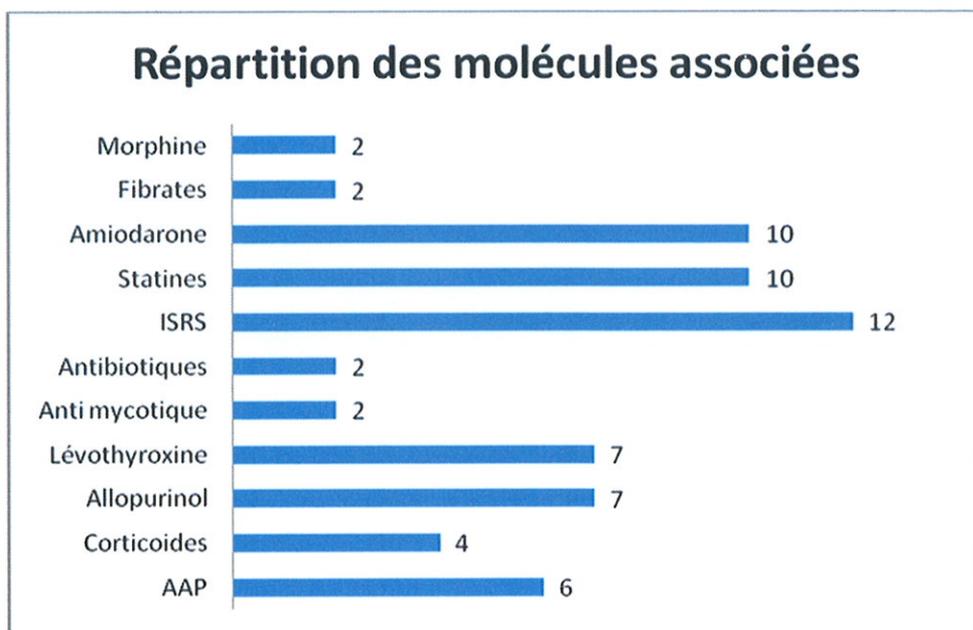


Tableau 6.

4.5. Examens biologiques à l'entrée

4.5.1. Fonction rénale, fonction hépatique et nutrition

Dans un premier temps nous avons recherché des données biologiques pouvant évaluer la fonction rénale, la fonction hépatique et le niveau de nutrition.

- a- En ce qui concerne l'insuffisance rénale, 64 dossiers sur 67 ont pu être documentés.

Sur les 64 dossiers documentés : 19 dossiers présentaient une insuffisance rénale chronique ou aiguë d'origine fonctionnelle soit 18 patients sur les 63 patients (28,6%) dont la fonction rénale a été documentée car un de ces patients a eu deux accidents hémorragiques avec une insuffisance rénale dans la période étudiée.

- b- En ce qui concerne la fonction hépatique, nous avons recherché une cytolysse et une cholestase.

Sur les 67 dossiers : seuls 57 dossiers étaient documentés sur les valeurs des enzymes hépatiques à l'entrée.

Parmi eux 9 dossiers soit 7 patients (10,8%) présentaient une cytolysse (car les deux patients ayant présenté deux accidents hémorragiques pendant cette période présentaient une cytolysse pendant la période étudiée).

Pour ce qui est des marqueurs de cholestase, ils n'ont été retrouvés que dans 53 dossiers.

Parmi ces dossiers, 5 patients étaient porteur d'une cholestase ictérique ou anictérique.

- c- En ce qui concerne la nutrition, la valeur de l'albumine n'a été retrouvée que dans 17 dossiers.

Parmi ces dossiers, 9 patients présentaient une hypoalbuminémie.

4.5.2. Hémoglobine et plaquettes

Dans un second temps nous avons évalué les conséquences de l'accident hémorragique avec la mesure du taux d'hémoglobine et de plaquettes de chaque patient.

Vingt neuf dossiers sur 66 soit 44% présentaient une anémie. 15 patients ont été transfusés d'au moins deux culots globulaires.

Six patients sur 66 présentaient une thrombopénie. Compte tenu de la part peu importante de cette donnée, elle ne sera pas réétudiée par la suite.

4.5.3. Taux d'INR

Ensuite nous avons recueilli le taux d'INR de chaque patient, afin de mettre en évidence, s'il elle existe, la relation accident hémorragique et surdosage en AVK.

Le dosage de l'INR a été retrouvé pour 65 dossiers, 41 d'entre eux présentaient un surdosage (63%), soit un INR supérieur à 3 dans l'indication des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires et des arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire ; ou bien un INR supérieur à 4 pour les valves mécaniques.

Au total 63% des accidents hémorragiques ont eu lieu dans le cadre d'un surdosage.

4.6. Accidents hémorragiques

4.6.1. Répartition

Sur les 65 patients étudiés :

- 47 patients ont présenté un accident hémorragique grave soit 71% de la population étudiée.
- 19 patients ont présenté un accident hémorragique non grave soit 29%.

En effet un patient a présenté un accident hémorragique non grave puis un grave dans la période étudiée. Un autre a présenté deux accidents hémorragiques graves dans la même période.

Nous allons nous intéresser dans un premier temps aux analyses descriptives et analytiques du groupe accident hémorragique non grave puis au groupe accident hémorragique grave.

4.6.2. Accidents hémorragiques non graves

4.6.2.1. Age et sexe. Tableau 7

L'âge moyen est de 66,1 ans +/- 18,5 ans, allant de 26 à 88 ans.

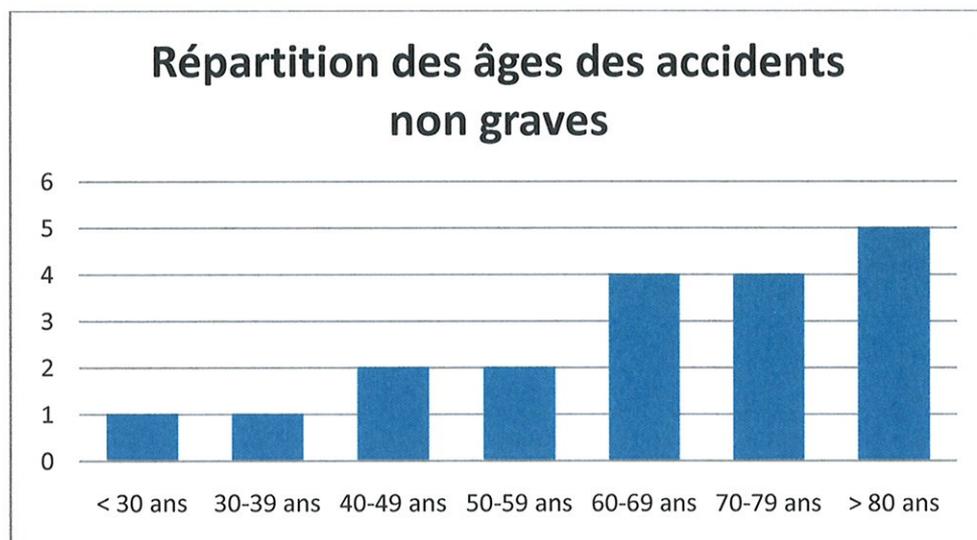


Tableau 7.

Dans les patients ayant présenté un accident hémorragique non grave, on retrouve 60% d'hommes.

4.6.2.2. Distribution en fréquence des antécédents des patients présentant un accident hémorragique non grave

Nous avons cherché chez les 19 patients présentant un accident hémorragique non grave la fréquence (tableau 8) :

- Insuffisance rénale : 2 patients (10,5%),
- Insuffisance hépatique : 3 patients (15,8%),
- Comorbidités :
 - Néoplasie : 2 patients (10,5%),
 - Hémopathie : 3 patients (15,8%),
 - Diabète : 2 patients (10,5%),
 - Dénutrition : 2 patients (10,5%),
 - Anémie : 0 patient,
- AVC récent : 0 patient,
- Hémorragie : 0 patient,
- IDM récent : 0 patient,
- Alcoolisme chronique : 5 patients (26,3%),
- HTA : 10 patients (52,6%).

Soit la distribution suivante :

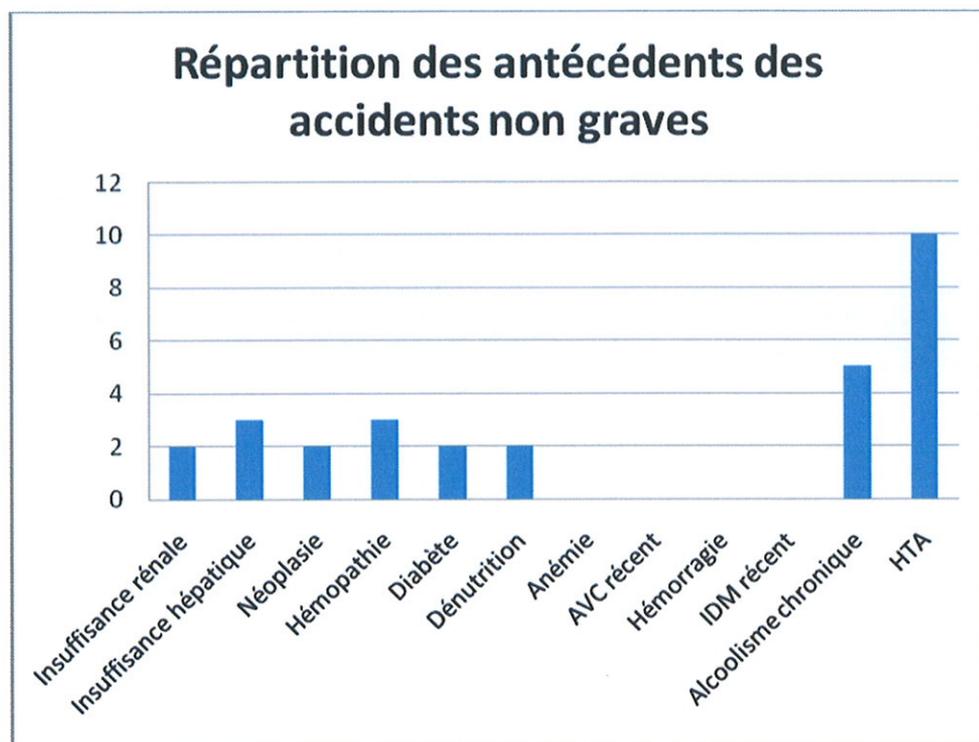


Tableau 8.

4.6.2.3. Traitements associés

Parmi ces 19 patients, 15 d'entre eux ont un traitement associé qui potentialise le risque hémorragique du traitement par AVK, soit 79%.

La répartition en nombre de médicament associés est la suivante (Tableau 9) :

- 1 médicament associé : 13 patients
- 2 médicaments associés : 1 patient
- Plus de deux médicaments associés : 1 patient

Répartition en nombre de médicaments associés

■ 1 Méd ■ 2 Méd ■ > 2 Méd

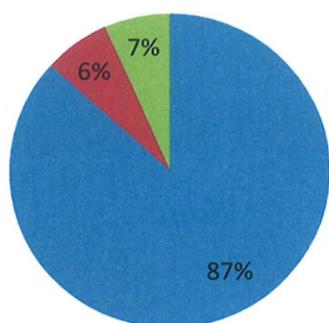


Tableau 9.

Les médicaments associés retrouvés sont les suivants :

- AAP : 1 patient,
- Corticoïde : 1 patient,
- Allopurinol : 2 patients,
- Levothyrox : 2 patients,
- Anti mycotique : 0 patient,
- Antibiotique : 2 patients,
- ISRS : 5 patients,
- Statines : 2 patients,
- Cordarone : 4 patients,
- Fibrate : 1 patient,
- Morphine : 0 patient

Soit le tableau 10 :

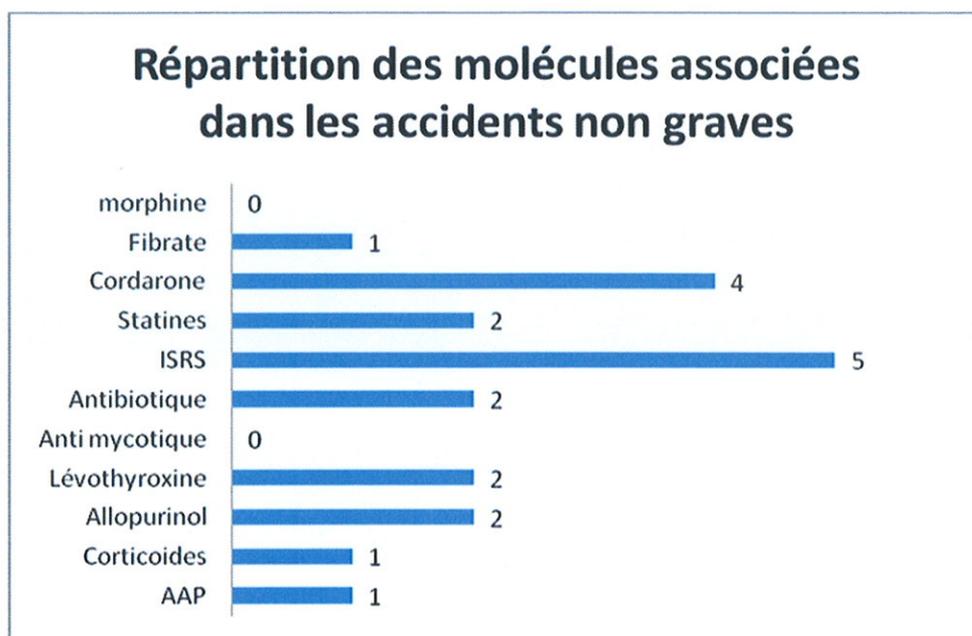


Tableau 10.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre la survenue d'un accident non grave et l'association à un traitement potentialisant les AVK.

4.6.2.4. Distribution en fréquence des différentes indications

Parmi les 20 patients traités par AVK, les indications répertoriées sont les suivantes (Tableau 11) :

- TVP : 7 patients,
- AC/FA : 10 patients,
- TVP + AC/FA : 2 patients,
- Valve mécanique : 1 patient,
- Indication artérielle : 0.

Soit la répartition suivante :

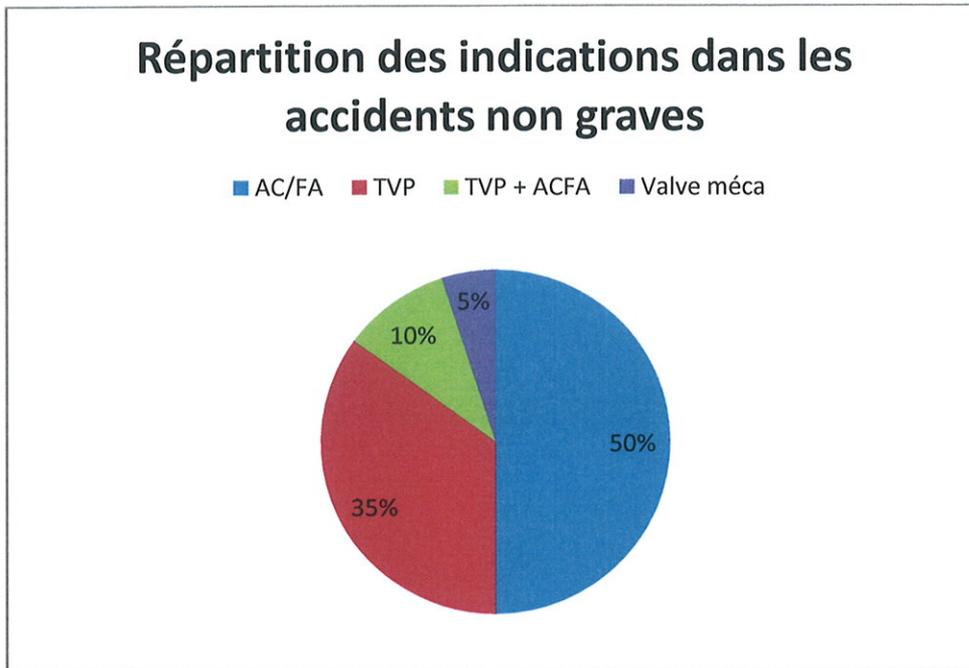


Tableau 11.

4.6.2.5. La biologie

Nous avons recherché, pour les patients présentant une hémorragie non grave, la présence à l'entrée :

- Insuffisance Rénale : 4 patients sur 18 dont nous avons pu nous procurer l'information,
- Insuffisance hépatique :
Cytolyse hépatique : 1 patient sur 16,
Cholestase hépatique : 3 patients sur 14,
- Hypoalbuminémie : 4 patients sur 6,
- Anémie : 5 patients sur 20,
- Surdosage en AVK : 17 patients sur 20 soit 85%.

4.6.2.6. Le traitement de l'accident hémorragique non grave

Conformément aux recommandations de bonne pratique émises sur les modalités de prise en charge de l'accident hémorragique non grave, le traitement est fonction du taux d'INR du patient par rapport à la cible thérapeutique où il devrait se trouver.

Pour les patients dont l'objectif est d'avoir un INR cible entre 2 et 3, nous devons intervenir dès que l'INR est supérieur à 4 par un saut de prise. Si l'INR est supérieur à 6, le patient doit bénéficier d'un traitement par vitamine K à la dose de 1 à 2mg. Pour un INR supérieur à 10, il s'agit de 5mg de vitamine K.

Pour les patients dont l'objectif thérapeutique est d'avoir un INR entre 2,5 et 4, nous devons intervenir pour un INR supérieur à 6 avec saut de prise et vitamine K à la dose de 1 à 2 mg après un avis spécialisé. Si l'INR est supérieur à 10, une hospitalisation ou un avis spécialisé en urgences sont recommandés.

Les 19 patients ayant présenté un accident hémorragique non grave, ont bénéficié de thérapeutiques variées :

- Saut de prise seule : 2 patients
- Saut de prise et relai par de la calciparine : 4 patients
- Saut de prise et vitamine K : 7 patients
- Saut de prise et CCP : 3 patients
- Saut de prise et vitamine K et CCP : 2 patients
- Aucun traitement : 1 patient.

Sur les 19 patients, aucun n'a reçu un traitement conforme aux recommandations.

Le plus souvent le traitement était non conforme du fait de dose trop élevée de vitamine K, à savoir la dose de 10mg correspondant à une ampoule.

De nombreux sauts de prise ont été accompagnés de relai par la calciparine, alors qu'un saut de prise seul suffisait. De même, 5 patients sur 19 ont reçu un traitement par CCP dans le cadre d'une hémorragie non grave.

4.6.3. Accidents hémorragiques graves

4.6.3.1. Age et sexe (Tableau 12)

La moyenne d'âge est de 70,68 ans +/- 13,2 ans, avec des âges extrêmes allant de 37 à 94 ans.

La répartition par décennie est la suivante :

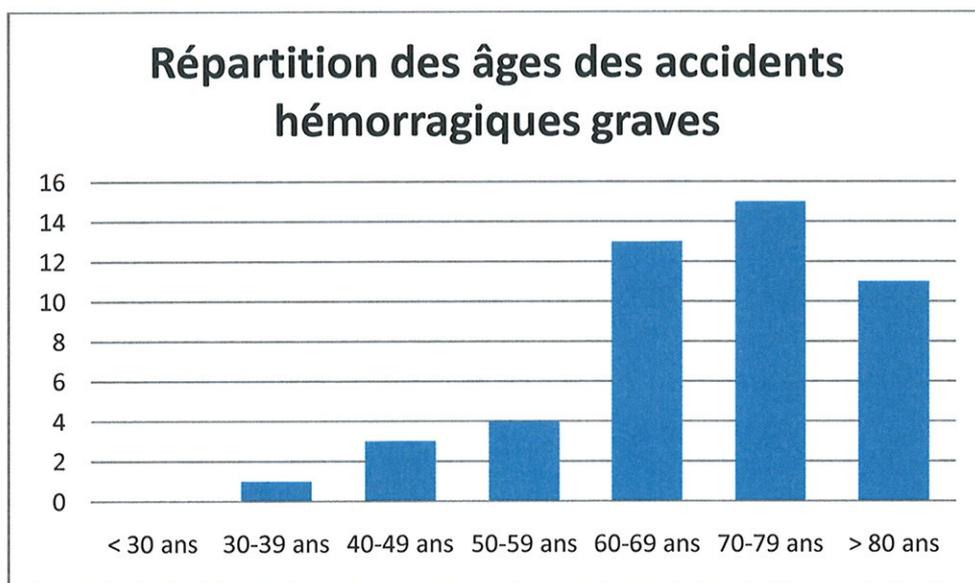


Tableau 12.

En ce qui concerne le sexe dans les accidents hémorragiques graves, 31 patients sur 47 sont des hommes soit 66%.

Le sexe ratio est de 1,9.

Il existe un lien entre l'âge et la survenue d'un accident hémorragique grave ($p=0,02$).

4.6.3.2. La localisation (Tableau 13).

Les accidents hémorragiques graves ont été répertoriés en cinq groupes en fonction de leur localisation :

- Accident neurologique (Accident vasculaire cérébral hémorragique et hématome sous dural, hématome intra et extra médullaire) : 23 patients soit 47%.
- Accident digestif (hémorragie digestive): 10 patients soit 20%.
- Accident intra-abdominal (hématome rénal, rétropéritonéal, sous capsulaire de la rate) : 8 patients soit 16%.
- Accident articulaire-musculaire (hémarthrose, hématome musculaire) : 5 patients soit 11%.
- Accident intra thoracique (hémothorax) : 3 patients soit 6%.

Soit la répartition suivante :

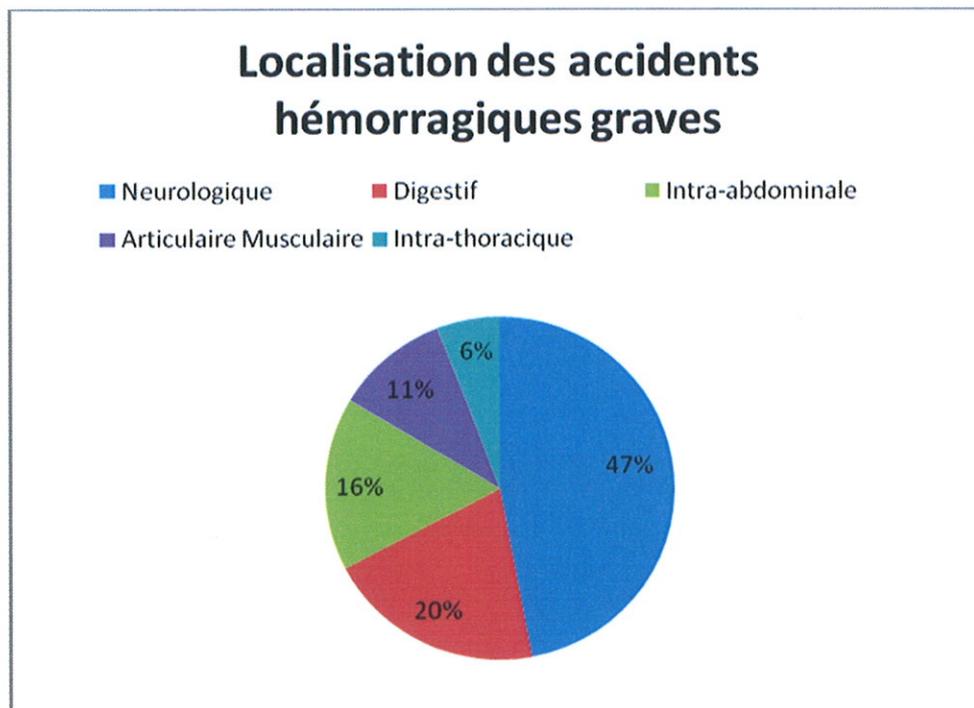


Tableau 13.

Concernant les 23 accidents neurologiques, la répartition est la suivante (tableau 14):

- Hématome sous ou extra dural : n=13
- Hématome médullaire : n=1

- Hématome intraparenchymateux : n=9

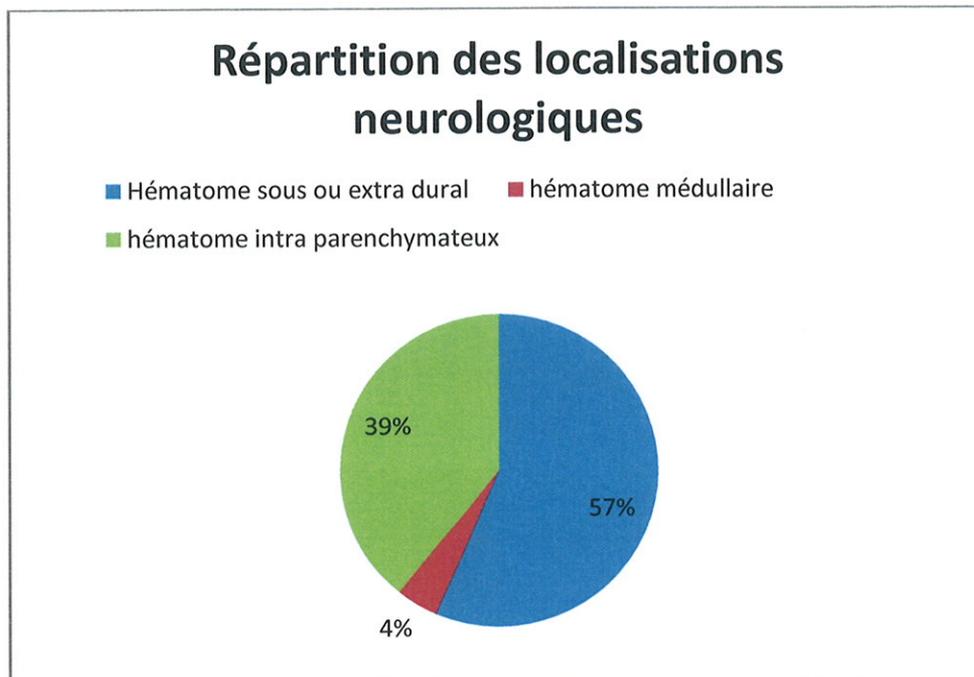


Tableau 14

4.6.3.3. La distribution en fréquence des antécédents des patients ayant présenté un accident hémorragique grave.

Nous avons recherché chez ces 47 patients ayant présenté un accident hémorragique grave, la fréquence des antécédents suivants (Tableau 15) :

- Insuffisance rénale : 7 patients (14,9%),
- Insuffisance hépatique : 1 patient (2,1%),
- Comorbidités :
 - une néoplasie : 13 patients (27,7%), dont 5 néoplasies actives,
 - une hémopathie : aucun,
 - un diabète : 5 patients (10,6%),
 - une dénutrition : 2 patients (4,2%),
 - une anémie sévère : aucun,
- une hémorragie : 5 patients (10,6%),
- AVC récent : 1 patient (2,1%),
- IDM récent : 1 patient (2,1%),

- Alcoolisme chronique : 8 patients (17%),
- HTA : 22 patients (46,8%).

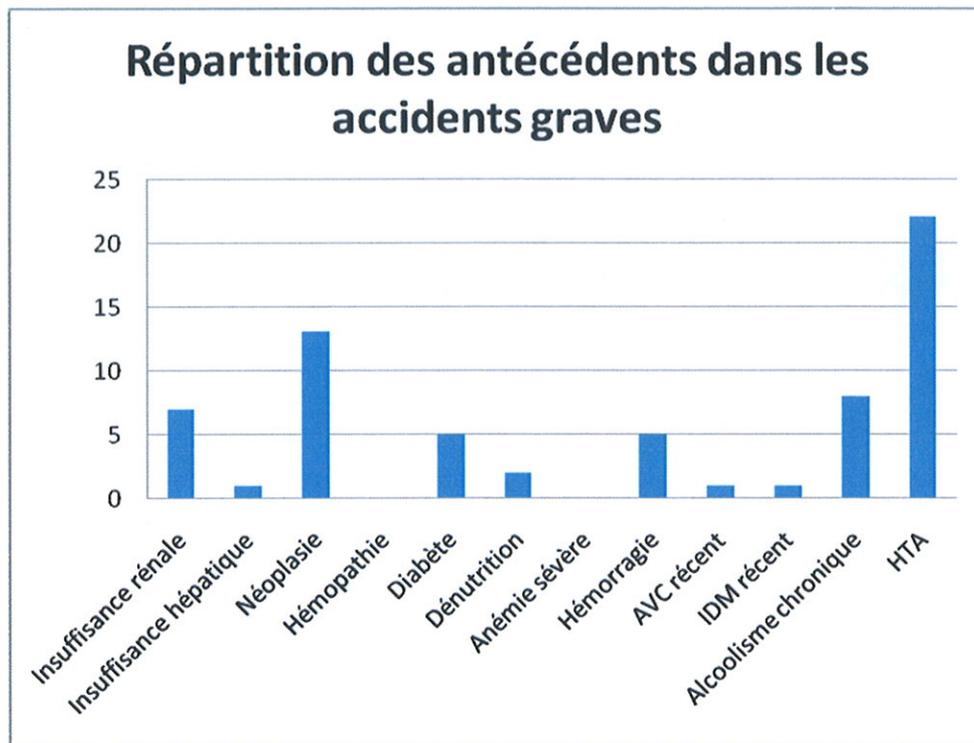


Tableau 15.

4.6.3.4. Traitements associés.

Sur 47 dossiers, nous avons obtenu les informations nécessaires pour 46 dossiers.

Parmi les 46 dossiers, 32 patients avaient dans leur traitement un médicament potentialisant les AVK, soit **70% des patients** ayant développés un accident hémorragique grave.

Pour ces 32 patients nous avons cherché le nombre de médicaments associés et la famille à laquelle ils appartenait. Nous n'avons recueilli des informations que pour 28 patients, qui avaient les traitements associés suivants (Tableau 16) :

- AAP : 5 patients
- Corticoïdes : 3 patients,
- Allopurinol : 5 patients,
- Levothyroxine sodique : 5 patients,
- Anti mycotique : 2 patients,

- Antibiotique : 0 patient,
- ISRS : 7 patients,
- Statines : 8 patients,
- Cordarone : 5 patients,
- Fibrate : 1 patient,
- Morphine : 2 patients.

Soit la représentation suivante :

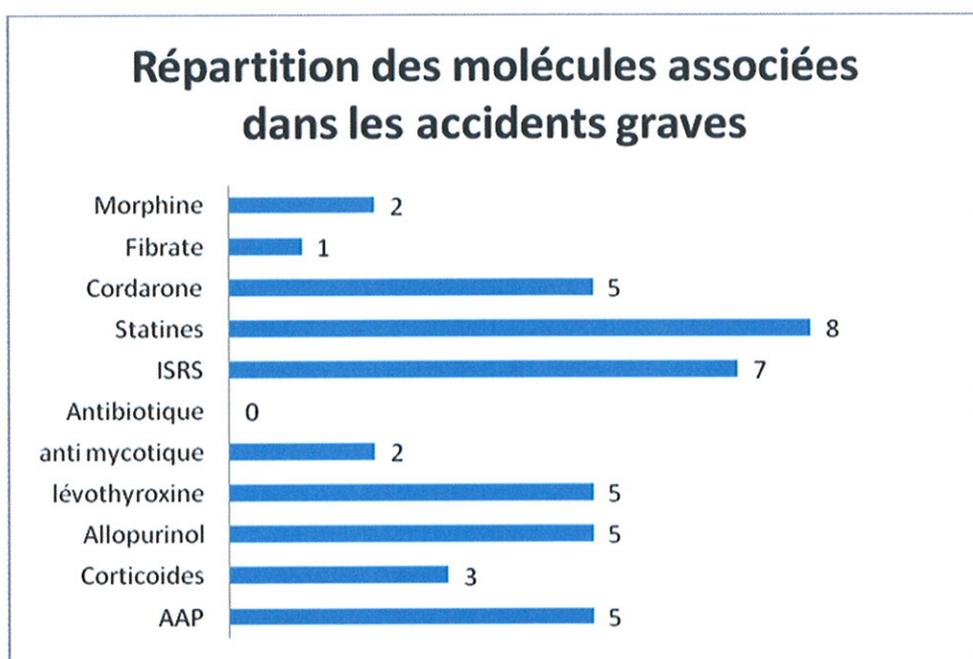


Tableau 16.

Parmi ces 28 patients :

- 18 avaient un seul traitement associé,
- 6 avaient deux traitements associés,
- 4 avaient plus de deux traitements associés,

Soit la répartition suivante :

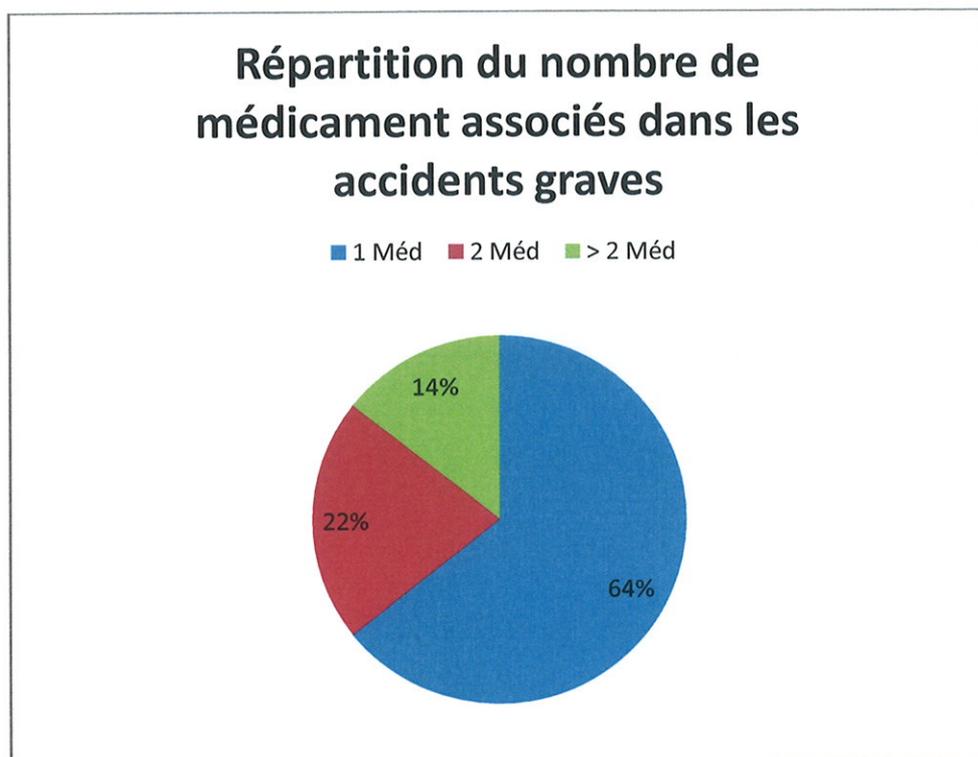


Tableau 17.

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre l'accident hémorragique grave et l'association des AVK à un traitement potentialisant.

4.6.3.5. La distribution en fréquence pour les différentes indications.

Nous avons recherché les différentes indications des AVK chez les patients présentant un accident grave, soit (Tableau 18) :

- Indication pour une thrombose veineuse profonde : 13 patients,
- Indication pour une AC/FA : 19 patients,
- Indication pour une valve mécanique : 11 patients,
- Indication artérielle (thrombose de prothèse, thrombus intra cavitaire, dissection carotide, AOMI ?) : 4 patients.

Soit la répartition suivante :

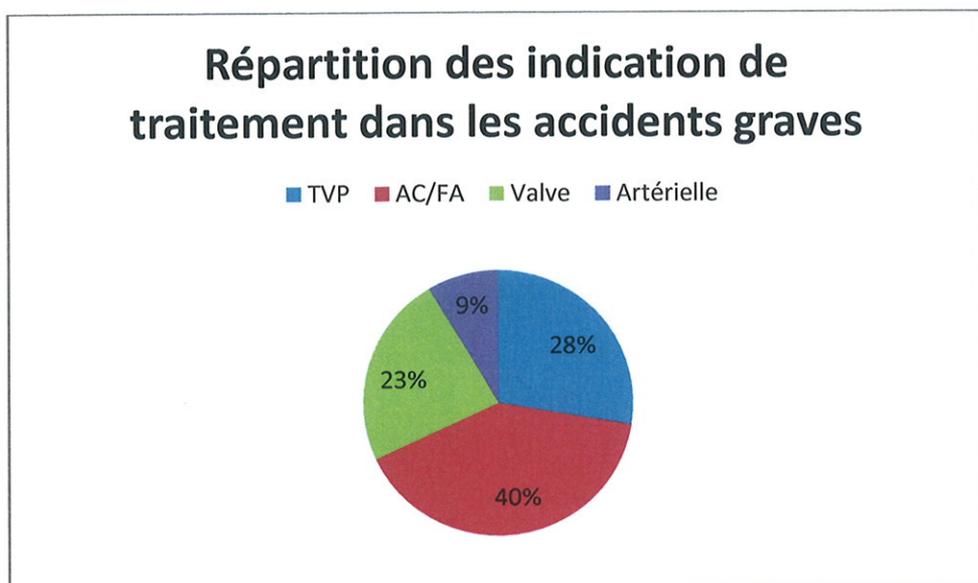


Tableau 18.

4.6.3.6. La biologie

Nous avons recherché pour les patients ayant présenté une hémorragie grave, la présence à l'entrée :

- Insuffisance rénale : 15 patients sur 46 en étaient porteurs soit 32,6%, nous n'avons pas d'information pour le quarante septième.
- Insuffisance hépatique :
8 patients sur 41 présentaient une cytolysé hépatique,
3 patients sur 39 présentaient une cholestase hépatique.
- Hypoalbuminémie : l'albumine n'ayant été mesurée que pour 11 patients, 5 d'entre eux étaient en effet dénutris.
- Anémie : 22 patients sur 46 en avaient développée une, soit 47,83%.

- ET d'un surdosage en AVK : en effet 24 patients sur 45 avaient un surdosage soit 53,3%.

Il existe une corrélation positive entre le surdosage en AVK et la survenue d'un accident hémorragique grave.

En effet 53,3% des patients ayant présenté un accident hémorragique grave présentaient un surdosage en AVK, versus 46,6% ($p = 0,03$).

4.6.3.7. Le traitement de l'accident hémorragique grave

Conformément aux recommandations de pratiques professionnelles d'Avril 2008, tout patient présentant un accident hémorragique grave doit bénéficier d'un traitement par vitamine K et PPSB dans les plus brefs délais avant même le résultat de l'INR.

Les modalités thérapeutiques recommandées sont l'administration de PPSB à une dose de 25UI /kg d'équivalent de facteur IX soit 1ml/kg pour les préparations disponibles en France, et une administration concomitante de 10mg de vitamine K.

Nous avons donc recherché pour chacun des 47 patients s'ils ont bénéficié de cette double thérapeutique et à quelles doses (Tableau 19).

- CCP : nous n'avons eu l'information que pour 46 patients. Seuls 21 d'entre eux soit 45,65% ont bénéficié d'un traitement par CCP.

Parmi eux seuls deux patients ont reçu la dose/poids recommandée soit 4,35%.

- Vitamine K : 28 patients sur 47 ont bénéficié d'un traitement par Vitamine K soit 59,57%.

Parmi eux 19 patients soit 41,3% ont reçu la dose recommandée à l'entrée de 10 mg.

Nous avons ensuite cherché combien de patients avaient reçu un traitement Vitamine K + CCP à des doses conformes aux recommandations :

un seul patient sur 46 a reçu l'association à des doses conformes.

En effet, il nous manque les informations concernant les doses exactes reçues pour un patient.

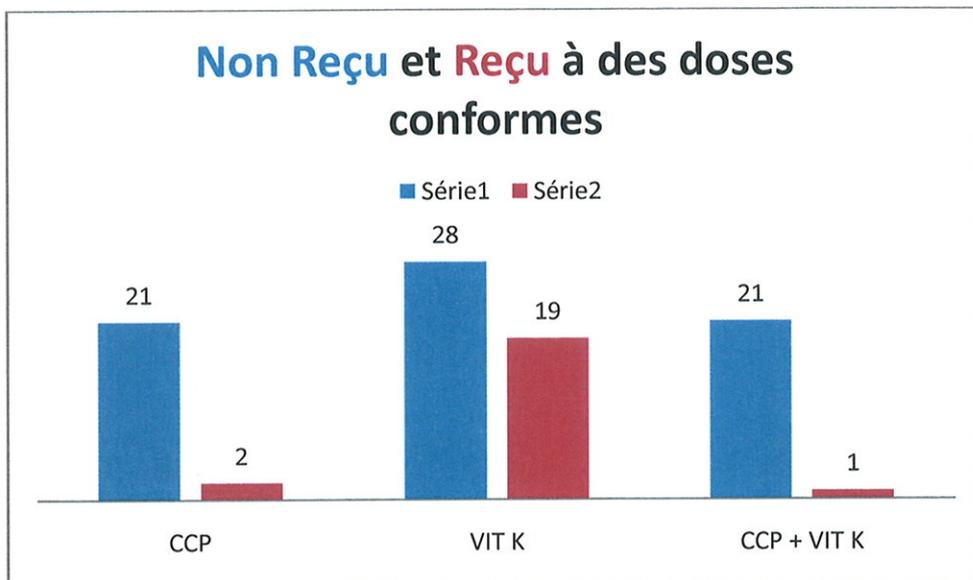


Tableau 19.

Nous avons également recueilli des informations concernant un traitement usuel d'une hémorragie nécessitant un geste hémostatique urgent par chirurgie, radiologie interventionnelle, ou endoscopie.

Dans l'étude 24 patients ont bénéficié :

- une embolisation (1 patient),
- d'un traitement endoscopique (3 endoscopies digestives et 1 bronchique),
- d'une chirurgie pour évacuation de l'hématome (19 patients).

4.7. Le devenir

4.7.1. Le devenir de la population étudiée

Nous avons, à la suite du recueil de données, contacté le médecin traitant de chaque patient à ce jour.

Une dizaine de patients avaient changé de médecin traitant et un d'entre eux était en fait en vacances dans le Limousin quand son accident a eu lieu.

Nous avons donc deux perdus de vues dans cette étude de 67 patients soit 2,98%.

En ce qui concerne le devenir des patients nous avons recherché :

a- Une rethrombose : 6 patients soit 8,96%

Parmi ces rethromboses, on retrouvait :

- des AVC (3 patients) à la distance de quelques jours à quelques mois de l'accident hémorragique et un concomitant à l'accident hémorragique, un de ces patients est décédé de complication de la rethrombose, un autre a présenté un AVC de façon concomitante à l'accident hémorragique et est probablement décédé d'une embolie pulmonaire à J3 ; et le troisième restera handicapé (hémiplégie d'un hémicorps).
- une embolie pulmonaire à quelques jours,
- une thrombose veineuse profonde à 2 mois et,
- une thrombose de valve à 3 ans,

(pour ces trois derniers patients l'évolution a été favorable).

Il est intéressant dans le cas de ces rethromboses de connaître la prise en charge de l'accident hémorragique de ces patients, la distance entre l'accident hémorragique et l'accident thrombotique, et de savoir si cet accident a eu lieu sous AVK.

Le patient ayant présenté la thrombose de sa valve mécanique à 3 ans avait bénéficié d'un traitement par 3mg de vitamine K suite à un accident hémorragique non grave. Il était ressorti avec une ordonnance d'AVK sans médicament associé potentialisant dans le cadre de sa valve mécanique.

Le patient ayant présenté une thrombose veineuse profonde à 2 mois de l'accident avait reçu 10mg de vitamine K et du CCP à une dose non retrouvée dans le dossier pour un accident hémorragique non grave. Ce patient était sorti sans traitement par AVK qu'il prenait dans le cadre d'une thrombose veineuse profonde depuis 28 ans.

Le patient ayant présenté une embolie pulmonaire à quatre jours de l'accident, avait reçu suite à un accident hémorragique grave de la vitamine K et du CCP à des doses non retrouvées. Ce patient prenait des AVK dans le cadre de la prévention de

thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire, il était porteur d'une néoplasie rénale. Malheureusement ce patient fait parti des deux perdus de vue.

Le patient ayant présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) à 3 semaines avait reçu dans le cadre d'un hématome musculaire profond aucun traitement par vitamine K ni CCP, il avait bénéficié d'un traitement seul par embolisation. Le traitement par AVK initialement indiqué pour la prévention de thromboses veineuses profondes n'avait pas été repris.

Le patient ayant présenté un AVC à 1an avait reçu pour une hémorragie intra alvéolaire 3 flacons de CCP et 10 mg vitamine K. Il est sorti avec la poursuite de son traitement par AVK indiqué dans le cadre d'une AC/FA, sans médicament potentialisant.

Le patient ayant présenté un AVC ischémique de façon concomitante à des rectorragies (Hb à 10,2 g/dl) a bénéficié d'un traitement par 10 mg de vitamine K et 1 flacon de CCP. Cette patiente décèdera deux jours après d'une détresse respiratoire, une embolie pulmonaire étant l'hypothèse la plus probable.

Les AVK étaient prescrit ici dans le cadre d'une prévention de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire post-opératoire.

Ces différentes informations sont récapitulées dans le tableau suivant :

Patient	Indication des AVK	Reprise des AVK	Localisation	Période aiguë	Décès
1	TVP+EP	Non	Neurologique	Oui	Oui
2	AC/FA	Oui	Neurologique	Non	Non
3	TVP+EP	Non	Neurologique	Non	Oui
4	TVP+EP	Oui	EP	Oui	Non
5	TVP	Non	TVP	Non	Non
6	Valve mécanique	Oui	Thrombose de valve	Non	Non

Tableau 20.

b- Les décès : nous avons différencié les décès au cours de l'hospitalisation et ceux survenus à distance.

Au total : 31 patients sur 65 sont décédés soit 47,7% des patients.

Parmi eux 15 patients sont décédés au cours de leur hospitalisation pour accident hémorragique aux AVK soit **48,4% des décès ont lieu au cours de l'hospitalisation** pour l'accident hémorragique ; et les 51,61% des décès restant auront lieu à distance de l'épisode hémorragique et pour la plupart à plus d'un an.

Il existe une corrélation positive entre l'âge et le décès des patients. En effet les patients décédés sont significativement plus âgés que les survivants (73 ans contre 65 ans avec $p = 0,01$).

De plus, l'étude analytique met en évidence des corrélations entre le décès et l'indication du traitement par AVK.

Il existe donc une corrélation inverse entre le décès et l'indication des AVK pour la maladie thrombo-embolique. En effet, 16% des patients décédés étaient traités par AVK pour une thrombose veineuse profonde, les 84% restant décédés étaient traités par AVK pour une autre indication ($p = 0,01$).

Parallèlement il existe une corrélation positive entre le décès et l'indication du traitement par AVK pour une AC/FA ($p = 0,01$), 64,5% des patients décédés étaient traités pour une AC/FA alors que 35,5% des autres patients décédés avaient des AVK pour une autre indication.

c- L' handicap : 5 patients sur 65 vont souffrir d'un handicap suite à leur accident hémorragique, soit 7,7%.

Ce handicap est pour les 5 patients un handicap d'origine neurologique avec aphasie, hémiplégie, déficit d'un membre, surdité, trouble cognitif et trouble du comportement. Notez également que deux patients ont présenté un nouvel accident hémorragique au cours de la période étudiée à distance du premier.

d- L'évolution a été favorable pour 24 patients soit 36,9%.

e- Concernant la reprise des AVK et l'association à un traitement potentialisant les AVK dans le traitement de sortie,

Quarante patients sur les 50 patients sortants d'hospitalisations soit

80% des patients sont sortis sous AVK.

Parmi eux deux l'arrêteront à distance, il est important de noter que parmi les cinq patients ayant des séquelles quatre auront continué leur traitement par AVK.

Parmi ces 40 patients sortant avec un traitement par AVK, 23 soit **57,5% sortent également avec un traitement potentialisant le risque hémorragique des AVK.**

4.7.2. Le devenir des accidents non graves

Tout comme pour les accidents hémorragiques graves nous avons cherché la survenue de :

- Rethrombose : 2 patients.

L'un présentera une thrombose veineuse profonde à 2 mois après avoir reçu de la vitamine K et du PPSB, et ne pas avoir repris son traitement par AVK.

L'autre développera une thrombose de valve mécanique à 3 ans, deux ans après l'arrêt des AVK.

- Le handicap : 0 patient.

Notez qu'un patient a développé un second accident hémorragique grave, à 4 ans, responsable d'une hémarthrose n'entraînant pas de handicap.

- Décès : aucun patient n'est décédé au cours de l'hospitalisation, 6 patients sur les 19 sont décédés à postériori sans lien avec l'accident hémorragique.

- L'évolution a été favorable pour les 10 autres patients soit pour 52,6% des patients.

4.7.3. Le devenir des accidents graves

Nous avons recherché :

- Les décès : parmi les 47 patients, 25 patients sont décédés soit **53,19%** des patients hospitalisés pour un accident hémorragique grave sont décédés à ce jour.

Sur les 25 patients décédés, 15 soit **60% sont décédés au cours de l'hospitalisation.**

Sur les trente deux patients sortants, encore dix d'entre eux soit 31,25% vont décédés à 1 an ou plus de l'accident hémorragique.

L'étude analytique a démontré qu'il existait une corrélation positive entre le décès des patients ayant présenté un accident hémorragique grave et l'indication du traitement par AVK pour une AC/FA. En effet 56% des patients décédés après un accident hémorragiques graves aux AVK prenaient ce traitement dans le cadre d'une AC/FA ($p=0,02$).

Parallèlement, il existait une corrélation inverse entre le décès des patients et l'indication des AVK pour les thromboses veineuses profondes. Seuls 12% des patients décédés étaient traités par AVK dans le cadre d'une TVP ($p= 0,02$).

On retrouve également une corrélation positive entre le décès des patients ayant présenté un accident hémorragique grave et le surdosage en AVK ($p=0,02$).

Notons que parmi les 23 accidents neurologiques, 9 sont décédés au cours de l'hospitalisation et un à distance.

- Les rethromboses :

Parmi les trente deux patients sortis d'hospitalisation quatre (soit 12,5%) vont présenter une rethrombose dont trois AVC et une embolie pulmonaire.

Parmi ces quatre patients trois d'entre eux avaient vu interrompre leur traitement par AVK.

- Le handicap : 5 patients sur les 32 vont présenter un handicap, soit 18,75%. Ils appartiennent tous les cinq au groupe des accidents neurologiques.
Un patient présentera un nouvel accident hémorragique à 2 mois dans la période étudiée.
- L'évolution a été favorable pour 12 patients sur les 32 soit 37,5%. Au total, sur les 46 patients, seuls **26% des patients présentant un accident hémorragique grave auront une évolution favorable.**

4.8. Conclusion

L'étude rétrospective des accidents hémorragiques aux AVK sur une durée totale de cinq ans au CHRU Limoges a porté sur 67 dossiers.

En effet, dans les 67 dossiers, on retrouve deux patients ayant chacun présenté deux accidents hémorragiques, l'un d'eux a présenté deux accidents graves alors que le deuxième a présenté un accident non grave suivi d'un grave.

Au total, sur les 65 patients étudiés :

- 47 patients ont présenté un accident hémorragique grave,
- 19 patients ont présenté un accident hémorragique non grave.

Les facteurs prédictifs d'accident grave sont l'âge ($p=0,02$) et le surdosage en AVK ($p=0,03$).

Parmi les accidents graves, 49% des patients ont eu une localisation neurologique de leur accident hémorragique.

Le pourcentage de décès était de 47,7% dans la population étudiée. En effet, 31 patients sont décédés dont 25, soit 80%, avaient présenté un accident hémorragique grave.

Les facteurs de risque de décès dans les accidents graves sont l'âge ($p=0,01$), l'indication du traitement pour AC/FA ($p=0,02$) et le surdosage en AVK ($p=0,02$).

En ce qui concerne le devenir de ces patients, 5 patients ont présenté un handicap neurologique dans les suites de l'accident hémorragique grave de localisation neurologique.

5 DISCUSSION

5.1. Age de la population étudiée

L'âge moyen de la population dans notre étude était de 69,3 ans ; 70,68 ans pour les accidents hémorragiques graves et 66,1 ans pour les non graves.

D'autres études montraient des données similaires. En effet l'étude de Fang et coll. en 2006 [24] ainsi que celle de Berwaerts et coll. en 2000 [25] retrouvaient respectivement des âges moyens à 71 et 70 ans.

Cependant dans les études plus anciennes comme celle de Gurwitz et coll. en 1988 [26] ou encore Finh et coll. en 1993 [27] les âges moyens de la population étudiées étaient de 59 et 58,3 ans.

Ceci peut s'expliquer par le vieillissement de la population et par l'importance de la population de plus de 65 ans dans notre région.

Dès 2004 D.Viennet et coll. dans une étude [28] portant sur les complications liées aux AVK chez les plus de 75 ans mettait en évidence une augmentation du risque hémorragique après 75 ans avec $p < 0,01$.

L'âge apparaît comme un facteur de risque d'accident hémorragique après 75 ans dans l'étude de B.Tremey et coll. [2] et dès 70 ans pour les hémorragies cérébrales.

Nous retrouvons ce paramètre dans une étude incluant 4202 patients sur 3 ans [29], l'incidence d'accident hémorragique était alors de 1,5% par patient par an chez les moins de 60 ans contre 4,2% par an par patient pour les plus de 80 ans.

Concernant la répartition par sexe, 63% des patients étudiés sont des hommes. Cette répartition est similaire dans l'étude de G.Palareti et Coll. en 1996 [30], où les femmes représentent 43% de la population.

Dans une étude réalisée en Suisse par Monica Cosma Rochat et Coll. [31], mars 2009, il est conclu que les femmes auraient un risque quatre fois plus important de développer un accident hémorragique. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude.

5.2. Antécédents

Les antécédents les plus fréquemment rencontrés dans notre étude sont l'hypertension artérielle (46%), la néoplasie (23%), l'exogénose (18,5%). Viennent ensuite l'insuffisance rénale (13,6%) et hépatique (6,1%). Nous ne parlerons pas des autres antécédents répertoriés qui sont en petit nombre.

5.2.1. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

L'insuffisance rénale et hépatique est présente dans 20% de la population étudiée.

L'insuffisance rénale touchait 9 patients dont 7 faisaient un accident hémorragique grave.

Nous retrouvons ces deux antécédents dans le calcul du risque hémorragique : « Bleeding risk index » établi par Landefeld et coll. en 1990 [12], pour les patients hospitalisés.

Il est important de noter que ce même calcul chez les patients ambulatoires : le « Outpatient bleeding risk index » établi en 1998 par Beyth et coll. [15] ne reprend que l'insuffisance rénale.

En effet compte tenu de la pharmacodynamie des AVK, nous comprenons que l'insuffisance rénale intervienne dans le surdosage et la survenue d'accident hémorragique aux AVK. Ceci est retrouvé dans l'étude de Limdi NA et coll. [32], qui conclut que le risque hémorragique augmente par diminution du contrôle de l'anticoagulation quand la fonction rénale s'aggrave. Par ailleurs, l'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/mn est une contre indication relative à la prescription des AVK.

L'insuffisance hépatique touchait 4 patients, 1 seul a eu un accident hémorragique grave.

Connaissant le cycle de la vitamine K, en ce qui concerne l'insuffisance hépatique et l'action des antivitamines K, nous comprenons son implication dans la survenue d'accidents hémorragiques.

Nous n'avons pas trouvé d'études permettant de comparer ces chiffres à ceux de la population générale.

5.2.2. Néoplasie

Quinze patients soit 23% étaient porteurs d'une néoplasie. Cinq d'entre eux avaient une néoplasie active au moment de l'accident hémorragique.

Treize de ces patients auront un accident hémorragique grave et les deux autres auront un accident hémorragique non grave. Les cinq patients ayant une néoplasie active ont fait un accident hémorragique grave sous AVK.

La notion de cancer est incluse dans le calcul du risque hémorragique depuis Landefeld et coll. en 1987 [11].

L'étude « Canthinox » réalisée par D.Farge et coll. en 2001 [33] est une étude randomisée comparant le traitement par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) versus warfarine dans le traitement de la maladie thromboembolique chez le cancéreux. Cette étude retrouve 6 morts liés à des hémorragies dans le groupe warfarine comparé à 0 dans le groupe HBPM avec $p=0,03$.

De plus, concernant la mortalité des deux groupes, 17 patients sont décédés dans le groupe warfarine versus 8 dans le groupe HBPM avec $p=0,06$, sachant que la mortalité liée au cancer aurait été semblable dans les deux groupes.

5.2.3. Alcoolisme chronique

Dix huit et demi pourcent des patients souffraient d'une exogénose. Sur les 12 patients souffrant d'une exogénose active, 8 présentaient un accident hémorragique grave.

Nous n'avons pas retrouvé d'études permettant de comparer ces chiffres.

Après statistiques analytiques il n'existe pas de corrélation entre le décès des patients par accident hémorragique et l'antécédent de cancer. Il en est de même pour l'exogénose active.

5.2.4. HTA

D'autres facteurs de risques ont été mis en évidence dans d'autres études. En effet l'hypertension artérielle (HTA) est considérée comme un facteur de risque d'hémorragie non grave chez les patients de plus de 75 ans, Ahmed H.Abdelhafiz et coll. en 2007 [34].

Ce facteur de risque est repris par B. Tremey [35] : en présence de lésions de vasculopathie dégénérative retrouvée chez les patients hypertendus [36], si le patient a une altération de la coagulation par un traitement AVK, il ne peut pas juguler les microsaignements en provenance des vaisseaux cérébraux. Or ces micro-hémorragies pourraient être responsables d'un saignement macroscopique évolutif.

Dans notre étude, 32 patients sont traités pour une hypertension artérielle et 22 d'entre eux ont présenté un accident hémorragique grave et 10 d'entre eux avec une localisation neurologique.

Après analyse statistique, il n'existe pas dans notre étude de corrélation ni entre l'HTA et le décès ni avec la gravité de l'hémorragie. L'HTA favorise probablement l'hémorragie chez les patients sous AVK, comme on le voit dans la littérature. Mais du fait de l'absence de groupe contrôle de sujets sous AVK sans hémorragie, nous ne pouvons pas comparer le risque hémorragique dû à l'HTA.

5.3. AVK

Nous allons ici développer les indications du traitement et la molécule utilisée, nous ne parlerons pas de la durée du traitement par AVK ni de la durée du traitement en zone cible car les données de notre étude sont insuffisantes sur ces sujets.

5.3.1. Indication

L'indication du traitement par AVK pour AC/FA est la plus retrouvée (46%). Dans les accidents graves 40% des patients étaient traités pour une AC/FA et 50% dans les non graves.

Vient ensuite la TVP avec 30% des patients répartis équitablement dans les deux groupes.

L'indication pour valves mécaniques représente 18% de la population étudiée. Sur ces 12 patients 11 vont présenter un accident grave.

En ce qui concerne les indications artérielles, elles représentent 6% de la population étudiée et font toutes parties du groupe accidents graves.

Cette répartition dans les différentes indications est superposable à une étude portant sur cinq ans également de 2003 à 2008 [22], où l'indication pour TVP représente 30% de la population, pour pathologie cardiaque ou artérielle 70%, pour arythmie 55%.

Les patients de notre étude sont donc bien représentatifs de la population générale sous AVK durant cette même période.

Une étude évaluant les facteurs prédictifs de risque hémorragique aux AVK menée par Mathevon et coll. en 2003 [37] avait mis en évidence que les patients avec FA et porteurs de valves avaient un risque significativement plus élevé d'accident hémorragique que les patients sous AVK pour une autre indication.

D'autres études ne retrouvent pas de corrélation significative entre l'accident hémorragique et l'indication du traitement pour AC/FA et valves, Hirschl et coll. 2003 [38].

5.3.2. Molécules

Quatre vingt quatorze pourcent des patients sont traités par fluindione et seulement 2% par warfarine. Ces chiffres sont superposables aux études européennes. En effet, dans l'étude prospective cas témoin à partir d'un service d'accueil des urgences, G.Cadiou et coll. en 2006 [39], la fluindione représente 94% également.

En revanche, on retrouve une grande majorité de patients traités par warfarine dans les études anglosaxones.

5.4. Traitements associés

La majorité des patients (71,9%) de la population étudiée ont un traitement associé potentialisant le risque hémorragique des AVK.

Dans 72% des cas il s'agissait de l'association à un traitement potentialisant dans la population étudiée.

Nous pouvons noter dans les accidents hémorragiques graves une diminution de la proportion de l'association à un traitement (64%) au profit de l'association à deux voire plus avec respectivement 22 et 14% des patients.

Ces données sont retrouvées dans une étude Ahmed H. Abdelhafiz et coll. [34], où le nombre de médicaments associés représente un facteur de risque hémorragique grave significatif ($p=0,02$), de même, l'augmentation du nombre de traitement associé augmente le risque hémorragique (OR à 3), ceci est valable dans les deux populations étudiées.

L'introduction récente d'un médicament serait également un facteur de risque de surdosage avec $p<0,05$ dans l'étude de G. Cadiou et coll. [39].

Au sein même des médicaments associés, l'étude a montré la prévalence de traitement tel les ISRS, certaines statines, l'amiodarone, la lévothyroxine et les AAP.

Nous trouvons ici un grand nombre d'association aux ISRS et aux statines, qui est en probable corrélation avec l'âge avancée de la population étudiée.

En ce qui concerne les autres études on retrouve une augmentation du risque hémorragique lorsque les AVK sont associés aux AAP avec un risque relatif de 3, dans la survenue d'hémorragie intra cérébrale dans l'étude de Robert G Hart et coll., 2009 [40].

Dans notre étude, 6 patients recevaient l'association AAP – AVK. Cinq d'entre eux vont présenter un accident hémorragique grave, mais seulement un présentera une localisation neurologique.

Il existe également une potentialisation des AVK par les corticoïdes. Il a été en effet publié un article par N. Costedoat et coll., 2001 [41] portant chez 10 patients atteints d'une amylose AL nécessitant un traitement par corticoïdes soit de type méthylprednisolone soit la dexaméthasone. Dans les deux cas, l'association corticoïdes AVK a conduit à un surdosage important avec un INR moyen à 7,5-8.

Dans notre étude, trois patients sur les quatre recevant un traitement par corticoïdes ont présenté un accident hémorragique grave. Parmi eux, deux étaient dans le cadre d'un surdosage.

Il existe aussi une potentialisation des AVK avec les antifongiques azolés locaux retrouvée dans l'étude de J.-F. Alexandra et coll., 2007 [42].

Cette dernière association est peu retrouvée dans notre étude, seuls deux patients sur 65 prenaient cette association, ils ont présenté un accident hémorragique grave, un seul était dans le cadre d'un surdosage.

Notre étude ne met pas en évidence de lien entre la survenue d'un accident hémorragique et l'association à un traitement potentialisant les AVK.

5.5. Biologie

5.5.1. INR

Notre étude retrouve que 63% des accidents hémorragiques ont lieu dans le cadre d'un surdosage. Et 53,3% des patients victimes d'un accident hémorragique grave présentaient un surdosage à l'entrée.

Il existe une corrélation entre la survenue d'un accident grave et le surdosage en AVK ($p=0,02$) dans notre étude.

Dans les données de la littérature, on retrouve un lien entre un surdosage et le risque hémorragique. Reynolds et coll. en 2004 [43] montrent qu'il existe une augmentation significative du risque hémorragique pour un $INR > 4$. Plus récemment B.Tremey [2] décrit dans son article un facteur de risque hémorragique pour un $INR > 5$.

Nous retrouvons également dans la littérature que pour chaque point d'INR supplémentaire le risque est multiplié par 0,6 chez les moins de 75 ans avec $p=0,03$, et par 0,4 pour les patients de plus de 75 ans [34].

Nous notons également que l'introduction récente de moins de trois mois d'un traitement par AVK est un facteur de risque de surdosage et donc d'accident hémorragique. Nous n'avons pas eu la possibilité de retrouver ce facteur de risque dans la population étudiée par manque d'informations nécessaires.

5.5.2. Insuffisance rénale

Dix-huit patients présentaient à leur entrée une altération de leur fonction rénale soit à type d'insuffisance rénale chronique, soit aigüe fonctionnelle.

Parmi eux 15 patients ont présenté un accident hémorragique grave mais, suite aux statistiques analytiques, il n'existe pas de corrélation entre l'insuffisance rénale et la survenue d'accident hémorragique grave.

5.5.3. Insuffisance hépatique

Neuf patients ont présenté une cytolysé hépatique à l'entrée, 8 faisaient un accident hémorragique grave. Il n'y a pas de corrélation retrouvée entre l'insuffisance hépatique et la survenue d'accident grave.

Concernant les chiffres de la cholestase, ils sont trop peu nombreux pour conclure.

5.5.4. Anémie

Quarante quatre pourcent des patients présentaient une anémie aigüe à l'entrée. Quinze patients ont été transfusés soit 23% de la population étudiée.

Dans une étude rétrospective similaire [44] réalisée en France sur deux ans et parue en 2008, 39% des patients ont été transfusés.

5.6. Accident hémorragique grave

5.6.1. Age

En effet, 71% de la population étudiée va présenter un accident hémorragique grave.

Parmi eux 83% a plus de 60 ans.

Ceci conforte la corrélation émise entre l'âge et la survenue d'accidents hémorragiques graves ($p=0,02$).

Nous pouvons retrouver cette donnée dans de nombreuses études [30, 34].

5.6.2. Indication des AVK pour l'AC/FA

Quarante pour cent des patients ayant présenté un accident hémorragique grave avaient un traitement par AVK pour une AC/FA.

Après analyse statistique, il n'est pas mis en évidence de corrélation entre les deux.

Il n'a pas été retrouvé d'étude établissant un lien entre l'indication pour AC/FA et la survenue d'un accident hémorragique grave.

5.6.3. Surdosage en AVK

Dans notre étude, 53,3% des patients ayant un accident hémorragique grave présentaient un surdosage en AVK ($p=0,03$).

Dans l'étude menée par le centre de pharmacovigilance d'Angers en 2004, 87% des surdosages ont entraîné un saignement grave avec six décès [45].

Ici, 58,5% des surdosages ont entraîné un accident hémorragique grave.

5.6.4. La localisation

Quarante neuf pour cent des accidents graves sont des hémorragies intra cérébrales (HIC).

Tous les accidents neurologiques sont des accidents graves.

Treize patients sur 23 soit 56% ont présenté un hématome sous dural ou extra dural.

Un patient a présenté un hématome médullaire.

Les neufs autres ont présenté une hémorragie intra parenchymateuse soit 13%.

Leur répartition est superposable aux études similaires, où la part des hémorragies intracérébrales est de 10% [46].

Dans les autres études, l'origine la plus fréquente du saignement est le tube digestif et l'hémorragie cérébrale restait l'évènement le plus sévère. Dans notre étude nous avons une proportion d'accident neurologique beaucoup plus importante que dans la littérature, ceci peut s'expliquer d'une part par un recrutement différent des autres études avec en particulier l'absence d'un recrutement en Gastro-Entérologie mais un recrutement dans un service de Réanimation Polyvalente où les accidents neurologiques graves sont pris en charge. D'autre part, le risque hémorragique augmente avec l'âge et plus particulièrement avec une majoration du risque hémorragique intracérébral [40].

Nous retrouvons donc la sévérité de l'HIC mais pas la fréquence des évènements digestifs.

Si nous ne retenons pas l'hématome médullaire, parmi les 22 patients neurologiques 9 sont décédés en hospitalisation (41%) et cinq ont présenté un handicap (23%).

5.7. Le devenir

5.7.1. La rethrombose

Nous retrouvons dans notre étude 6 rethromboses.

Parmi elles, deux sont survenues en période aigüe, une embolie pulmonaire à quatre jours de l'antagonisation, et une deuxième embolie pulmonaire très probable au deuxième jour.

L'embolie pulmonaire à J4 a eu lieu dans un contexte de néoplasie avec de forts risques thromboemboliques pris en charge par des AVK seuls sans anticoagulation préventive par héparine.

En effet, il est recommandé chez les patients cancéreux d'utiliser les HBPM plutôt que les AVK qui sont moins efficaces et moins maniables [47].

En ce qui concerne le deuxième épisode thrombotique en période aigüe, la situation est beaucoup plus complexe. Il s'agit d'une patiente hospitalisée pour un AVC ischémique sous AVK pour TVP et EP post opératoire, qui présente de façon concomitante un accident hémorragique digestif avec une Hb à 10,2g/dl pour laquelle elle recevra 10 mg de vitamine K et 10ml de CCP. Elle décèdera deux jours plus tard d'une détresse respiratoire nous faisant fortement évoquer une embolie pulmonaire compte tenu du probable tableau hypercoagulabilité de la patiente.

La prise en charge restant à discuter pour ces deux patients, il est difficile d'imputer les accidents thrombotiques à l'antagonisation reçue.

Pour ce qui est des quatre autres accidents thrombotiques, ils ont lieu de 3 semaines à plusieurs années après l'antagonisation. Ils sont donc difficilement imputables à l'antagonisation.

Nous n'avons retrouvé aucun accident thrombotique faisant suite à l'antagonisation dans la limite des doses recommandées et de la vitesse de perfusion recommandée jusqu'à ce jour dans la littérature.

Un seul article [48] rapporte une thrombose massive des cavités droites à la perfusion de PPSB chez un patient présentant un saignement grave, ayant reçu dans un premier temps 5 mg de vitamine K et 60ml de PPSB conformément aux recommandations. Dans un second temps, devant la persistance de l'hémorragie responsable d'une tamponnade ayant entraîné un arrêt cardiaque récupéré, le patient a reçu 100ml de PPSB, suivi de peu d'un deuxième arrêt cardiaque sur thrombose des cavités droites. Cette thrombose peut s'expliquer par une vitesse d'administration trop rapide, l'action de la vitamine K

administrée 6h avant, et l'hypercoagulabilité due à la perfusion de plasma frais congelé ainsi qu'à la stase veineuse au cours du premier arrêt cardiaque.

5.7.2. Décès

5.7.2.1. Age

Dans notre étude, on retrouve une corrélation entre l'âge des patients et le décès, avec $p=0,01$. Les patients décédés ont un âge moyen de 73 ans.

Ceci peut s'expliquer par le fait que le risque hémorragique augmente avec l'âge avec une majoration du risque d'hémorragie intra cérébrale dont nous connaissons le taux de mortalité.

5.7.2.2. Indication des AVK

Dans notre étude, il est retrouvé un lien entre l'indication du traitement par AVK pour AC/FA et décès avec $p=0,01$. En effet, 64,5% des patients décédés recevaient un traitement par AVK pour une AC/FA.

A l'inverse, l'indication du traitement par AVK pour une TVP diminuerait le risque de décès du patient avec $p=0,01$.

Ces données n'ont pas été retrouvées dans la littérature.

Ceci s'explique par le biais de recrutement qu'est l'âge.

Les patients de notre étude avaient majoritairement plus de 65 ans, or nous savons que l'incidence de l'AC/FA augmente avec l'âge. Donc les patients étudiés ayant des AVK pour AC/FA avaient un risque majoré d'accident hémorragique à localisation neurologique dont nous connaissons le pronostic grave.

Inversement les patients porteurs de TVP, plutôt procoagulantes, avaient un risque hémorragique moindre sous AVK.

5.7.2.3. Surdosage en AVK.

Nous ne retrouvons pas une corrélation directe entre le surdosage en INR et le décès dans cette étude ($p=0,06$).

Le surdosage apparaît comme facteur de risque de décès chez les patients ayant présenté un accident hémorragique grave ($p=0,02$).

5.7.2.4. Accidents hémorragiques non graves et graves

Trente et un patients soit 47,7% sont décédés.

Six patients soit 19% des patients sont décédés à postériori d'un accident hémorragique non grave.

Les 25 autres (81%) sont décédés d'un accident hémorragique grave : 15 au cours de l'hospitalisation (48,4%) et 10 (32,3%) vont décédés à plus d'un an de l'accident hémorragique grave.

L'augmentation du nombre de décès chez les patients présentant un accident hémorragique grave s'explique par le grand nombre d'accident neurologique et par l'âge des patients.

5.7.2.5. La localisation.

Nous allons nous intéresser préférentiellement aux localisations des accidents hémorragiques ayant entraîné le décès des patients au cours de l'hospitalisation.

- 3 localisations intra abdominale (20%)
- 1 localisation digestive (6,7%) : décédé à J4 d'une probable embolie pulmonaire suite à un probable traitement d'antagonisation non-conforme aux dernières recommandations.
- 9 localisations neurologiques (60%) : 4 hémorragies intraparenchymateuses, 3 hématomes sous ou extra duraux, et une hémorragie intraparenchymateuse associée à un hématome sous dural.

- 2 localisations musculaires (13,3%) : l'une étant un hématome des muscles grands droits compliqué d'un choc septique sur pneumopathie, l'autre patient est décédé après 3 semaines d'hospitalisation d'un AVC ischémique, les AVK n'ayant pas été repris chez un patient à fort risque thromboembolique.

Nous retrouvons ici la gravité des hémorragies à localisation neurologique comme dans de nombreuses études [34, 35, 36, 40].

La surmortalité de l'hémorragie intracérébrale sous AVK s'explique par la persistance du saignement plusieurs heures après le début de l'hémorragie, ce potentiel évolutif s'accompagne d'une détérioration de l'état clinique.

Sur 8 hémorragies intraparenchymateuses, 5 sont décédés soit 62,5%. Parmi les 12 hématomes sous ou extra duraux purs, 4 sont décédés soit 33%. Le seul hématome médullaire n'est pas décédé.

La mortalité des hémorragies intraparenchymateuses est superposable à la littérature, celle des hématomes sous et extra duraux est supérieure : 33% contre 15 à 25% [49, 50].

5.7.3. Le handicap

Cinq patients vont souffrir d'un handicap faisant suite à un accident hémorragique grave de localisation neurologique.

Ils vont présenter des déficits moteurs, des troubles cognitifs avec troubles du comportement, une aphasie.

En effet P.Grillo et coll [51] expliquent que les accidents vasculaires cérébraux seraient la première cause d'invalidité dans le monde.

5.8. Traitement des accidents hémorragiques

5.8.1. Les accidents hémorragiques non graves

Les patients ont reçu :

- des doses de vitamines K supérieures aux recommandations : n=7 avec 4 patients ayant reçu 10 mg et un 20 mg.
- ont eu un relai par de l'héparine calcique couplée au saut de prise de vitamine K : n=4
- ont pu recevoir 1 flacon de CCP associé au saut de prise : n=2
- 1 flacon de CCP avec de l'héparine calcique et le saut de prise : n=1
- 1 flacon de PPSB avec de la vitamine K : n=2 avec 10 et 20mg de vitamine K.
- 1 patient n'a reçu aucun traitement.

Aucune prise en charge de l'accident hémorragique non grave n'a été conforme aux recommandations. Cependant ce groupe n'a pas présenté de phénomène de rethrombose ou d'hémorragie à court et moyen terme. De même aucun patient n'est décédé au cours de l'hospitalisation.

5.8.2. Les accidents hémorragiques graves

Un seul patient a reçu un traitement conforme avec 10 mg de vitamine K et 25UI/kg d'équivalent de facteur IX.

Les patients ont reçu :

- De la vitamine K seule à 5 mg (n=1), 10 mg (n=4), 20 mg (n=1), 30 mg (n=1)
- De la vitamine K couplée au CCP : les doses de vitamines K allaient de 10mg (n=13) à 20mg (n=3), 30mg (n=1) et 40mg (n=1) ; concernant les doses de CCP : 1 seul patient a reçu les 25UI/kg d'équivalent de facteur IX, les autres ont reçu deux, trois ou quatre flacons alors qu'ils pesaient tous plus de 40 kg.

Ceci peut être expliqué par différents points.

En effet, cette étude prospective porte sur la prise en charge des accidents hémorragiques de Janvier 2003 à Décembre 2008 alors que les recommandations ont été émises en Avril 2008.

De plus comme il est retrouvé dans l'article de B.Vigué et B.Tremey en 2007 [4], les recommandations (5 à 10 mg de vitamine K et 20 à 30 UI/kg de PPSB) pour la pratique clinique n'étaient alors suivies que dans 20% des cas. Il était démontré qu'il existait un frein à la prescription de PPSB probablement expliqué par un risque « ressenti » à l'antagonisation plus important que le risque réel.

Dans notre étude, le suivi des recommandations n'est que de 1,5%.

5.9. Traitement de sortie

Quarante patients parmi les 50 patients sortis ont poursuivi leur traitement par AVK.

Vingt trois d'entre eux soit 57,5% des patients sortis avec un traitement par AVK avaient un traitement associé potentialisant le risque hémorragique des AVK.

Deux d'entre eux ont présenté un deuxième accident hémorragique dans la période étudiée.

Il est important d'évaluer la balance bénéfique – risque de la poursuite du traitement par AVK au cas par cas.

En effet, il n'y a pas d'ambiguïté concernant la poursuite des AVK pour les patients porteurs de valve mécanique.

Les patients ayant des AVK pour une maladie thromboembolique post-opératoire de plus de 6 mois pourront arrêter leur traitement.

Cependant, chez les patients présentant des facteurs de risque de maladie thromboembolique, la question se pose.

Il en est de même pour l'indication d'AC/FA chez les personnes âgées, où la prévalence de la FA est supérieure à 10% après 80 ans. Or la FA augmente le risque d'accident vasculaire avec l'âge, et les AVK sont reconnus efficaces pour prévenir ce risque.

Inversement, le risque hémorragique augmente avec l'âge, avec une majoration des hémorragies intracérébrales.

Des index de risques hémorragiques existent (Beyth R et coll. [15]), ils peuvent aider à la décision de réintroduire ou non le traitement par AVK.

Mais aucun de ces index n'évalue spécifiquement le risque d'hémorragie cérébrale dont on connaît la gravité.

La balance bénéfice-risque doit alors être évaluée pour chaque patient.

5.10. Conclusion de la discussion

Notre étude a trouvé des résultats dans l'ensemble superposables aux études antérieures concernant les caractéristiques de présentations clinique et paraclinique des accidents hémorragiques sous AVK.

Il est à noter, du fait d'un biais de recrutement, une proportion importante d'accident hémorragique grave dont l'évolution est fatale dans 53,2% des cas à court et moyen terme, une corrélation entre le décès des patients et l'indication du traitement par AVK pour AC/FA du fait d'une population âgée où le risque hémorragique neurologique, dont on connaît le mauvais pronostic, est majoré.

Les facteurs de risque de ces accidents graves sont les mêmes que ceux retrouvés dans la littérature, à savoir l'âge et le surdosage. L'HTA et les traitements associés n'ont pas été mis en évidence, ici, comme facteur de risque mais sont à retenir.

Notre étude a également montré que la survenue de ces accidents pouvait être en rapport avec des problèmes d'indication et de durée de traitement par les AVK.

Le pronostic de ces accidents est-il corrélé à une mauvaise évaluation des facteurs de risques hémorragiques chez ces patients, et/ou, à une inadéquation dans la prise en charge de l'accident conformément aux recommandations ?

Plusieurs solutions émergent dans la littérature, notamment dans la création de cliniques des anticoagulants, la recherche de marqueurs biologiques du risque hémorragique sous AVK. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier les recommandations de pratiques professionnelles.

La première clinique des anticoagulants (CAC) a été créée en France en 1998 à Toulouse, après de nombreuses initiatives européennes et américaines.

L'évaluation des patients pris en charge par les CAC est basée sur le temps passé en zone thérapeutique, et le taux de complications thrombotiques et hémorragiques.

Les CAC associent l'information du médecin traitant et l'éducation thérapeutique du patient avec aide à l'adaptation des posologies, de la fréquence des contrôles INR et à la compréhension des résultats des analyses.

Une étude parue en 2009 menée par Y. Benhamou et coll. [22] a montré que la mise en place de clinique d'anticoagulants permettait un meilleur contrôle de l'INR, et une diminution de la mortalité et de la morbidité hémorragiques secondaires aux AVK.

En effet, il s'agit d'une étude sur 5 ans portant sur 530 patients ayant la même moyenne d'âge que ceux de notre étude. Au cours de cette étude, 26 hémorragies ont été répertoriées soit 4,9 épisodes hémorragiques pour 100 patients à l'année dont 1,3 épisodes d'hémorragies graves pour 100 patients à l'année.

La mise en place des cliniques des anticoagulants est bénéfique aux patients par diminution du risque hémorragique du fait d'un contrôle plus strict de l'INR avec une diminution de 50 à 60% des événements déclarés sous AVK (H. Boccalon 2006, [20]) mais aussi en termes de coût. Les hémorragies intracrâniennes sous AVK représentaient entre 2003 et 2007 un coût de 61,5 millions d'euros par an sans compter le coût indirect généré par le handicap des patients. La population étant vieillissante, on devrait assister à une hausse des coûts.

Prochainement, il sera probablement possible de s'aider de la mesure spécifique de la thrombomoduline au cours du traitement par AVK pour évaluer le risque hémorragique.

Dernièrement, un article est paru sur la thrombomoduline : le dosage plasmatique de l'antigène soluble de la thrombomoduline est un nouveau marqueur spécifique du risque de saignement sous AVK [52].

Il serait également intéressant de réaliser un travail prospectif évaluant l'application des recommandations de l'HAS, recherchant la survenue de complications thrombotiques et hémorragiques à la suite du traitement antagoniste recommandé. Cette étude permettrait de valider les recommandations émises par l'HAS en Avril 2008.

6 CONCLUSION

Cette étude rétrospective portait sur 65 patients au CHU de Limoges. Elle avait pour but d'évaluer les caractéristiques des patients ayant présenté un accident hémorragique aux antivitamines K.

Parmi les 65 patients, 19 ont présenté un accident hémorragique non grave et 47 un accident hémorragique grave.

Les facteurs de risques retrouvés de ces accidents graves sont l'âge et le surdosage.

Quarante neuf pour cent des accidents graves sont des hémorragies intra cérébrales.

Quarante huit pour cent des patients sont décédés. 81% des décès sont des accidents hémorragiques graves. Dans les décès pour accidents graves, 48,4% ont lieu au cours de l'hospitalisation.

Les facteurs de risques de ces décès par accident graves sont l'âge, l'indication pour AC/FA et le surdosage.

Cette étude met en évidence la gravité des accidents hémorragiques graves avec un pronostic fatal dans 53% des cas.

Les recommandations de l'HAS, le recours au dosage de la thrombomoduline et la création de cliniques des anticoagulants permettront peut-être la diminution du nombre d'accidents hémorragiques.

7 BIBLIOGRAPHIE

- 1- EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux, Coordination CRPV de Bordeaux, décembre 2007.
- 2- B. Tremey. Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous anti-vitamines K. *Journal Européen des Urgences, Volume 22, Supplément 1, April 2009, Pages S1-S4.*
- 3- HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier
- 4- B. Vigué, B. Tremey, K. Tazarourte. Hémorragies sous antivitamines K : les freins à la prescription du PPSB, mythes et réalités. *Journal Européen des Urgences, Volume 20, Supplément 1, September 2007, Pages 1S1-1S9.*
- 5- La iatrogénie médicamenteuse en France. www.sante.gouv.fr
- 6- J M.-L. Laroche, S. Boqueho, C. Vallejo, et coll. Effets indésirables médicamenteux aux urgences : une étude prospective au CHU de Limoges. *Journal Europeen des Urgences, Volume 21, numéro 2, pages 64-69 (juin 2008).*
- 7- Mise au point sur le bon usage des AVK. Actualisation. Avril 2009. Afssaps.
- 8- Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Les Interactions Médicamenteuses. www.afssaps.fr
- 9- Pouyanne P, Haramburu F, Bégaud B and the french pharmacovigilance centres, hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ 2000 ;320 :1036.*
- 10- Etude ENEIS: Etude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. Fascicule étude et résultats n°308. Mai 2005.
- 11- Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med. 1987 Apr;82(4):703-13.*
- 12- Landefeld CS, McGuire E, Rosenblatt MW et al. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med 1990;89:569-78.*

- 13-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.
- 14-Landefeld, CS, Rosenblatt, MW, Goldman,L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989;87, 153-159.
- 15-Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
- 16-Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):457-60.
- 17-Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost.* 2000 Nov;84(5):775-8.
- 18-Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, et al. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med.* 2005 Oct;2(10):e312. Epub 2005 Oct 11.
- 19-H. Lévesque, J. -Y. Borg. Les centres de suivi et de conseil des traitements anticoagulants : un outil pour diminuer le nombre de complications hémorragiques des antivitamines KAnticoagulant clinic: a tool for reduce bleeding complications of oral anticoagulant treatment. *La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 2, 1 February 2003, Pages 75-77*
- 20-H. Boccalon. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 55, Issue 1, January 2006, Pages 22-26*
- 21-Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et coll. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet.* 1998 Nov 7;352(9139):1505-9.
- 22- Y. Benhamou, V. Le Cam-Duchez, J.-M. Schneller et coll. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *La Revue de Médecine Interne, Volume 30, Issue 7, July 2009, Pages 567-572.*

- 23- Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, et al. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol*. 2005 Aug 15;96(4):595-8.
- 24- Fang MC, Go AS, Hylek E, et al. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage : the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 1231-6
- 25- Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral anticoagulant related intracranial haemorrhages. *QJM* 2000 ; 93: 513-21.
- 26- Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, et al. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1733-6.
- 27- Fihn Sd, McDonell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 511-20.
- 28- D. Viennet, A. Cannamela, R. Gonthier et coll. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamines K chez les 75 ans et plus au service des urgences : intérêt d'un index prédictif de saignement. *Journal Européen des Urgences, Volume 17, Issue 1, March 2004, Pages 15-20.*
- 29- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165 : 1527-32.
- 30- Palareti G, Leali N, Coccheri S, et coll. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996 Aug 17;348(9025):423-8.
- 31- Cosma Rochat, M Waeber, G Wasserfallen et al. Hospitalized women experiencing an episode of excessive oral anticoagulation had a higher bleeding risk than men. Department of Internal Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Mar;18(3):321-6.
- 32- Limdi NA, Beasley TM, Baird MF et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):912-21. Epub 2009 Feb 18.
- 33- D. Farge, Z. Marjanovic, J. Valcke et coll. Canthanox : étude randomisée contrôlée comparant les héparines de bas poids moléculaires à la warfarine dans le traitement au

long cours de la maladie thromboembolique veineuse chez le patient cancéreux. *La Revue de Médecine Interne, Volume 22, Supplement 1, June 2001, Pages 78-79*

- 34- Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Risk factors for bleeding during anticoagulation of atrial fibrillation in older and younger patients in clinical practice. *Am J Geriatr Pharmacother. 2008 Mar;6(1):1-11.*
- 35- B.Tremey. Accident vasculaire cérébral hémorragique sous AVK. MAPAR 2006. Pages 171-179.
- 36- Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol 2004 ;57(11) :1132-9.*
- 37- T. Mathevon, A. Klisnick, M. Aurouet et coll. Facteurs prédictifs de risque hémorragique sous AVK. *La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Supplement 4, December 2003, Page 426s*
- 38- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation 2003; 107: 1692-711.*
- 39- G. Cadiou, Y. Benhamou, R. Varin, et coll. Facteurs de risque de surdosage en anti-vitamine K (AVK). Étude prospective cas témoins à partir d'un service d'accueil et des urgences (SAU). *La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Supplement 3, December 2006, Page S304.*
- 40- Robert G hart, MD et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. www.uptodate.com
- 41- N. Costedoat, Z. Amoura, V. Leblond et coll. Potentialisation des AVK par la dexaméthasone dans l'amylose AL. *La Revue de Médecine Interne, Volume 22, Supplement 1, June 2001, Page 23.*
- 42- J.-F Alexandra, E. Pautas, I. Gouin-Thibault et coll. Surdosage en AVK liés à la potentialisation de dérivés coumariniques par les antifongiques azolés utilisés par voie cutanée chez des patients âgés. *La Revue de Médecine Interne 28 (2007) S36-S82.*
- 43- Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation : a systematic review and metaanalysis. *Chest 2004;126:1938-45.*
- 44- L.Gilly, A.Ferrière, D.Torro et coll. Accidents graves aux antivitamines K: Etude retrospective à partir d'un SAU sur deux ans. Copacamu 2008.
- 45- M. Gaumé, C. Bruhat, L. Lagarce et coll. Bilan des accidents hémorragiques liés à un surdosage en AVK, notifiés en 2004 au CPRV d'Angers.
- 46- Själander A, Engström G, Berntorp E, et al. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med. 2003 Nov;254(5):434-8.*

- 47- M. Pavic, P. Debourdeau, M. Aletti, et coll. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *La Revue de Médecine Interne, Volume 27, Issue 4, April 2006, Pages 313-322.*
- 48- A. Bonnet, T. Rimmelé, J. Crozon, et coll. Thrombose massive des cavités droites suite à la perfusion de Kaskadil® chez un patient présentant un surdosage en antivitamine K. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 27, Issue 4, April 2008, Pages 348-349.*
- 49- R.L. Jeffree, D.H. Gordon, R. Sivasubramaniam et al. Warfarin related intracranial haemorrhage: a case-controlled study of anticoagulation monitoring prior to spontaneous subdural or intracerebral haemorrhage. *Journal of Clinical Neuroscience 16 (2009) 882-885.*
- 50- Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC et al. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke.* 1990 May;21(5):726-30.
- 51- P. Grillo, L. Velly, N. Bruder et coll. Accident vasculaire cérébral hémorragique : nouveautés sur la prise en charge. *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation 25 (2006) 868-873.*
- 52- Lind M, Boman K, Johansson L and al. Thrombomodulin as a marker for bleeding complications during warfarin treatment. *Arch Intern Med.* 2009 Jul 13;169(13):1210-5.
- 53- Smith EE, Rosand J, Knudsen KA et al. Leukoencephalopathy is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology.* 2002 Jul 23;59(2):193-7.
- 54- Koo S, Kucher N, Nguyen PL et al. The effect of excessive anticoagulation on mortality in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 26;164(14):1557-60.
- 55- Lori-Ann Linkins, Peter T. Choi, James D. Douketis et al. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.
- 56- Montes Díaz R, Nantes O, Molina E, et coll. Genetic predisposition to bleeding during oral anticoagulants treatment. *An Sist Sanit Navar.* 2008 Sep-Dec;31(3):247-57. Review. Spanish.
- 57- Christian J. Wiedermann, Ingrid Stockner. Warfarin-induced bleeding complications – clinical presentation and therapeutic options. *Thrombosis Research (2008) 122 Suppl. 2, S13-S18.*
- 58- L. Drouet. Rivaroxaban : mode d'action. *Annales Françaises d'anesthésie et de Réanimation 27 (2008) S9-S15.*

- 59- John Fanikos, Nicole Grasso-Correnti, Ravi Shah et al. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *The American Journal of cardiology* 2005.
- 60- Jonas Wallvik, Anders Själander, Lars Johansson et al. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2007.
- 61- Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141(10):745-52.
- 62- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24(7):987-93.
- 63- Steffensen, FH, Kristensen, K, Ejlersen, E, et al. Major hemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a danish population-based cohort. *Journal Intern Med* 1997;242,497-503.
- 64- McInnes, GT, Helenglass, G, et al. The performance of clinics for outpatient control of anticoagulation. *J R Coll Physicians Lond* 1987;21,42-45.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3126

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Les accidents hémorragiques aux AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation en France. La prise en charge de ces accidents hémorragiques a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique en Avril 2008. Nous proposons une étude rétrospective évaluant les caractéristiques de 65 patients ayant présenté un accident hémorragique nécessitant une hospitalisation au CHU de Limoges dans les services de Médecine Interne A, la Polyclinique, les Urgences et la Réanimation Polyvalente, de Janvier 2003 à Décembre 2008.

Notre étude a retrouvé 47 accidents hémorragiques graves et 19 accidents hémorragiques non graves. Les facteurs de risque d'accidents hémorragiques graves mis en évidence sont l'âge ($p=0,02$) et le surdosage ($p=0,03$). 49% des accidents hémorragiques graves sont des hémorragies intracérébrales. 47,7% des patients de cette étude sont décédés, 81% d'entre eux ont présenté un accident hémorragique grave. Dans les décès par accident grave, 48,4% ont lieu au cours de l'hospitalisation. Les facteurs de risque de ces décès par accident grave sont l'âge ($p=0,01$), l'indication du traitement pour AC/FA ($p=0,01$), et le surdosage ($p=0,02$). Cette étude met en évidence la gravité des accidents hémorragiques graves dont le pronostic est fatal dans 53% des cas.

Les recommandations de l'HAS, le dosage de la thrombomoduline et la création de cliniques des anticoagulants permettront peut-être la diminution du nombre d'accidents hémorragiques aux AVK.

HAEMORRHAGE WITH AVK.

Haemorrhage with AVK are the major iatrogenic injuries leading to hospital in France. French practical guidelines for the management of oral vitamine K antagonists-associated haemorrhage have been published by HAS in april 2008. We offer a retrospective study evaluating characteristics of 65 patients with oral VKA who were admitted for haemorrhage in our university hospital of Limoges in Emergency department, Internal Medicine department, Post-emergency unit and Intensive care unit, from January 2003 to December 2008.

We found 47 patients with serious haemorrhage and 19 patients with non-serious haemorrhage. Risk factors for severe haemorrhage were age ($p=0,02$) and overdose ($p=0,03$). Fourty nine % of serious haemorrhage are intracerebral hemorrhage. Fourty-eight % of patients died and 81% of them had serious bleeding. In serious haemorrhage dead patients, 48,4% of them occured during hospitalization. Risk factors for mortality in serious haemorrhage patients were age ($p=0,01$), patients treated for atrial fibrillation ($p=0,01$), and overdose ($p=0,02$). This study highlights the gravity of serious haemorrhage with lethal outcome in 53% of cases.

Guidelines from HAS, thrombomodulin concentration and creation of clinical anticoagulants will be fewer oral vitamine K antagonists-associated haemorrhage.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Accidents hémorragiques, AVK, CCP, Vitamine K

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

2, rue de Docteur Marcland, 87025 LIMOGES CEDEX

Les accidents hémorragiques aux AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes entraînant une hospitalisation en France. La prise en charge de ces accidents hémorragiques a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique en Avril 2008. Nous proposons une étude rétrospective évaluant les caractéristiques de 65 patients ayant présenté un accident hémorragique nécessitant une hospitalisation au CHU de Limoges dans les services de Médecine Interne A, la Polyclinique, les Urgences et la Réanimation Polyvalente, de Janvier 2003 à Décembre 2008.

Notre étude a retrouvé 47 accidents hémorragiques graves et 19 accidents hémorragiques non graves. Les facteurs de risque d'accidents hémorragiques graves mis en évidence sont l'âge ($p=0,02$) et le surdosage ($p=0,03$). 49% des accidents hémorragiques graves sont des hémorragies intracérébrales. 47,7% des patients de cette étude sont décédés, 81% d'entre eux ont présenté un accident hémorragique grave. Dans les décès par accident grave, 48,4% ont lieu au cours de l'hospitalisation. Les facteurs de risque de ces décès par accident grave sont l'âge ($p=0,01$), l'indication du traitement pour AC/FA ($p=0,01$), et le surdosage ($p=0,02$). Cette étude met en évidence la gravité des accidents hémorragiques graves dont le pronostic est fatal dans 53% des cas.

Les recommandations de l'HAS, le dosage de la thrombomoduline et la création de cliniques des anticoagulants permettront peut-être la diminution du nombre d'accidents hémorragiques aux AVK.

HAEMORRHAGE WITH AVK.

Haemorrhage with AVK are the major iatrogenic injuries leading to hospital in France. French practical guidelines for the management of oral vitamine K antagonists-associated haemorrhage have been published by HAS in april 2008. We offer a retrospective study evaluating characteristics of 65 patients with oral VKA who were admitted for haemorrhage in our university hospital of Limoges in Emergency department, Internal Medicine department, Post-emergency unit and Intensive care unit, from January 2003 to December 2008.

We found 47 patients with serious haemorrhage and 19 patients with non-serious haemorrhage. Risk factors for severe haemorrhage were age ($p=0,02$) and overdose ($p=0,03$). Fourty nine % of serious haemorrhage are intracerebral hemorrhage. Fourty-eight % of patients died and 81% of them had serious bleeding. In serious haemorrhage dead patients, 48,4% of them occured during hospitalization. Risk factors for mortality in serious haemorrhage patients were age ($p=0,01$), patients treated for atrial fibrillation ($p=0,01$), and overdose ($p=0,02$). This study highlights the gravity of serious haemorrhage with lethal outcome in 53% of cases.

Guidelines from HAS, thrombomodulin concentration and creation of clinical anticoagulants will be fewer oral vitamine K antagonists-associated haemorrhage.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Accidents hémorragiques, AVK, CCP, Vitamine K

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

2, rue de Docteur Marcland, 87025 LIMOGES CEDEX