

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2010

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Discipline : Médecine Générale

Par

LECLERC Maxence

Né le 27 mars 1982 à Tours (37)

Présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 2010 à Tours (37)

TITRE

Etude observationnelle et descriptive des complications hémorragiques graves de patients sous traitement AVK, admis et pris en charge au sein des structures d'urgence du Centre Hospitalier de Châteauroux de mai 2009 à mai 2010.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur GRUEL Yves
Membres du jury : Monsieur le Professeur DEQUIN Pierre-François
Monsieur le Professeur LAFFON Marc
Monsieur le Docteur Roy Xavier
Monsieur le Docteur SOULAT Louis

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur L. POURCELOT
Professeur J.C. ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - J.M. GRECO - B. GRENIER - P. JOBARD – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER
G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET – Mlle C. MERCIER - J. MOLINE – Cl. MORAINÉ
H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BESNIER Jean-Marc	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	CHOUTET Patrick	Maladies infectieuses - Maladies tropicales
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Frank	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	JAN Michel	Neurochirurgie
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LEMARIE Etienne	Pneumologie

	LESCANNE Emmanuel	O.R.L.
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
Mme	MAURAGE Chantal	Pédiatrie
MM.	METMAN Etienne-Henry	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
M.	HUAS Dominique	Médecine Générale

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBELLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mlle	BLECHET Claire	Anatomie et Cytologie pathologiques
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Haï	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GARRIGUE Marie-Ange	Biochimie et Biologie moléculaire
	GAUDY - GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	LECOMTE Thierry	Gastro-Entérologie ; Hépatologie
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL – ADDE Christine	Pédiatrie
M.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mmes	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
	GOMES-TEIXEIRA Zulmira	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	BEAUCHAMP Dominique	Orthophoniste
M.M.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier.

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mmes	ARSENE Sophie	Praticien Hospitalier
	SANTALLIER Martine	Orthoptiste.

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

REMERCIEMENTS PROFESSIONNELS

A Monsieur le Professeur Yves GRUEL
Professeur d'hématologie et transfusion au CHRU de Tours

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ce jury.

A Monsieur le Professeur Pierre-François DEQUIN
Professeur de thérapeutique et médecine d'urgence au CHRU de Tours

Je vous remercie d'avoir bien voulu prendre le temps de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Marc LAFFON
Professeur d'anesthésiologie, réanimation chirurgicale et médecine d'urgence au CHRU de Tours

Je vous remercie de pouvoir vous compter parmi mes juges.

A Monsieur le Docteur Louis SOULAT
Docteur en médecine, chef de service des structures d'urgence du CH de Châteauroux

Je vous remercie pour m'avoir guidé pendant l'élaboration de cette thèse.
Soyez certain de ma motivation à venir travailler au sein de votre service.

A Monsieur le Docteur Xavier ROY
Docteur en médecine, praticien hospitalier urgentiste au CH de Châteauroux

Un grand merci pour m'avoir mis le pied à l'étrier au début de ce travail.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A ma future femme Julie, merci d'avoir su me motiver au moment où j'en avait le plus besoin. J'ai de la chance, tu es et resteras ma priorité.

A mes parents, merci de m'avoir permis de faire ces longues études. Je ne vous remercierai jamais assez pour cela. Soyez certain que j'aime ce que je fais.

A ma petite soeur, dont le pep's est contagieux. Oh well ! Reste comme tu es : exceptionnelle !

A mes grands parents, merci pour votre soutien inconditionnel.

A mon parrain, tu me manques.

A mes amis :

- de toujours : Julien
- pour ton aide au moment de l'internat et en informatique : Grégoire
- pour ces années d'étude passées côte à côte : Sébastien, et dire qu'on va travailler ensemble ... !

A mon/ma futur(e) filleul(e) il est prévu qu'on se voit début novembre 2010.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	Page 11
Introduction	Page 12
Matériels et méthodes	Page 18
1. Type et lieu de l'étude	
2. Inclusion des patients	
3. Données recueillies	
4. Analyse des données	
Résultats	Page 22
1. Analyse de la population	Page 22
1.1. Effectif total	
1.2. Sexe ratio	
1.3. Age	
1.4. Molécule AVK	
1.5. Indication du traitement AVK	
1.6. Ancienneté de prescription du traitement AVK	
1.7. Traitement associé aux AVK	
1.8. Antécédents et comorbidités	
1.9. Antécédent d'hospitalisation hémorragie sous traitement AVK	
1.10. Calcul du score HAS BLED	
1.11. Utilisation du carnet d'information et de suivi du traitement AVK	
2. Manifestations cliniques et données biologiques	Page 29
2.1. Catégorisation de l'hémorragie grave	
2.2. Localisation du saignement	
2.3. Circonstances particulières au moment de l'hémorragie	
2.4. INR à l'admission	
2.5. Taux d'hémoglobine à l'admission	
2.6. Compte des situations à facteur prédisposant identifiable	
3. Analyse des données relatives à la prise en charge	Page 33
3.1. Délai de prise en charge	
3.2. Produits prescrits	
3.2.1. PPSB et Vitamine K	
3.2.2. Culots globulaires	
3.2.3. PFC et Facteur VII activé	
3.2.4. En fonction de la localisation du saignement	
3.3. Contrôles secondaires de l'INR	

- 3.4. Orientation après la prise en charge en structure d'urgence
- 3.5. Durée de séjour
- 3.6. Mortalité
- 3.7. Reprise des AVK après hospitalisation

Discussion Page 40

- 1. Profil épidémiologique
- 2. Manifestations cliniques et données biologiques
- 3. Données relatives à la prise en charge

Perspectives Page 51

- 1. Formation médicale et paramédicale
- 2. Mise en place de la filière hémorragie sous AVK
 - 2.1. Au poste de l'Infirmier(e) d'Organisation de l'Accueil
 - 2.2. Au niveau de la régulation du SAMU centre 15
 - 2.3. Algorithme de prise en charge
- 3. Relation ville-hôpital
- 4. Evaluation secondaire des mesures mises en place

Conclusion Page 57

Bibliographie Page 59

Annexes Page 64

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CAC : Clinique des AntiCoagulants

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestations

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance

EPAHK : Etude Pronostic d'Antagonisation des Hémorragies sous avK

EPP : Evaluation des pratiques professionnelles

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus Du Myocarde

IOA : Infirmier Organisateur de l'Accueil

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

INR : International Normalized Ratio

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

PFC : Plasma Frais Congelé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

INTRODUCTION

L'anticoagulation orale est une thérapeutique indispensable en prévention des événements thrombotiques et emboliques, en cas de fibrillation auriculaire, de maladie thromboembolique veineuse et de prothèse valvulaire cardiaque.

Ces molécules sont largement prescrites. Entre 1996 et 2007 le nombre de boîtes délivrées a doublé. En 2002, le nombre de patients traités par AVK en France était estimé à 600 000 (1). En 2008, d'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles et en tenant compte des durées de traitement observées pour chaque type d'indication, on pouvait estimer à 900 000 le nombre de patients traités par AVK, soit plus de 1% de la population française (2). Ce chiffre est certainement inférieur à la réalité aujourd'hui. Une étude américaine suggère une multiplication par 2,5 du nombre de patients nécessitant un traitement anticoagulant au long cours, entre 2000 et 2050 (3). Les raisons sont principalement le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des maladies cardio-vasculaires (4).

Les antivitamines K, découverts dans les années 1920 et utilisés chez l'homme depuis les années 1950 (5), sont encore les seuls anticoagulants oraux couramment utilisés dans ces indications. Si leur efficacité dans la prévention des événements thrombotiques et emboliques a été prouvée dans de nombreuses études, leur index thérapeutique étroit nécessite une vigilance particulière, notamment sur le plan biologique, et les complications hémorragiques liées au traitement ne sont pas rares.

L'incidence des saignements majeurs est estimée à 7% et celle des saignements fatals à 1% (6). En France, la fréquence des hémorragies grave est de 1,2 à 5,6% par malade et par an (7).

On pourrait penser que le recul de 60 ans sur la manipulation de ces molécules ainsi que leur utilisation courante aurait rendu plus sûr leur prescription. Il en est autrement puisqu'il a été confirmé récemment qu'elles sont toujours au premier rang de molécules à potentiel iatrogène.

Depuis la conférence nationale de santé de 1996, la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse est devenue une priorité de santé publique.

Les études successives réalisées à la demande des pouvoirs publics ont constamment démontré que les traitements par AVK sont ceux qui occasionnent le plus d'effets iatrogènes (2).

Une première étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux), menée en 1997 par les CRPV met en évidence que les effets indésirables médicamenteux sont responsables d'environ 10% des hospitalisations un jour donné, soit environ 1 300 000 journées d'hospitalisation par an et que 31% d'entre elles sont dues à un traitement non conforme à l'AMM (8).

En 1998, une seconde étude précise que les effets indésirables représentent 3,19% des hospitalisations et ceux imputables au traitement par AVK sont au premier rang (9).

Les hémorragies sous AVK représentent environ 17 000 hospitalisations par an en France (1).

En 2004, l'étude ENEIS complète ces données, les événements indésirables graves liés aux soins sont pour un tiers liés aux anticoagulants, principalement de la classe des AVK et la moitié d'entre eux sont liés à des problèmes de pratique. L'autre moitié étant liée à des effets indésirables dans des conditions normales d'emploi (10).

Ce constat a motivé, dès 2001, l'édition par l'AFSSAPS de plusieurs campagnes d'information auprès des professionnels de santé.

Par la suite, l'agence a mené en 2003, une étude d'impact de cette initiative auprès des biologistes et des pharmaciens (11-12). Si cette étude a montré qu'un grand nombre de professionnels de santé a pu être sensibilisé, les résultats restent néanmoins insuffisants. En effet le rapport de l'étude EMIR de 2007 montre que les AVK sont toujours à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (0,45% contre 0,41% en 1998). Ce qui représente 12,3% des hospitalisations pour effets indésirables contre 13% en 1998 (13).

A la lumière de ces nouvelles études des recommandations actualisées de bon usage et de bonne pratique ont été éditées conjointement par l'AFSSAPS et la HAS. Elles visent à couvrir l'ensemble des difficultés liées au traitement par AVK.

Déjà en 2005, dans « Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé », un paragraphe est dédié aux antivitamines K, leur spécificité de prescription et de suivi chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

En 2008, la HAS édite les recommandations de bonne pratique clinique pour la «Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier » (Annexe 1) qui visent à diminuer la morbi-mortalité liée aux situations à haut risque hémorragique ou aux complications hémorragiques avérées. Elles codifient précisément l'identification des situations et la conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatiques, d'hémorragies spontanées ou traumatiques et de chirurgie ou d'acte invasif.

Récemment, en avril 2009, l'AFSSAPS a édité une «Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K». Cette mise au point rassemble les informations concernant les indications et leur durée respective, l'instauration du traitement, la surveillance et les interactions médicamenteuses ainsi que des conseils pour l'information et l'éducation du patient (14).

L'éducation et l'information du patient viennent s'ajouter à l'ensemble des mesures de prévention visant à améliorer la prise en charge des patients sous traitement AVK. Il s'agit notamment du carnet de suivi « Vous et votre traitement anticoagulant par AVK » disponible depuis 2004 (Annexe 2) et d'affiches d'information (Annexe 3) édités par l'AFSSAPS.

A l'image d'autres pays (Royaume-Uni, Etats-Unis notamment) des structures spécialisées, appelées Cliniques des AntiCoagulants (CAC), ont été mises en place dans certaines régions, à Toulouse, ces centres existent depuis 1998.

Motivée par des résultats encourageants montrant une diminution par 4 des risques hémorragiques pour les patients ayant un suivi individualisé (15), une étude prospective portant sur plus de 1 000 patients traités, l'étude «COMPARE», a été menée conjointement avec l'AFSSAPS et visait à mesurer l'efficacité clinique de ces centres d'éducation thérapeutique versus le réseau de suivi conventionnel (13). Dans cette étude, le risque de survenue de complications majeures combinées (hémorragiques et thrombotiques) ne semble pas réduit dans le groupe suivi dans les CAC par rapport au suivi conventionnel (6,8% CAC VS 8,8% p=0,41), bien que la mortalité globale (critère secondaire) soit significativement moins importante dans le groupe CAC (3,2% CAC vs 6,8% p=0,011). Ces résultats viennent tempérer ce que semblait indiquer d'autres études qui évaluaient surtout le critère biologique de stabilité du traitement qu'est le temps passé en zone d'INR thérapeutique (15).

Un autre moyen d'améliorer l'observance, d'impliquer et de sensibiliser le patient est en cours d'évaluation en France, il s'agit de l'automesure de l'INR. Les dispositifs médicaux d'automesure de l'INR (Coaguchek XS® de Roche et INRatio2® de HemoSense, 1136 euros chacun) analogues un peu plus volumineux de ceux utilisés pour la mesure de la glycémie capillaire, ont prouvé leur fiabilité en terme de reproductibilité et de concordance avec les tests réalisés en laboratoire. Ils sont utilisés depuis plusieurs années en pédiatrie et ont reçu un avis favorable pour leur remboursement chez l'adulte de la part de la CEPP en octobre 2008 (16). Une méta-analyse anglaise, publiée en 2007, a montré que si la mortalité globale et les événements thromboemboliques sont significativement plus faibles dans le groupe automesure par rapport au groupe suivi conventionnel, le résultat est différent à propos des événements hémorragiques graves où aucune différence significative n'a pu être mise en évidence (17).

Voici le dilemme auquel nous sommes encore confrontés aujourd'hui après plus de 40 ans d'utilisation des AVK :

- molécules indispensables, largement utilisées, notamment chez le patient âgé, et appelées à l'être d'avantage ;
- fenêtre thérapeutique étroite ;

- nombreuses interactions médicamenteuses ;
- complications souvent graves et engageant le pronostic vital ;
- absence d'alternative thérapeutique acceptable ou suffisamment étudiée pour être utilisée à grande échelle. Les héparines nécessitent d'être administrées par voie parentérale. Quant aux molécules per os, le Dabigatran et le Rivaroxaban sont encore au stade expérimental ou utilisés dans des indications restreintes.

L'anticoagulant idéal n'existe pas encore. Ce dernier serait :

- oral ;
- effet anticoagulant prévisible en fonction de la dose administrée ;
- sans nécessité de dosage d'efficacité mais celui-ci serait possible ;
- peu d'effet secondaire ,
- sécuritaire : fenêtre thérapeutique large, action rapide et brève, peu d'interaction alimentaire et médicamenteuse, réversible par un antidote dépourvu d'effet secondaire.

Aujourd'hui ce constat ne donne pas d'autre alternative que l'amélioration de la qualité de prise en charge des patients nécessitant un tel traitement.

Cette problématique est globale, il s'agit premièrement de poser des indications ayant prouvé que la balance bénéfico-risque est favorable au traitement, afin de ne pas exposer inutilement les patients à un traitement dont les risques sont avérés. Si ces indications sont bien codifiées, la durée de ce traitement est une notion primordiale parfois mal appréhendée en pratique.

Deuxièmement, l'adaptation initiale et continue de la posologie, le suivi régulier, l'information et la formation des patients doivent permettre d'éviter un grand nombre de complications, notamment hémorragiques. Des mesures préventives à l'échelle nationale tentent d'améliorer ce point (14). A l'avenir, la pharmacogénétique, avec l'étude individuelle du polymorphisme du cytochrome P450 2C9, sera probablement une aide à la prédiction de la relation dose-effet, notamment lors de l'initiation du traitement (18).

Enfin, la prise en charge des effets adverses doit être optimale. Ces complications, hémorragiques principalement, ne pourront pas disparaître totalement, quelle que soit la qualité de la prévention. Les récentes études concernant les CAC ou l'automesure de l'INR en témoignent. De nombreuses recommandations issues d'études dans le monde entier ont récemment permis d'établir un «Gold standard» dans la prise en charge des hémorragies graves sous AVK (19-22), permettant ainsi d'améliorer et d'accélérer les conditions pratiques de la réversion.

Notre étude a porté sur une population de patients, admis au sein des structures d'urgence du CH de Châteauroux, pour hémorragie grave sous traitement AVK, selon la définition des recommandations de la HAS de 2008. Dans un premier temps, nous avons analysé les caractéristiques démographiques et cliniques des patients. Puis, nous avons fait un état des lieux de la prise en charge de ces patients au sein des structures d'urgence de l'hôpital de Châteauroux. Le but étant de la comparer aux recommandations de la HAS de 2008 et d'établir des mesures visant à améliorer les pratiques au niveau local.

MATERIELS ET MÉTHODES

1. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude retrospective, monocentrique, non interventionnelle et descriptive, menée au sein des structures d'urgence du CH de Châteauroux de mai 2009 à mai 2010, en marge de l'étude nationale EPAHK (Etude Pronostic d'Antagonisation des Hémorragies sous avK) à laquelle le service des urgences du CH de Châteauroux a participé en tant que centre investigateur (Annexe 4).

L'ensemble du personnel des structures d'urgence avait connaissance de l'étude. Aucune formation particulière n'a été organisée. Aucun support informatif visant à rappeler les recommandations de 2008 sur la prise en charge des hémorragies graves sous AVK n'a été édité.

L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques puis la prise en charge des patients, sous traitement AVK et présentant une complication hémorragique grave. La gravité est définie à partir des critères retenus par la HAS (Annexe 1). La prise en charge est analysée à la lumière de cette même recommandation.

2. Inclusion des patients

Les critères d'inclusion recouvrent ceux de l'étude EPAHK, à savoir :

- Age de plus de 18 ans
- Traité par AVK
- Accueilli au SAU
- Présentant une hémorragie grave répondant à l'un ou plusieurs des critères suivants :

- ✓ hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels,
- ✓ instabilité hémodynamique, (PAS<90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM<65mmHg),
- ✓ signes de choc, (lactates >2.5mmol/L, marbrures)
- ✓ nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie,
- ✓ nécessité d'une transfusion,
- ✓ localisation menaçant le pronostic vital:
 - hémorragie intra-crânienne et intra spinale,
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
 - hémorragie digestive aiguë

Les patients étaient inclus via la régulation du SAMU 36. Tout patient admis au service des urgences pour un motif évoquant un saignement, un état de choc ou une anémie nécessitant transfusion était listé. Après vérification rapide de la présence d'un traitement habituel par AVK, l'inclusion du patient était validée selon les critères précédemment cités et l'autorisation écrite du patient ou de sa famille était demandée. Il est à noter qu'aucun refus n'a été enregistré.

3. Données recueillies :

Les données ont été recueillies pour partie dans les formulaires de recueil de l'étude EPAHK, complétées par des informations issues du dossier médical d'hospitalisation de chaque patient. Enfin la réponse à la question «Disposez-vous d'un carnet de suivi de votre traitement antivitamine k ?» a été recueillie par téléphone.

Données recueillies dans les formulaires de l'étude EPAHK :

- Age, sexe,
- Indication du traitement, ancienneté, molécule,
- Antécédent de saignement sous AVK ayant entraîné une hospitalisation,
- Antiagrégant plaquettaire associé, type d'antiagrégant,
- Caractérisation de l'hémorragie,
- Etiologie de l'hémorragie,
- INR et taux d'hémoglobine à l'arrivée au service des urgences,
- Prise en charge (horaire d'arrivée, horaire du diagnostic, traitement reçu, suivi de l'INR après traitement, orientation après passage aux urgences, durée de séjour).
- Arrêt ou maintien du traitement AVK après hospitalisation.

Données recueillies a posteriori dans les dossiers et par téléphone :

- Traitement habituel du patient : molécules déconseillées ou nécessitant des précautions d'emploi,
- Antécédents, comorbidités (insuffisance rénale, exogénose, diabète, trouble des fonctions supérieures, accident vasculaire cérébral, néoplasie évolutive),
- Circonstances particulières au moment de l'hémorragie (traumatisme, relais héparine-AVK, pathologie infectieuse, chirurgie récente),
- Utilisation du carnet de suivi personnel édité par l'AFSSAPS.

4. Analyse des données :

La saisie des données, les calculs statistiques ainsi que les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Numbers®.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, médiane et les valeurs extrêmes.

Les variables descriptives ont été converties en effectif et décrites par leur pourcentage de la population étudiée.

Résultats

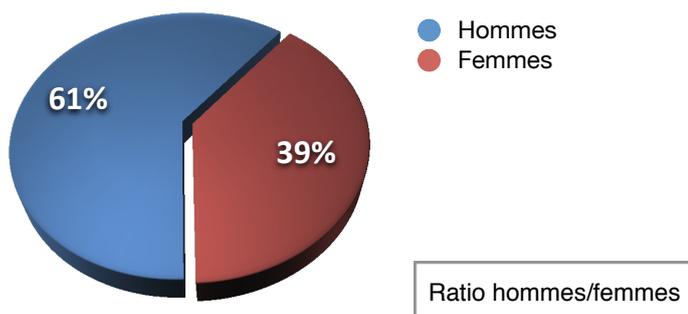
1. Analyse de la population

1.1. Effectif total

Du 1er mai 2009 au 30 avril 2010, 62 patients sous traitement par AVK ont été admis au sein des structures d'urgence du CH de Châteauroux pour hémorragie grave.

1.2. Ratio hommes/femmes

Dans cette population il existe une prédominance masculine avec 38 hommes (61%) et 24 femmes (39%)

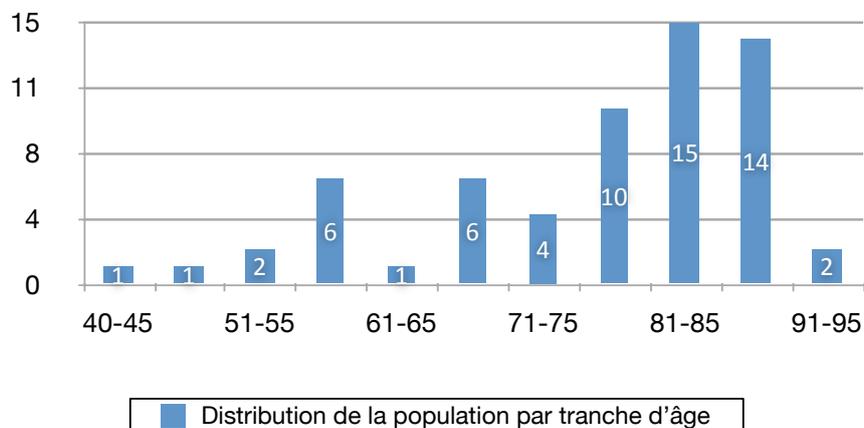


1.3.Age

L'âge moyen est de 76 ans.

La médiane est de 80,5 ans et les extrêmes de 40 à 95 ans.

Les plus de 65 ans représentent 67 % de l'effectif total et les plus de 75 ans, 54 %.

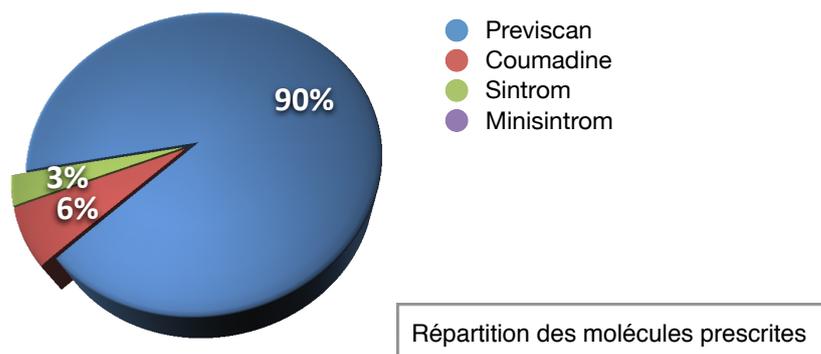


1.4. Molécule AVK

Il existe actuellement en France 3 molécules et 5 dosages d'AVK commercialisés :

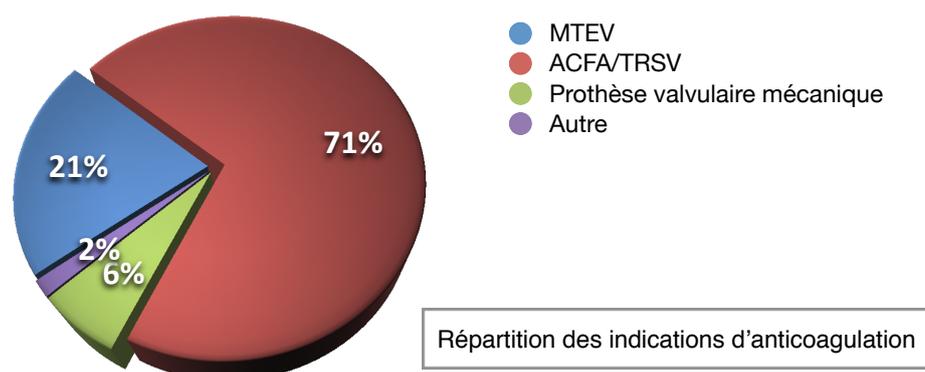
- Acenocoumarol = Sintrom® 4 mg et Minisintrom® 1 mg
- Warfarine = Coumadine® 2 et 5 mg
- Fluindione = Previscan® 20 mg

Une particularité française est une large diffusion de la fluindione alors que la majorité des études sur les AVK sont construites autour de la warfarine. Notre échantillon n'échappe pas à cette constatation puisque 90 % des patients de l'étude étaient traités par la fluindione.



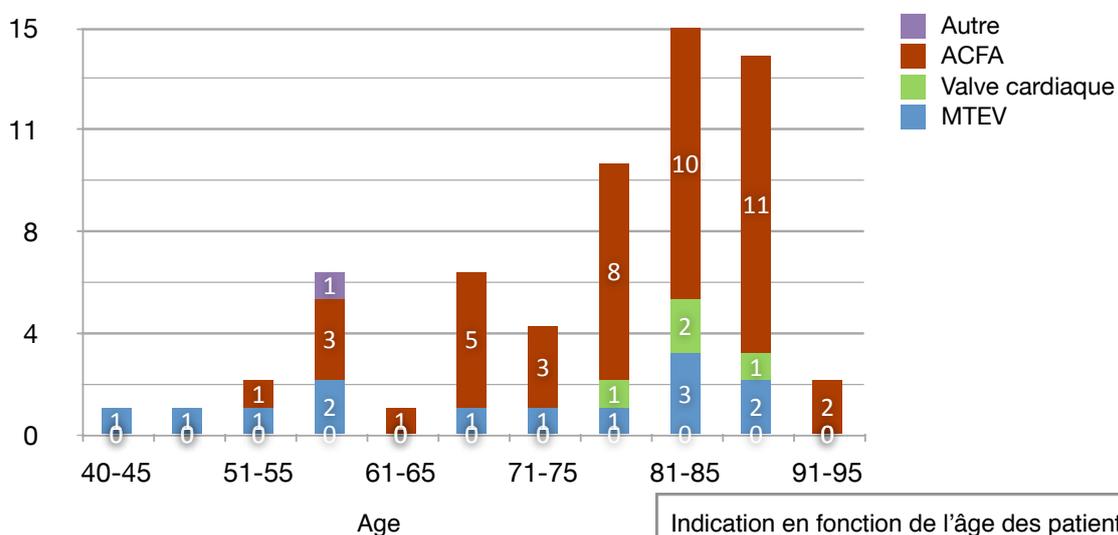
1.5. Indication du traitement AVK

Les troubles du rythme supraventriculaire, dont l'ACFA, représentent la première indication du traitement par AVK avec 71 % des cas, suivi des maladies thrombo-emboliques veineuses avec 21 % puis viennent les cas de valve cardiaque mécanique pour 6,4 %. Enfin, 1 cas (1,6 %) classé «Autre» correspondait à un infarctus du myocarde compliqué.



Si on observe les indications en fonction de l'âge on remarque que le maximum de prévalence de l'ACFA correspond à la fourchette 85-90 ans.

Les patients entre 76 et 90 ans ayant pour indication de traitement AVK une ACFA représentent 47 % de l'échantillon étudié soit n=29 patients.

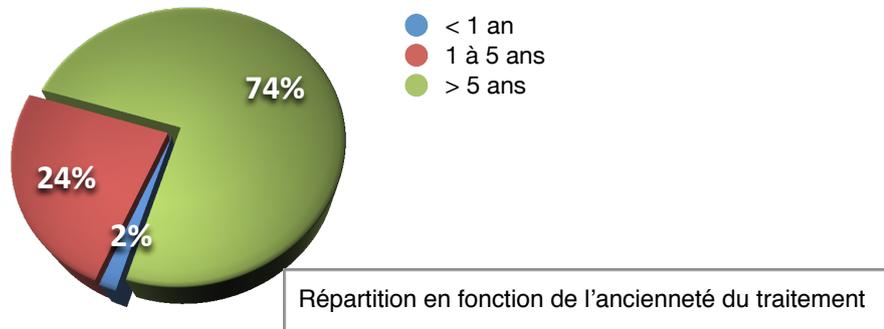


1.6. Ancienneté de prescription du traitement AVK

Les fourchettes retenues correspondent à celles retenues pour l'étude EPAHK.

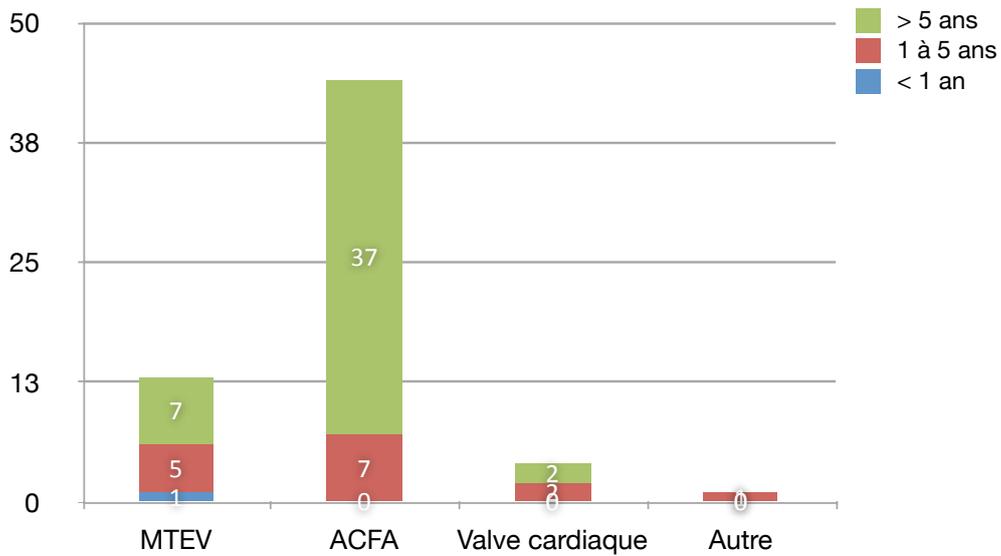
Près de trois quarts des patients étaient traités depuis plus de 5 ans.

Un seul patient était traité depuis moins de 1 an.



Si on analyse l'ancienneté de prescription en fonction de l'indication on remarque que :

- 84 % des patients traités pour une ACFA le sont depuis plus de 5 ans
- 54 % des patients traités pour une MTEV le sont depuis plus de 5 ans

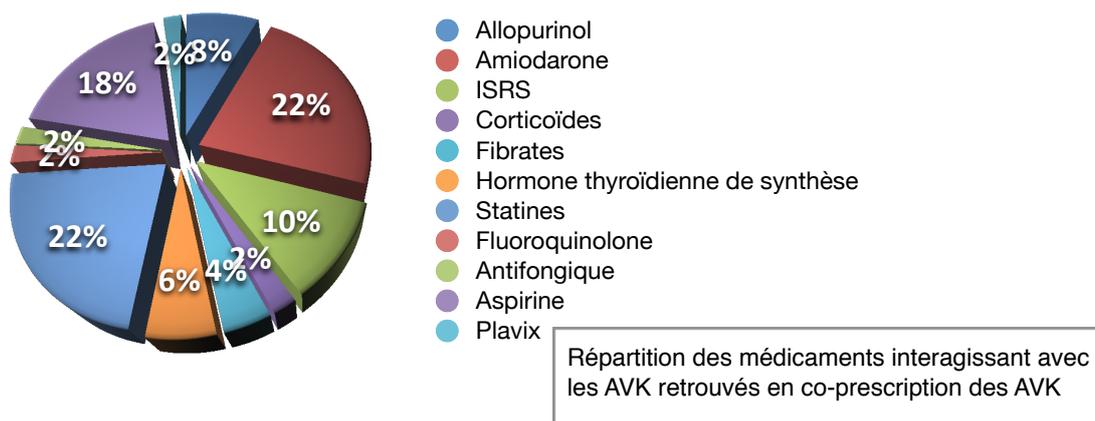
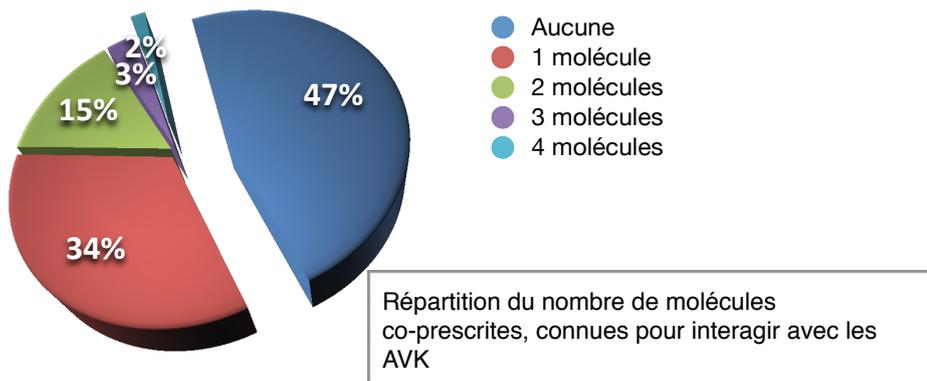


1.7. Traitement associé aux AVK

Des antiagrégants plaquettaires sont associés au traitement par AVK dans 14,5 % des cas soit n=9 patients. L'aspirine seule est prescrite dans 8 cas et l'association aspirine et clopidogrel est retrouvée dans un dossier soit respectivement 12,9 % et 1,6%.

Si on relève, dans les traitements en cours tous les traitements nécessitant des précautions d'emploi avec les AVK, comme décrit dans le chapitre « Interaction » du dictionnaire Vidal 2010 on observe que :

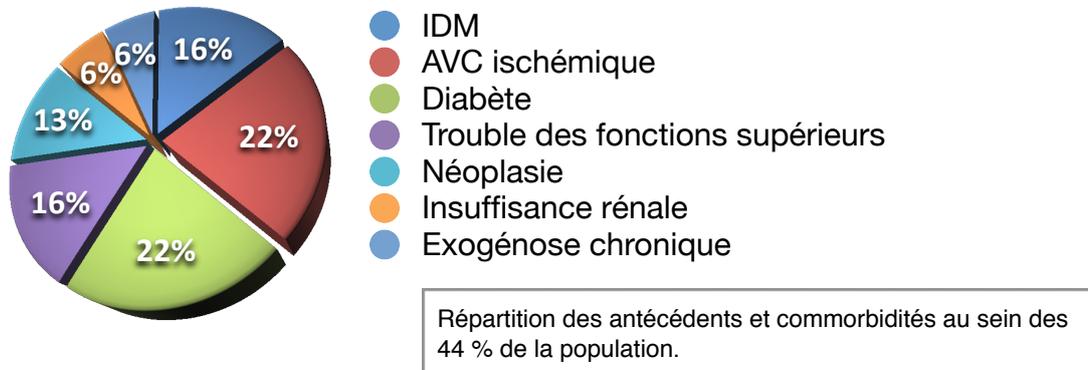
- 53,2 % des ordonnances (soit n=33) comportent au moins 1 traitement décrit comme interagissant avec les AVK
- Ces 33 patients ont jusqu'à 4 médicaments, simultanément prescrits, connus pour avoir une telle interaction.
- Les molécules les plus souvent retrouvées sont l'amiodarone (n=11), les statines (n=11), l'aspirine aux doses de 75 et 160mg/j (n=9), les ISRS (n=5)



1.8. Antécédents et commorbidités

Des antécédents et commorbidités sont retrouvés chez 27 patients (44 %), on en retrouve deux chez 5 patients soit 8 % de l'échantillon.

Les antécédents et commorbidités se répartissent comme suit :



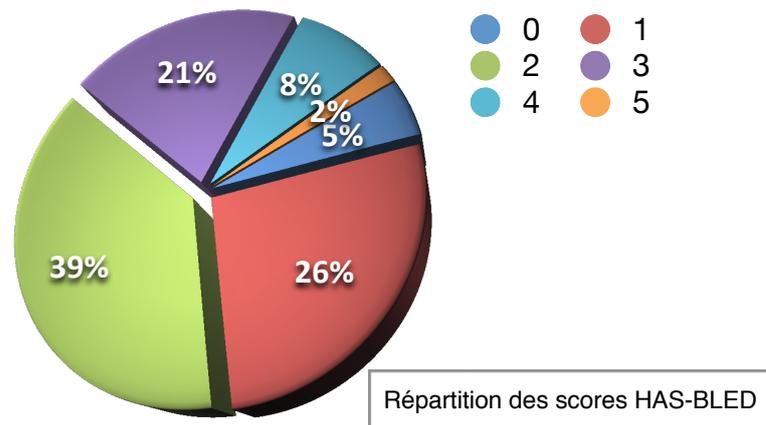
1.9. Antécédent d'hospitalisation pour hémorragie sous traitement AVK

Un antécédent d'hospitalisation pour une complication hémorragique sous traitement antivitaminique K est retrouvé dans 6 % des cas soit n=4.

1.10. Calcul du score de risque hémorragique HAS BLED

Ce score de risque hémorragique a été décrit pour l'évaluation du risque d'hémorragie majeure, à un an, lors de la mise en place d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, dans le cadre d'une fibrillation atriale (23). Il fait suite à d'autres scores de risque hémorragique comme le BRI (Outpatient Bleeding Risk Index) dont les performances ont été remises en cause en 2007 (24). Un résultat supérieur ou égal à 3 indique un haut risque hémorragique et invite à prendre des précautions particulières. (Annexe 5)

Calculé pour l'ensemble de la population de l'étude, avant l'épisode hémorragique qui a entraîné leur inclusion, il se répartit comme suit :



31% des patients de l'étude avaient un score supérieur ou égal à 3.

1.11. Utilisation du carnet d'information et de suivi du traitement par AVK

On retrouve une utilisation du carnet de suivi du traitement dans 13,3 % des cas soit n=6 pour 45 dossiers renseignés.

2. Manifestations cliniques et données biologiques

2.1. Catégorisation de l'hémorragie grave

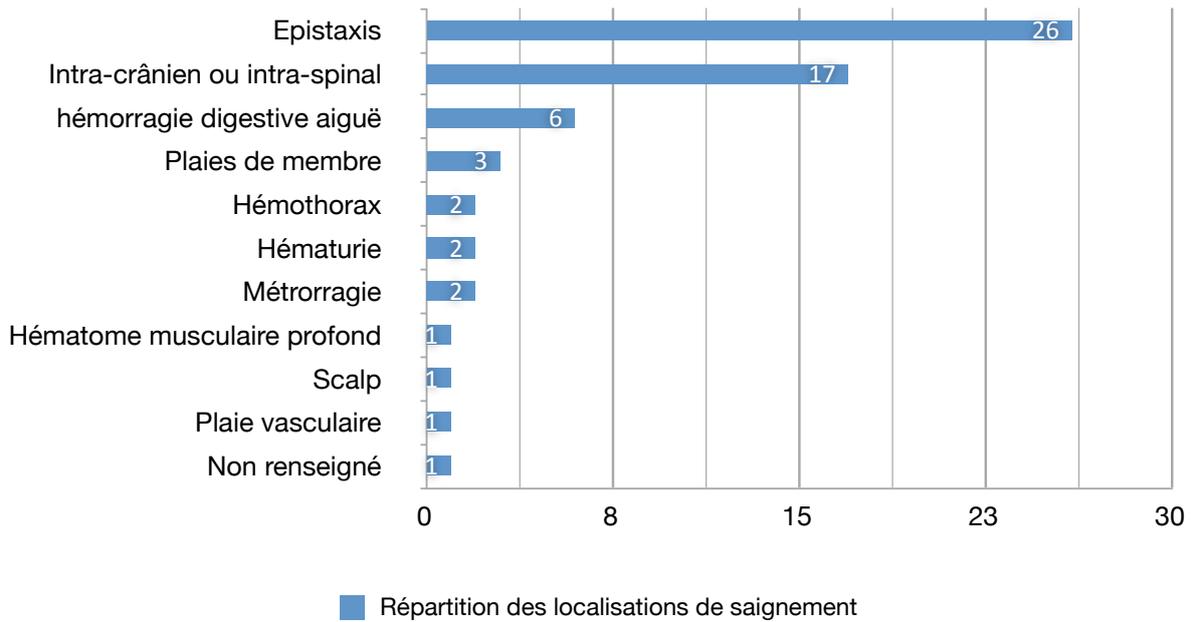
Un saignement extériorisé, non contrôlable par les moyens usuels, est retrouvé dans 55,2% des cas. L'hémorragie est de localisation menaçant le pronostic vital dans 33 % des cas.

Tableau récapitulatif :

Catégories d'hémorragie grave :		Effectif	%
Extériorisée non contrôlable par les moyens usuels		37	55,2 %
Instabilité hémodynamique		0	0,0 %
Geste hémostatique urgent		3	4,5 %
Nécessité d'une transfusion		5	7,5 %
Localisation menaçant le pronostic vital :	Intra-crânien ou intra-spinal	17	25,4 %
	Hémorragie intra-oculaire ou rétro-orbitaire	0	0,0 %
	Hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde	2	3,0 %
	Hématome musculaire profond et/ou syndrome des loges	1	1,5 %
	Hémorragie digestive aiguë	2	3,0 %
	Hémarthrose	0	0,0 %
Total		67	100,0 %

2.2. Localisation du saignement

Trois localisations de saignement recouvrent 80,6 % des cas, il s'agit de l'épistaxis, du saignement intracrânien et de l'hémorragie digestive.

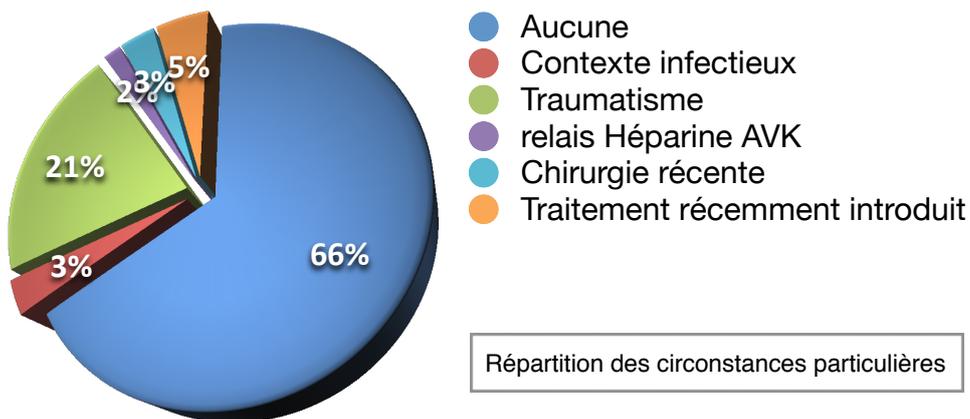


2.3. Circonstances particulières au moment de l'hémorragie

Dans cette série, 21 circonstances pouvant être identifiées comme particulières ont été répertoriées :

- 2 contextes infectieux,
- 13 traumatismes,
- 1 relais héparine-AVK,
- 2 chirurgies récentes,
- 3 traitements récemment introduits nécessitant des précautions d'emploi ou déconseillés avec les AVK.

Les traumatismes sont responsables de 8 des 17 hémorragies intracrâniennes (soit 47%) et de 1 hémothorax.



2.4. INR à l'admission

La moyenne des INR est calculée à 3,06.

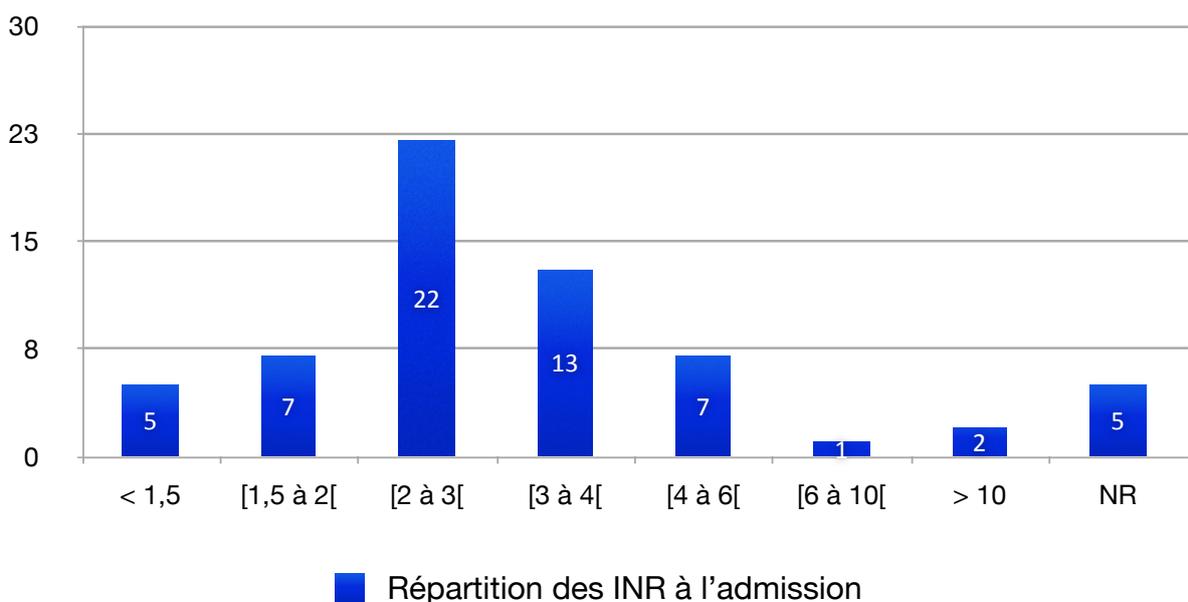
Les extrémités vont de 1 à >10, la médiane est calculée à 2,7.

Les INR en zone thérapeutique ou inférieurs à cette zone représentent 54,4% de l'effectif.

Les INR supérieurs ou égaux à 3 représentent 37,1% des cas (n=23).

Les INR à plus de 6 sont au nombre de 3 dont 2 supérieurs à 10, soit respectivement 3,2% et 4,8% de l'effectif total.

A noter que 5 INR n'ont pas été renseignés.



2.5. Taux d'hémoglobine à l'admission

Le taux d'hémoglobine moyen est de 132g/L.

Les extrémités vont de 61g/L à 177g/L et la médiane est calculée à 137g/L.

A noter que le taux d'hémoglobine à l'entrée au SAU n'a pas été renseignée dans 6 cas.



2.6. Compte des situations à facteur prédisposant identifiable à l'admission :

Si on considère comme facteurs prédisposant identifiables :

- les circonstances particulières au moment de l'hémorragie, précédemment cités
- le surdosage (INR > 3 ou 4,5 pour les cas de valves mécaniques)

Cette sous-population représente 58% (n=36) de l'effectif total.

3. Données relatives à la prise en charge

3.1. Délais de prise en charge

Le délai moyen de diagnostic était de 42 minutes.

Le délai le plus court de 0 minute et le plus long de 2 heures 34 minutes.

3.2. Produits prescrits

3.2.1. PPSB et Vitamine K

Le PPSB a été prescrit 7 fois dont 5 à des doses entre 20 et 30UI/kg. Les 2 autres prescriptions correspondent à des doses inférieures aux recommandations et au RCP du produit, en cas d'adaptation de la dose à l'INR connu préalablement

Soit 11,3% de patient ont reçu du PPSB et 71,4% des prescriptions de PPSB sont conformes aux recommandations de la HAS de 2008.

	Nombre	%	20-30UI/kg	%
PPSB	7	11,3	5	8,1
Total	62		(+ 2 doses inf)	

La vitamine K a été prescrite 14 fois dont 12 à la dose de 10mg. Les 2 autres prescriptions correspondent à des dosages inférieurs.

Soit 22,6% de patients ayant reçu de la vitamine K et 85,7% de prescriptions de vitamine K conformes aux recommandations de prise en charge des hémorragies graves sous AVK.

	Nombre	%	10 mg	%
Vitamine K	14	22,6	12	19,4
Total	62		(+ 2 doses inf)	

L'association PPSB et Vitamine K est retrouvée dans 5 cas (8,1% de l'effectif total).

- 3 cas de PPSB à la dose de 20-30UI/Kg et de vitamine K à la dose de 10mg (4,8% de l'effectif total). Il s'agit de deux cas d'épistaxis et d'un cas d'hémorragie intracrânienne.

- 2 cas correspondent à des doses de PPSB inférieures aux recommandations.

Le PPSB a été prescrit sans vitamine K à 2 reprises.

Lorsque le PPSB est prescrit :

- il est associé à la vitamine K dans 71,4% des cas.

- il l'est à la dose recommandée et associé à la vitamine K dans 42,9% des cas.

	Nombre	% eff total	% de CCP prescrit
PPSB 20-30UI/kg + VK 10mg	3	4,8	42,9
PPSB dose <20UI/kg + VK 10mg	2		28,6
VK 10mg sans CCP	7		
VK<10mg sans CCP	2		
PPSB sans VK	2		28,6
Effectif Total	62		100,0

3.2.2. Culots globulaires

Six patients ont nécessité une transfusion soit 9,7% de l'effectif total.

3.2.3. PFC et Facteur VII activé

Aucune prescription de PFC ou de Facteur VII activé n'a été recensée.

3.2.4. En fonction de la localisation du saignement

La localisation intracrânienne du saignement concentre 71% des prescriptions de PPSB et 29% pour les épistaxis. Aucune autre localisation de saignement n'a bénéficié de la prescription de PPSB.

	Nombre	PPSB prescrit	%	Vit K + PPSB	%
Intra-crânien ou intra-spinal	17	5	71	3	60
Hémothorax	2	0		0	
Hémopéritoine ou retro-péritoine	0	0		0	
Hémopéricarde	0	0		0	
Hématome musculaire profond et/ou syndrome des loges	1	0		0	
hémorragie digestive aiguë	6	0		0	
Epistaxis	26	2	29	2	40,0
Hématurie	2	0		0	
Scalp	1	0		0	
Plaie vasculaire	1	0		0	
Autre	6	0		0	
Total	62	7	100	5	100

3.3. Contrôles secondaires de l'INR

Aucun contrôle d'INR 30 minutes après l'injection de PPSB n'a été retrouvé.

Un contrôle 6 heures après l'injection de PPSB a été retrouvé dans 2 cas (28,6% des prescriptions de PPSB).

Aucune dose complémentaire de PPSB n'a été administrée.

3.4. Orientation après prise en charge en structure d'urgence

Le taux d'hospitalisation est de 79%.

Les deux tiers ont eu lieu en service de médecine, 10% en soins intensifs et 3% en chirurgie.

On note un taux de décès aux urgences de 3% (n=2) correspondant à deux cas d'hémorragie intracrânienne.

Il en résulte que 18% (n=11) des patients admis avec les critères d'hémorragie grave sous traitement AVK sont rentrés à domicile après leur passage aux urgences. Il s'agissait pour 5 d'entre eux d'une épistaxis, 4 plaies ayant nécessité un geste hémostatique, une hématurie et une hémorragie intracrânienne.

	Nombre	%
Médecine	41	66
Chirurgie	2	3
Soins intensifs	6	10
Domicile	11	18
Décès	2	3
Total	62	100
Hospitalisation	49	79

3.5. Durées de séjour

La durée moyenne de séjour toute orientation confondue est de 9,3 jours avec une médiane calculée à 5 jours. La durée minimale de séjour est de 2 jours et la maximale de 70 jours.

La durée de séjour en fonction des orientations se décline comme suit :

Durées en Jours	Moyenne	Médiane	Mini	Maxi
Séjour tout orientation confondue	9,3	5	2	70
En Médecine	8,1	4	2	70
En Soins intensifs	16,7	17	4	30
En chirurgie	10,5	10,5	5	16

3.6. Mortalité

A l'issue de l'hospitalisation le taux de mortalité dans la population étudiée est de 16,1% (n=10). Deux patients sont décédés au service des urgences et 8 dans les suites de l'hospitalisation.

	Nombre	%
Total décès	10	16,1
Aux urgences	2	3,2
Total patient	62	

3.7. Reprise des AVK après hospitalisation

Pour les deux tiers des patients le traitement par AVK n'a pas été reconduit à leur sortie d'hospitalisation.

	Nombre	%
Maintien	14	34
Arrêt	27	66
Nbr total de patient hospitalisé	41	100

La répartition en fonction des indications se fait comme suit :

Hospitalisés	MTEV	TRSV	Valve	Autre	Total
Maintien	4	9	1		14
Arrêt	5	19	2	1	27
Total	9	28	3	1	41

En analysant les indications du traitement AVK et le risque hémorragique, en sous groupe, dans le cadre des MTEV et de TRSV, nous avons cherché les motivations à arrêter les AVK.

Pour le groupe MTEV on remarque les anciennetés de traitement et le score de risque hémorragique suivant :

MTEV	Nombre
Traitement depuis plus de 5 ans	4
de 1 à 5 ans	4
moins de 1 an	1
Total	9
HAS-BLED \geq 3	6

Pour le groupe TRSV, nous avons cherché à vérifier l'indication de l'anticoagulation.

Jusque récemment, le score CHADS2 (cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled)) était calculé pour poser l'indication de l'anticoagulation dans la fibrillation auriculaire. Les recommandations de l'European Society of Cardiology de septembre 2010 ont retenu des modifications à ce score, en prenant en compte des items supplémentaires. Il s'agit dorénavant du score CHADS-VASC (congestive heart failure, hypertension, age \geq 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65–74, and sex category (female)) que les données disponibles dans notre étude nous ont permis de calculer (Annexe 6).

Les limites sont les mêmes que celles du score CHADS2. Un score CHADS-VASc à 1 fait discuter la mise en place d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire (avec une préférence pour le traitement anticoagulant), et un score supérieur ou égal à 2 pose l'indication d'un traitement anticoagulant. (25)

Afin de mettre en relief la balance bénéfico-risque du traitement anticoagulant nous avons parallèlement calculé le score de risque hémorragique HAS BLED, après l'épisode hémorragique ayant mené à l'inclusion du patient dans l'étude.

TRSV	Nombre
CHADS-VASc ≥ 2	25
HAS-BLED ≥ 3	21
Total	27

On remarque que pour 2 patients le score de CHADS-VASc est inférieur à 2.

Pour les patients dont le traitement a été arrêté et dont l'indication était une MTEV :

- 3 avaient un traitement depuis plus de 5 ans,
- 1 entre 1 et 5 ans
- 1 depuis moins de 1 an
- 3 avait une score HAS BLED ≥ 3
- 1 avait un score à 2
- 1 avait un score à 1

Pour les patients dont le traitement a été arrêté et dont l'indication était un ACFA :

- 1 avait un score CHADS-Vasc < 2
- 18 avaient un score CHADS-Vasc ≥ 2
- 3 avaient un score HAS BLED < 3
- 16 un score HAS BLED ≥ 3

DISCUSSION

1. Profil épidémiologique

L'effectif de 62 patients sur un an peut paraître faible. Néanmoins, sur 50 centres inscrits, le CH de Châteauroux est le quatrième centre d'inclusion de l'étude EPAHK, en terme de recrutement ; étude qui a servi de base au recueil de données de ce travail. De plus, une étude réalisée à Clermont-Ferrand en 2004 et s'intéressant au traitement par PPSB des accidents hémorragiques sous AVK, a inclu 25 patients sur une période de 6 mois (26). Une autre étude française, multicentrique (3 CHRU dont celui de Tours), comparant la prise en charge des hémorragies graves sous AVK, avant et après formation du personnel médical, a recruté respectivement 87 et 97 patients en 2003 et 2005 (27). Notre effectif de recueil paraît même légèrement supérieur à ce qui a été observé en France dans d'autres centres hospitaliers.

Le sexe ratio, dans notre étude, est en faveur des femmes, avec 39% contre 61% d'hommes. Cette donnée n'est pas retrouvée dans la plupart des études où ce dernier semble équilibré (L'étude EMIR réalisée en 2008 retrouve 53% de femmes dans la population étudié d'effets indésirables liés aux AVK (2)) ; le sexe n'est pas considéré comme facteur de risque d'hémorragie sous AVK. Il s'agit probablement d'un biais lié à la taille de l'échantillon.

L'âge moyen est légèrement supérieur aux données que l'on trouve dans l'argumentaire des recommandations professionnelles de la HAS, étude datant de 2002 (28). Le vieillissement de la population, marqué pour le département de l'Indre avec 29,2% de plus de 60 ans contre 21,5% au niveau national (29), et l'augmentation des indications de traitement antivitamine K avec l'âge en sont probablement la cause.

La molécule la plus prescrite est de loin la fluindione (Previscan®) avec 90% de l'effectif de notre étude. Ce résultat est communément retrouvé en France (30).

Il est néanmoins étonnant de constater que cette particularité française perdure bien que :

- la majorité des études internationales utilisent la warfarine (Coumadine®), qui est donc recommandée dans de nombreux pays et la seule disponible aux Etats-Unis.
- les dérivés de l'indanedione sont responsables de plus d'effets secondaires de type immuno-allergique,
- la demi-vie de la warfarine est plus longue que celle de la fluindione (35 à 45h VS 31h) et donc le traitement par Coumadine® permettrait de maintenir un INR plus stable dans le temps (31)
- le comprimé de Previscan® est le plus petit quadrisecable du marché et donc le moins aisé à manipuler, surtout pour les personnes âgées.

Toutefois, ce constat n'a été étayé par aucune étude permettant de considérer le type de molécule utilisé comme lié à un risque accru de complication (28).

Les indications sont fortement dominées par les troubles du rythme supraventriculaire. A cette pathologie correspond également la population la plus âgée. Ceci est expliqué par la prévalence de la fibrillation auriculaire qui augmente avec l'âge, pour atteindre 10% chez les plus de 80 ans (32). De plus, avec le vieillissement de la population, les patients présentant une ACFA sont traités plus longtemps. On retrouve cet état de fait dans notre étude où 84% des patients traités pour ACFA le sont depuis plus de 5 ans. On saisit ici la problématique liée aux AVK dans son indication principale, où la nécessité du traitement progresse parallèlement au risque de survenue de complication hémorragique notamment liée à l'âge.

Les MTEV représentent la deuxième indication des AVK. Au cours des années 2000, les indications d'anticoagulation pour ces pathologies ont été restreintes. En 2004, l'ACCP (American College of Chest Physicians) produit des recommandations concernant les

indications et les durées de traitements anticoagulants dans le cadre des MTEV (33). En 2005 les recommandations britanniques reprennent en grande partie celles de l'ACCP. Il est alors convenu que le traitement anticoagulant des thromboses veineuses proximales et des embolies pulmonaires, en cas de facteur déclenchant identifié et transitoire, est limité à 3 mois et à 6 mois ou plus en cas d'absence de facteur prédisposant identifié ou en cas de persistance du facteur favorisant (anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer) (34).

On peut dès lors s'interroger sur les résultats de notre étude où 54% des patients traités par AVK pour une MTEV le sont depuis plus de 5 ans. Il apparaît ici un probable excès de prescription. Malheureusement, notre étude ne précise pas le caractère temporaire ou persistant du facteur de risque impliqué dans la MTEV ni s'il a été identifié ni s'il s'agit de MTEV récidivante nécessitant un traitement plus prolongé. Dans ce cas, même si nous le supposons, du fait de l'arrêt de la majorité des traitements AVK à la suite de l'hospitalisation, nous ne pouvons pas conclure formellement à un excès de prescription dans cette indication et donc à une complication hémorragique évitable pour l'ensemble de ces patients.

La troisième indication courante des AVK est la prévention liée aux prothèses valvulaires mécaniques. Elle représente 6% dans notre étude. L'indication des AVK dans les cas de prothèses valvulaires mécaniques ne fait pas débat, seule l'intensité d'anticoagulation varie en fonction du type de valve et de sa position. Par ailleurs, les bioprothèses valvulaires quant à elles ne nécessitent pas d'anticoagulation prolongée au-delà de trois mois après l'implantation (sauf cas particulier d'antécédent cardioembolique ou de fibrillation auriculaire) (35).

Dans la population que nous avons étudiée aucune indication hors AMM, tels que l'AVC, l'IDM non compliqué ou l'AOMI n'a été retrouvée alors qu'une étude française de 2006 retrouve 15% d'indications discutables (36).

Dans notre étude, 53,2% des patients avaient au moins une molécule déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi, associée au traitement par AVK. Les données de l'enquête, réalisée par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamine K (Etude AVK 2003), retrouvent une association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi dans 69% des cas (37). L'étude EMIR, en 2007, mettait en cause une interaction médicamenteuse dans 30% des cas d'effets indésirables liés aux AVK (13).

Notre population d'hémorragies graves comporte donc une forte proportion de ces associations médicamenteuses.

Néanmoins, les molécules prescrites en association aux AVK sont principalement d'indication cardiovasculaire et parfois liées à la pathologie ayant amené à la prescription des AVK, l'ACFA essentiellement. Ces indications cardiovasculaires représentent 64% dans notre étude, il s'agit de l'amiodarone (22%), les statines (22%), l'aspirine (18%) et le clopidogrel (2%). Ces associations sont parfois inévitables et doivent, à l'instar de l'aspirine et du clopidogrel, dont l'effet cumulatif sur le risque hémorragique est bien connu (38), nécessiter une vigilance accrue lors de leur introduction ou de la modification de leur posologie.

Antécédents et comorbidités ont été retrouvés chez 27 patients soit 44% de la population de l'étude. Un antécédent d'hospitalisation pour hémorragie sous AVK chez 4 patients.

Certaines de ces pathologies peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique de la molécule AVK (exogénose chronique), sur le risque d'erreur de prise (trouble des fonctions supérieures) ou sont reconnues comme facteurs de risque indépendants (AVC ischémique, IDM, diabète, insuffisance rénale, âge > 65ans) (39) et servent au calcul du Outpatient Bleeding Risk Index développé en 1998 par Landefeld et Byeth (40). En 2007, les performances de ce score prédictif du risque hémorragique lors de l'introduction d'un traitement par warfarine ont été remises en cause par la publication d'une revue de littérature ne retrouvant aucun score prédictif, suffisamment performant pour être appliqué cliniquement (24). Récemment un score prédictif visant à évaluer le risque de saignement majeur, à un an, des patients sous anticoagulant oral pour fibrillation auriculaire, est apparu. Il s'agit du score HAS-BLED (Annexe 5), un score ≥ 3 indique un haut risque d'hémorragie majeure à un an et appelle à la vigilance lors de la mise en place du traitement si celui-ci s'avère indiqué. Ce score a été inclus aux recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology) de septembre 2010 concernant la prise en charge de la fibrillation auriculaire (41).

Disposant des données nécessaires dans notre étude nous avons calculé ce score pour les patients inclus et traités dans le cadre d'une fibrillation auriculaire. Pour près d'un tiers d'entre eux (31% ; n=13) ce score était supérieur ou égal à 3 avant la survenue de la complication hémorragique ayant motivée leur inclusion.

Le carnet d'information et de suivi des patients sous AVK est clairement sous utilisé. Seuls 13,3% (n=6) des patients inclus pour hémorragie grave sous AVK disposent de ce carnet. En 2003, l'enquête réalisée dans des pharmacies d'officine retrouve une proportion de patients disposant d'un carnet de suivi de 34,9%, ce qui était déjà considéré comme insuffisant (37). Une étude menée par la CESPARM et l'AFSSAPS retrouve l'utilisation d'un carnet sans précision du type de support dans 54% des cas (42).

Notre étude ne nous permet pas de savoir si les patients disposant d'un carnet présentent moins d'hémorragie grave. Néanmoins, dans le cadre de l'urgence, ce carnet et la carte nominative qui l'accompagne nous paraissent indispensables pour identifier rapidement les patients qui disposent de ce type de traitement et être plus vigilant en cas d'INR fluctuant, en sachant que le temps passé hors zone thérapeutique est corrélé à un plus fort risque de complications ; ce facteur de risque a été repris dans le score HAS-BLED précédemment cité.

2. Manifestations cliniques et données biologiques

Les saignements extériorisés, non contrôlables par les moyens usuels représentent plus de la moitié (55,2%) des manifestations cliniques recensées dans notre étude. Il s'agit principalement d'épistaxis (n=26) non contrôlés par pression bidigitale et ayant nécessité un méchage bilatéral antérieur.

L'analyse des dossiers des patients ayant présenté une épistaxis nous montre que le méchage seul a été suffisant dans la majorité des cas. Néanmoins, un patient est décédé de complications liées à l'épistaxis, et deux autres ont nécessité un traitement par Kaskadil® associé à la vitamine K afin que cesse l'hémorragie. S'il nous paraît abusif de traiter d'emblée tous les patients sous AVK ayant une épistaxis comme une hémorragie grave selon les recommandations de 2008 de la HAS, ces patients restent à risque d'aggravation rapide, devront être pris en charge prioritairement, surveillés étroitement, et plus longtemps que les patients ayant une épistaxis sans traitement par AVK. La même réflexion peut être appliquée aux plaies, étendues ou nécessitant une suture vasculaire (plaie artériolaire du scalp par exemple), où la simple suture ou ligature du vaisseau aux urgences, suivie d'un pansement compressif peut suffire pour maîtriser le saignement (5 cas dans notre étude).

La seconde cause de complication hémorragique retrouvée est le saignement intracrânien, complication des AVK la plus redoutée, elle représente 25% (n=17) de notre population. Il s'agit de la première cause recensée en 2004 par le CRPV d'Angers avec 34% de leur effectif (30).

Un traumatisme crânien est retrouvé dans 8 cas sur les 17 recensés soit moins de la moitié des cas. Les signes neurologiques focaux ou non chez un patient sous AVK doivent toujours faire évoquer un saignement intracrânien, avec ou sans traumatisme initial, et amener à la pratique des examens complémentaires nécessaires (scanner cérébral) dans les délais les plus brefs. Une étude de Rosand et al. retrouvait en 2004 une mortalité de 52% à trois mois pour les patients victimes d'hémorragie intracrânienne et sous traitement par warfarine, contre 25,8% dans la population générale (43) et une étude de Sjöblom et al. montrait, en 2001, que la dégradation neurologique la plus importante et le taux de mortalité est le plus élevé survient dans les 24 à 48 premières heures (44). La perte de temps est une perte de chance pour le patient sous AVK par rapport au patient sans anticoagulant dans le même contexte. De plus, il a été démontré que le traitement précoce, par PPSB et vitamine K, des hématomes intracérébraux limitait leur taille et donc leurs conséquences (45). Quant aux patients victimes de traumatisme crânien, ne présentant pas de signe neurologique focal et un score de Glasgow à 15, la vigilance est de mise, une surveillance de 24 heures et un scanner cérébral à H 4-6 du traumatisme est recommandé (28). Là où, pour un patient sans traitement anticoagulant, une surveillance suffit et un scanner cérébral n'est pas recommandé systématiquement. Son indication dans ce cas peu être évalué à l'aide du score MASTER.

L'hémorragie digestive constitue la troisième manifestation clinique soit 10% de notre effectif. Cette complication est la première dans la série de Viennet et al. en 2004 avec 29,5% (46) et la deuxième dans l'étude du CRPV d'Angers avec 23% (30). Il faut donc rester vigilant concernant cette complication parfois occulte, savoir l'évoquer et la rechercher en cas d'anémie ou d'instabilité hémodynamique. De plus, elle fait partie de celles pouvant nécessiter un geste hémostatique urgent.

Dans notre étude, 35% des patients ont un INR en zone thérapeutique, 19,4% sont sous dosés et 37,1% sont en surdosage. Le risque de saignement sous anticoagulant augmente avec un INR au-delà de 3 (47). Néanmoins nous remarquons ici que le surdosage n'est pas le seul facteur en cause dans la survenue de la complication hémorragique grave. Il peut être nécessaire de préciser qu'un INR en zone thérapeutique ne signifie pas que la coagulation du patient est normale. Cette vérité n'est pas si

évidente que cela dans la pratique. Le praticien est parfois faussement rassuré par un INR à 2,5 chez un patient sous AVK au long cours alors qu'il serait inquiet de constater un TP à 35% chez un patient cirrhotique. Pourtant à un INR à 2,5 correspond un TP à 35%. Il est plus évident dans ce sens de comprendre que sous AVK, même si l'INR est en zone thérapeutique, le traitement constitue un facteur de gravité lors d'un épisode hémorragique.

D'autres circonstances favorisent la survenue d'une complication hémorragique, comme le relais héparine-AVK ou une chirurgie récente, l'introduction récente de médicaments nécessitant des précautions d'emploi, une infection en cours ou un traumatisme. Dans notre étude nous avons relevé 34% (n=21) de ces situations pouvant être identifiées à l'arrivée au SAU, l'étude du CRPV d'Angers retrouvait 47% de causes identifiables d'hémorragie liées à un surdosage en AVK (30). Si on considère ces circonstances particulières et les INR hors zone thérapeutique, 42% des patients de l'étude ne présente pas de facteurs prédisposant identifiés à l'entrée parmi ceux que nous avons relevé. Notre recueil manque certainement d'informations concernant d'éventuels traitements récemment introduits. En effet l'étude du CRPV d'Angers retrouve un traitement récemment introduit dans 28,6% des cas où nous n'en trouvons que 5%.

3. Données relatives à la prise en charge

La prise en charge des hémorragies graves sous antivitamine K, au service des urgences-SAMU de Châteauroux, n'est conforme aux recommandations professionnelles de la HAS de 2008, en indication et prescription, que dans 4,8% des cas, 3 patients recevant une dose de CCP de 20 à 30UI/kg associée à la vitamine K à la dose de 10mg. La plupart des observations des pratiques décrivent une faible observance des recommandations d'experts. Une observation britannique de 2007 retrouvait 18,8% de prise en charge conformes aux recommandations (48). En France une étude comparant les prises en charge entre 2003 et 2005, avant et après information des praticiens, retrouvait respectivement 20 puis 54% d'observance (27). Une récente étude française (2009) évaluant la prise en charge des surdosages en AVK retrouvait une observance de 36% (49).

Dans notre étude, si le diagnostic d'hémorragie grave sous AVK est fait dans un délai moyen de 42 minutes, un grand nombre de patients n'a pas bénéficié du traitement

par PPSB et vitamine K recommandé. Il s'agit notamment de l'indication hémorragie intracrânienne, archétype de l'hémorragie grave sous AVK, où 1 seul patient sur les 17 admis dans ce contexte est traité, mais aussi dans l'indication hémorragie digestive, où aucun patient n'est traité.

Si on analyse la prescription du PPSB lorsqu'elle a lieu, on observe qu'elle est conforme en dose et associée à la vitamine K dans 42,9% des cas et en dose insuffisante dans 28,6% des cas. L'abstention d'utilisation du PPSB et son sous-dosage, lorsqu'il est utilisé, sont souvent retrouvés dans la littérature (1) et analysés comme une réticence à la prescription du CCP du fait d'une plus forte perception du risque thrombotique et d'une plus faible estimation du risque hémorragique (50).

Les freins à la prescription du PPSB sont d'une part historique, au début de sa commercialisation, lorsque ce dernier était utilisé pour le traitement des hémorragies chez des hémophiles B, des accidents thrombotiques ont pu être observés (51). Il s'agit d'une situation qui n'a plus lieu d'être ; le facteur IX isolé existe, qu'il soit recombinant ou humain (Benefix® de Baxter, Betafact® de LFB, Octafix® de Octapharma). De fortes doses étaient utilisées et les facteurs II, VII et X s'accumulaient chez ces patients qui n'en nécessitaient pas. De plus, à l'époque le produit était moins purifié, il persistait des traces de facteurs activés. A ce jour, aucune complication thrombotique clinique ou biologique (CIVD) n'a été décrite alors que des modalités de perfusion rapide du PPSB, en 3 minutes donc bien supérieures aux 4ml/min recommandés dans les RCP du produit, ont été évalués (52) et que de fortes doses (50UI/kg) administrées à des volontaires sains n'ont pas provoqué de thromboses (53).

D'autre part, le poids du risque ressenti est un frein important, le risque thrombotique à hémostasie normale est souvent surévalué par les praticiens. Pour les indications de FA il est de 5% par an, soit de 0,014% par jour passé à un INR proche de 1. Le risque de thrombose, dans ce cadre, est de 1% par an pour un INR entre 2 et 3. Pour les valves mécaniques, ce risque dépend du type de valve, de son emplacement et varie entre 12 et 23% par an soit entre 0,033% et 0,063% par jour. C'est pour les thromboses proximales et les embolies pulmonaires que ce risque est le plus élevé avec 30% à 50% par an.(54, 28). Ce risque de thrombose est plus élevé dans le premier mois post embolie pulmonaire ou thrombose proximale, entre 40 et 50% et chute à 10% après le troisième mois (28). Ainsi, la seule indication devant faire craindre une thrombose précoce après réversion, et nécessitant une reprise plus précoce de l'anticoagulation ou faisant discuter la pose d'un

filtre cave, est l'embolie pulmonaire ou la thrombose veineuse proximale, surtout dans les premiers mois de traitement.

Dans notre étude, le PPSB est prescrit sans vitamine K dans 28,6% des cas. Il est donc nécessaire d'insister sur l'association vitamine K-PPSB. En effet, du fait de la demie-vie la plus courte du facteur VII (6 heures), le PPSB nécessite un relais par la production hépatique des facteurs vitamine K dépendants et donc l'ajout de vitamine K. Cet ajout doit se faire lors de l'administration du PPSB car 6 heures sont nécessaires à la production hépatique des facteurs manquants. Ce faisant, la production hépatique peut prendre le relais du PPSB au bout de 6 heures.

Concernant le contrôle de l'INR après administration du PPSB. Celui-ci est préconisé 30 minutes après injection, afin de juger de l'efficacité du produit, et à 6 heures, afin de s'assurer de la prise de relais par la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants. Le but de ce contrôle est de compléter la dose de PPSB le cas échéant, si l'INR est supérieur à 1,5 ou 1,2 en cas d'hémorragie intracrânienne (28). Dans notre série, ce dosage n'est jamais fait à 30 minutes et seuls deux cas, soit 28,6% des prescriptions de PPSB, bénéficient d'un contrôle à 6 heures. Cette recommandation est donc mal appliquée dans notre étude, peut-être par méconnaissance de l'intérêt d'une telle surveillance. Des séries ayant étudié la mesure de l'INR après perfusion de PPSB retrouvent des valeurs inférieures à 1,5 et un arrêt du saignement dans la quasi totalité des cas (51, 55, 56). Néanmoins la petite taille de ces séries (18, 20 et 42 respectivement) et les conséquences en cas d'insuffisance d'antagonisation ne permettent pas de se passer de ce contrôle.

Dans notre série, le taux d'hospitalisation après passage aux urgences est de 79%, il est de 77% dans la série de Viennet et al. en 2004, sans considération de gravité du saignement (46). Dans le contexte de l'hémorragie grave sous antivitamine K on pourrait légitimement s'attendre à 100% d'hospitalisation, au moins pour surveillance. Si on s'attarde sur les indications qui ont motivé la venue aux urgences de ces patients, rentrés à domicile le jour même, on remarque qu'il s'agit, pour 9 des 11 cas, d'une épistaxis méchée (n=5) ou d'une plaie ayant nécessité une suture avec ligature vasculaire (n=4). Dans notre recueil de données ces patients ont été inclus sous le motif «hémorragie non contrôlable par les moyens usuels», considérant qu'un moyen usuel peut être réalisé en cabinet de médecine générale et ne pas nécessiter une consultation en service d'urgence, telles que la suture de plaie simple ou l'arrêt de l'épistaxis par

compression bidigitale. Il s'agit d'une interprétation de la recommandation de la HAS de 2008. Cette définition de l'hémorragie grave sous antivitamine K comme étant une «hémorragie non contrôlable par les moyens usuels» laisse place à l'interprétation et donc aux catégorisations abusives en hémorragie grave, ne correspondant pas constamment à l'état clinique du patient. Ces patients sont-ils ressortis en dépit de toute précaution ou du fait d'un examen clinique tout à fait rassurant ? Notre étude ne permet pas de le dire. Néanmoins, il ressurgit ici la difficulté à classer les hémorragies sous AVK en grave et non grave et de les prendre en charge selon la catégorisation qui en découle. Plusieurs classifications des hémorragies sous antivitamine K ont été élaborées pour tenter de clarifier cette situation complexe en pratique. Si on prend l'exemple de l'épistaxis, motif d'admission courant en service d'urgence ; 11,5% des consultations aux urgences ORL d'Ile de France (57), et qui nous a posé beaucoup de questionnements. Si elle survient chez un patient sous traitement antivitamine K, selon le «Bleeding Severity Index» de Landefeld en 1987 l'hémorragie est mineure si elle n'est pas la cause d'une instabilité hémodynamique, d'une perte sanguine significative ou n'entraîne pas une intervention chirurgicale (58). Selon la classification de Finh en 1993 qui catégorise les hémorragies en majeur, sérieuse et mineure, il s'agit d'une hémorragie sérieuse. Selon Palareti en 2001, si elle ne cède pas spontanément sans passage en structure d'urgence, il s'agit d'une hémorragie grave. Il apparaît ici que la même situation clinique est appréhendée de manière radicalement différente selon les différentes classifications. Si la majorité des épistaxis de notre étude n'ont nécessité qu'un méchage, sans traitement supplémentaire et que plusieurs de ces patients ont pu regagner leur domicile le jour même, plusieurs ont reçu de la vitamine K, deux d'entre eux ont été traités par PPSB et vitamine K et un patient est décédé. Il nous semble donc qu'une épistaxis chez un patient hémodynamiquement stable, ne nécessitant pas de transfusion n'est pas à prendre en charge d'emblée comme une hémorragie grave. Néanmoins, il s'agit d'une situation à risque de s'aggraver rapidement et qui nécessite une surveillance étroite. En cas de persistance malgré les premières mesures hémostatiques et la prise en charge d'un éventuel surdosage, ou d'aggravation hémodynamique, elle doit être considérée comme une hémorragie grave et prise en charge comme telle.

Dans notre étude peu de patients sont orientés en service de chirurgie. Les hémorragies intracrâniennes sont hospitalisées en neurologie, après avoir éliminé une urgence neurochirurgicale par transmission d'images avec le service référent du CHRU de Tours. Le CH de Châteauroux ne dispose pas de service de neurochirurgie. Quant aux épistaxis, lorsqu'elles ont été hospitalisées en UHCD, elles ont été comptabilisées

comme orientation en service de médecine. Ceci constitue un biais pour cette pathologie relevant d'une orientation en service de chirurgie.

La durée moyenne d'hospitalisation de 9,3 jours est proche de celle retrouvée dans l'étude de Pirmohamed et al. concernant les hospitalisations relatives aux effets indésirables médicamenteux qui était de 8 jours (59).

Le taux de mortalité dans notre étude est de 16,1%. Neuf de ces 10 patients avaient pour motif d'inclusion une hémorragie intracrânienne. Une série française de 2004, concernant 44 patients de plus de 75 ans (âge moyen 83,5 ans), retrouve 9% de décès imputables directement à une complication hémorragique survenant sous traitement par AVK (46). Notre taux de mortalité est plus élevé, la prise en charge des hémorragies, notamment intracrâniennes, n'y est pas optimale. Ceci laisse à penser qu'une prise en charge améliorée, en se conformant aux recommandations pourrait limiter cette perte de chance ; des mesures correctives sont nécessaires.

Dans notre étude une importante proportion de patients, soit 66%, a vu son traitement par AVK interrompu à la suite de l'hospitalisation pour complication hémorragique. Il s'agit de 55% des indications pour MTEV et 68% des indications pour fibrillation auriculaire.

Concernant les indications de traitement pour MTEV, l'ancienneté du traitement semble motiver l'arrêt, ce qui laisse à penser que certains patients avaient un maintien abusif, en terme de durée, de leur traitement par AVK.

Concernant les indications de traitement pour ACFA, les raisons d'arrêt du traitement semblent moins évidentes. Si pour un des patients l'indication d'anticoagulation n'était pas formelle, pour les 18 autres l'arrêt semble relever de l'évaluation, au cas par cas, des risques hémorragiques et thrombotiques.

Cette observation montre bien que, faisant suite à une complication hémorragique grave, la balance bénéfice-risque du traitement antivitamine K doit systématiquement être réévaluée pour chaque patient.

PERSPECTIVES

1. Formation médicale et paramédicale :

Une réunion d'information et de formation sera organisée, devront être présents :

- Les praticiens hospitaliers exerçant dans les structures d'urgence,
- Les infirmier(e)s des structures d'urgence,
- Les permanencier(e)s attachés à la régulation médicale
- Un représentant de la pharmacie de l'hôpital, responsable des produits dérivés du sang.

La formation de 1 heure 30 se déroulera comme suit :

- Une courte introduction épidémiologique concernant les AVK, les complications hémorragiques et l'intérêt d'une prise en charge rapide (10 min)
- Un rappel des principaux résultats de l'étude menée à Châteauroux (5 min)
- Un rappel des recommandations professionnelles HAS 2008 (15 min)

- Une présentation du protocole de service provisoire, remis à chaque participant (Annexe 7) (10 min)
- Discussion (5 min)
- Une présentation du projet de filière rapide de prise en charge des hémorragies chez les patients sous AVK, au sein des structures d'urgence, présentation de la fiche et de l'affiche IAO. (Annexe 8 et 8 bis)
Présentation de la fiche pré-hospitalière, remplie initialement lors de la régulation téléphonique et intégrée secondairement au dossier du patient. (Annexe 11) (20 min)
- Discussion (5 min)
- Présentation de la fiche réflexe de prescription et de suivi qui sera jointe à chaque feuille de prescription et traçabilité de PPSB (actuellement Kaskadil® et bientôt Kanokad® utilisable chez les patients ayant un antécédent de thrombopénie induite par l'héparine) (Annexe 9) (10min)
- Remise d'une fiche d'observation concernant la filière, le protocole et la fiche réflexe afin de recueillir les critiques et de modifier les documents en concertation avec l'ensemble du personnel. Cette fiche anonyme sera à compléter et à remettre dans une urne prévue à cet effet en salle de régulation sous 7 jours.
- Discussion. (10 min)

Le protocole de service, la fiche IAO et la fiche réflexe seront modifiées secondairement en fonction des critiques relevées à la lecture des fiches d'observations puis diffusées par Mail à chaque praticien.

Le protocole sera intégré au classeur de protocoles, affiché dans le poste infirmier, au secteur de déchocage et téléchargé dans les documents médicaux partagés, dans un dossier intitulé «AVK aux urgences» et mis sur le bureau de chaque ordinateur du poste médical des urgences. Ce dossier comportera l'ensemble des documents relatifs à la prise en charge des surdosages et hémorragies sous AVK qui auront été rédigés en concertation avec l'ensemble du personnel à l'issue de la réunion.

2. Mise en place de la filière hémorragie sous AVK :

2.1. Au poste de l'Infirmier(e) d'Organisation de l'Accueil :

Identification des situations faisant se poser la question d'un traitement AVK :

- Tout patient admis pour un saignement : plaie, épistaxis, rectorragie, hématomène, hémoptysie, hématurie, gingivorragie, hématomes, ecchymoses diffuses.
- Tout patient suspect de saignement : trouble de conscience, traumatisme crânien (y compris chute du patient de sa hauteur), accident de la voie public ou autre traumatisme à haute cinétique, suspicion de fracture, pâleur ou patient adressé pour anémie, signes de choc (hypotension, tachycardie, marbrures).

L'identification d'une de ces situations doit faire poser la question au patient ou à son entourage «Prend-il un traitement anticoagulant per os de type Previscan®, Coumadine® ou Sintrom®?».

Dans le meilleur des cas il faut obtenir du patient son ordonnance de traitement habituel.

En cas de réponse positive, remplir la fiche «Prise en charge des patients sous AVK» au poste IAO (annexe 8), précisant l'identité du patient, le nom du traitement, le motif d'admission, le dernier INR connu et si le patient dispose d'un carnet de suivi, relever le carnet. Cette fiche sera intégrée au dossier du patient.

Puis appel immédiat du médecin responsable (U1) pour évaluation de la gravité et orientation du patient soit en SAUV soit en secteur où il sera installé prioritairement si nécessaire. Ces décisions seront notées dans la fiche «Prise en charge des patients sous AVK».

Tout patient entrant dans ce cadre sera perfusé avec du sérum salé isotonique en garde veine à 500ml/24h et bilanté (NFS, INR, et tubes pour ionogramme, groupes sanguins et RAI éventuels prélevés) dans le poste IAO.

2.2. Au niveau de la régulation du SAMU centre 15 :

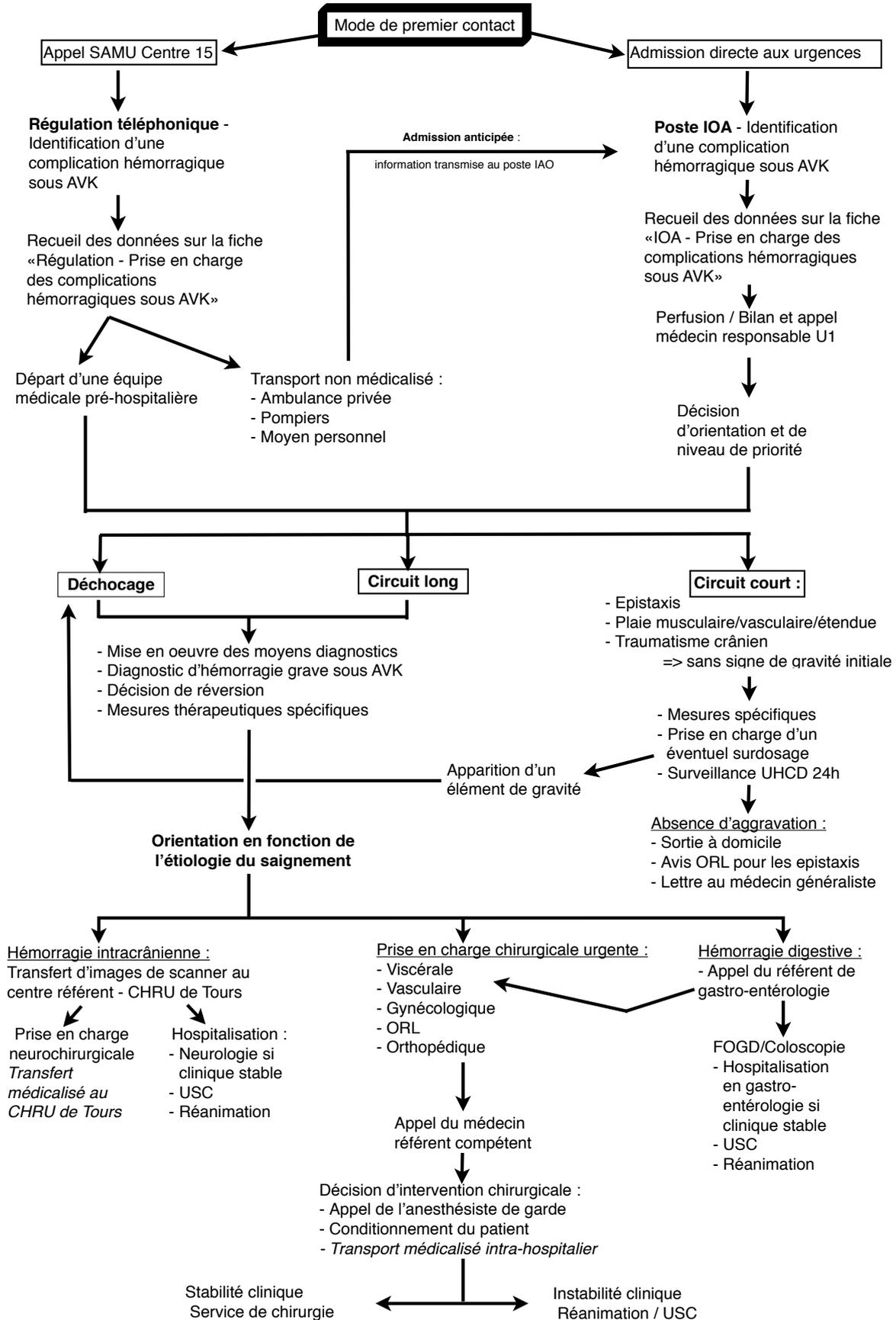
- Tout appel pour un saignement : plaie, épistaxis, rectorragie, hématomène, hémoptysie, hématurie, gingivorragie, hématomes, ecchymoses diffuses.
- Tout appel pour patient suspect de saignement : trouble de conscience, traumatisme crânien (y compris chute du patient de sa hauteur), accident de la voie public ou autre traumatisme à haute cinétique, suspicion de fracture,

doit faire préciser si la victime bénéficie d'un traitement anticoagulant per os de type Previscan®, Coumadine® ou Sintrom®?» et si oui lequel. Le but étant, dans le cas où la mobilisation d'une équipe pré-hospitalière est nécessaire, de disposer du PPSB dans le véhicule d'intervention.

Le département de l'Indre est étendu et les délais d'intervention sur site peuvent atteindre parfois 45 minutes. Il nous paraît inacceptable de devoir attendre le retour au centre hospitalier pour pouvoir administrer un traitement dont la précocité conditionne le pronostic. Néanmoins cette situation n'est pas quotidienne et le coût du produit ne permet pas d'en équiper chaque véhicule en permanence.

Pour ce faire nous proposons de disposer de PPSB au service des urgences en quantité suffisante. Au CHG de Châteauroux, il est nécessaire qu'un stock de produit soit physiquement aux urgences pour être rapidement accessible, la pharmacie ne disposant pas d'un pharmacien de garde sur place mais d'astreinte à domicile. Concernant la quantité, nous avons besoin de suffisamment de produit pour deux reversions dans le cas où une partie du stock serait nécessaire lors d'une intervention SMUR et l'autre aux urgences. Ainsi deux doses pour un poids moyen de 80 kilos nous semblent suffisantes, réparties en 6 fois 20ml et 4 fois 10ml afin d'adapter au mieux au poids du patient.

2.3. Algorithme de prise en charge :



3. Relation ville-hôpital :

Il est nécessaire, en cas de surdosage sans hémorragie grave, que le médecin généraliste du patient admis au SAU soit prévenu de la situation et puisse surveiller plus étroitement son patient dans les jours suivants. Dans cette optique une lettre type sera remise aux patients, à leur sortie, avec pour consigne de l'adresser à leur médecin généraliste. (Annexe 10)

Notre étude nous a montré que trop peu de patients sous AVK disposait du carnet de suivi. Il nous paraît intéressant que chaque patient admis au service des urgences pour un problème lié de près ou de loin aux antivitamines K puisse repartir avec ce carnet s'il n'en disposait pas auparavant. Son médecin généraliste en serait informé par le biais du courrier de sortie. Pour cela un stock de carnets de suivi du traitement sera constitué aux urgences. Ces carnets sont disponibles auprès de la Fédération Française de Cardiologie (infos@fedecardio.com) et du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (cespharm@ordre.pharmacien.fr).

4. Evaluation secondaire des mesures mises en place :

Pour finir, toute formation et modification d'organisation doit être évaluée. Pour cela un second recueil de données concernant la prise en charge des hémorragies graves sous antivitamine K sera réalisé à la suite de la formation. Les résultats seront comparés à ceux obtenus pour ce travail. (Formulaire de recueil - Annexe 8 bis et 11).

Les fiches «IAO - Prise en charge des complications hémorragiques sous AVK» et «Régulation - Prise en charge des complications hémorragiques sous AVK» permettront le recueil de données. Elles seront remplies dès le poste IAO ou la régulation médicale du SAMU centre 15 dans les cas identifiés précédemment.

CONCLUSION

L'anticoagulation orale est une thérapeutique indispensable et répandue. Les antivitamines K en sont la seule classe thérapeutique d'utilisation courante depuis plus de 50 ans. Malgré cela leur index thérapeutique étroit en font un traitement à fort potentiel iatrogène encore mal maîtrisé.

Si une meilleure définition des indications, de la durée du traitement et l'amélioration du suivi des patients sous antivitamine K sont essentielles, toutes les complications ne pourront être évitées.

Il est donc nécessaire que la prise en charge des complications hémorragiques sous AVK, du ressort principalement des services d'urgence, soit optimale. Tout cela afin d'améliorer la balance bénéfico-risque de ce traitement qui a largement prouvé son intérêt.

De plus, d'autres situations urgentes nécessitent une normocoagulation. Il en est ainsi des urgences chirurgicales, des traumatismes à haute cinétique où la rapidité de prise en charge de ces patients influe sur leur survie. Le but dans ce cadre est que le traitement antivitamine K ne soit pas une perte de chance.

Nous l'avons vu dans notre étude, la prise en charge des accidents hémorragiques sous antivitamine K est très imparfaite dans notre structure d'urgence. Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures correctives afin qu'à la complication liée au traitement ne soit pas ajoutée une perte de chance liée à un traitement non optimal.

Ces mesures passent par une adaptation des recommandations de la HAS de 2008 aux contraintes locales (disponibilité du produit par exemple), par une formation du personnel

médical et paramédical ainsi que par la mise en place d'une filière de prise en charge rapide des patients sous AVK admis pour un motif évoquant un saignement. Si nous voulons modifier les pratiques durablement, au niveau local, il est nécessaire d'intégrer les recommandations à des modifications organisationnelles concertées.

Les perspectives de l'anticoagulation orale vont probablement changer dans les années (mois ?) à venir. Après l'échec du ximelagatran dont le développement a été stoppé pour cause de toxicité hépatique, d'autres anticoagulants oraux sont en cours de développement, et pour certains d'entre eux, déjà utilisés.

C'est le cas du Xarelto® (Rivaroxaban, Anti Xa, Bayer Schering Pharma) et du Pradaxa® (Dabigatran etixilate, Anti IIa, Boehringer Ingelheim) qui ont obtenu une AMM en France et en Europe, respectivement en septembre et mars 2008, dans le cadre de la prévention du risque thrombotique après chirurgie prothétique de hanche ou de genou.

D'autres études sont en cours concernant ces molécules, notamment dans l'indication d'anticoagulation orale la plus répandue ; la fibrillation auriculaire. Le dabigatran est le plus avancé dans ce domaine puisque les résultats de l'étude RE-LY (dabigatran Vs warfarine) ont été publiés en septembre 2009 (60). Néanmoins aucun d'entre eux n'a encore d'AMM dans les indications de fibrillation auriculaire, traitement curatif et préventif de récurrence de thrombose veineuse et embolie pulmonaire ni chez les porteurs de valves cardiaques.

L'arrivée sur le marché de ces nouvelles molécules anticoagulantes par voie orale semble inévitable à court terme. Elles ont pour principaux avantages de ne pas nécessiter d'adaptation de dose ni de suivi biologique et d'avoir une relation dose-effet qui semble stable. Par contre, comme le montre l'étude RE-LY, même si les complications hémorragiques semblent significativement moins fréquentes, en cas de prise de faible dose de dabigatran (110mg), il n'en reste pas moins qu'elles existent et que l'on ne dispose pas d'antidote évalué actuellement.

D'autre part, à l'heure des nouvelles molécules anticoagulantes orales, dont les indications ne couvriront certainement pas toutes celles des AVK, au moins initialement, l'attention sera de mise concernant les patients qui resteront sous antivitamine K. Ces nouvelles molécules ne nécessitant pas de suivi biologique pourraient être un risque de baisse de vigilance vis-à-vis des patients conservant le traitement par AVK.

Bibliographie

- (1) Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamine K, à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. Urgence Pratique 2002; 54: 3-5.
- (2) Communiqué de presse AFSSAPS 25 septembre 2008
- (3) Go AS, Hylek EM, Phillips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Bénéfice AVK* 2001; 285: 2370-5.
- (4) Wysowski OK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of international medicine*. 2007; 167: 414-9.

- (5) Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future, *Circulation*, 1994;89:432-449
- (6) Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patient taking anticoagulant therapy for venous thromboembolism : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.
- (7) HAS. Avis de la commission de transparence Octaplex. 22 juin 2005
- (8) Regional Centers of pharmacovigilance. Iatrogenic medication : estimation of its prevalence in French public hospitals. *Therapie*. 1999 Jan-Feb;54(1):21-7
- (9) Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, 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) ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. DREES. Fascicule Etudes et Résultats n°398, mai 2005
- (11) Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement. AFSSAPS-janvier 2003
- (12) Suivi biologique du traitement par antivitamine K (étude 2003). AFSSAPS-janvier 2004
- (13) Communiqué de presse AFSSAPS. 25 septembre 2008.
- (14) Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K. AFSSAPS-avril 2009
- (15) S Léger, B Allenet, O Pichot, Impact of an education program on patient behaviour favoring prevention of drug-related adverse events: a pilot study in patients receiving oral anticoagulants for thromboembolic venous disease, *J Mal Vasc* 2004 29:152-8
- (16) HAS «Evaluation de l'autosurveillance de l'INR chez les patients adultes traités par AVK. En vue de la prise en charge par l'assurance maladie des dispositifs d'automesure de l'INR » HAS-octobre 2008
- (17) Connock M et coll. « Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy : a systematic review and economic modelling » *Health Technology Assessment* 2007 1:38
- (18) Michael P Gulseth, Gloria R Grice, William E Dager. Pharmacogenomics of warfarin: uncovering a piece of the warfarin mystery. *Am J Health Syst Pharm* 2009 vol. 66 (2) pp. 123-33
- (19) Baglin TP, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. *Br J Haematol* 2006 ; 32 (3):277-85.
- (20) Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin Reversal. Consensus Group Warfarin Reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemostat. *Med J Aust* 2004 ; 181: 492-7.
- (21) Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 ; 126:204S-233S.
- (22) HAS. Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations pour la pratique clinique. Haute Autorité de Santé Avril 2008.
- (23) Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user- friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18
- (24) Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98 980-7
- (25) A. John Camm et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. ESC GUIDELINES 2010.

- (26) C. Billault, T. Mathevon, B. Rebet, V. Jouhannet, J. Schmidt. Traitement par PPSB des accidents hémorragiques sous AVK : expérience sur 6 mois d'un service d'accueil des urgences. *JEUR* 2004, 17, 1S114-1S117
- (27) B. Tremey, K. Tazarourte, C. Ract, M. Gabteni, L. Lavagna, J. Dépret-Vassal, V. Ségalin, S. Saintonge, B. Vigué. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation-related severe bleeding in the emergency department. *Intensive Care Med* 2009 35; 1444-8.
- (28) Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier. *STV* 2008/07
- (29) Résultats du recensement de la population - 2007 - Base de chiffres clés (évolution et structure de la population) source INSEE.
- (30) M. Gaumé, C. Bruhat, L. Lagarce, P. Lain-Cessac. Bilan des accidents hémorragiques liés à un surdosage en AVK notifiés en 2004 au CRPV d'Angers.
- (31) Hemker HC, Frank HLL. The mechanism of action of oral anticoagulants and its consequences for the practice of oral anticoagulation. *Haemostasis* 1985 ; 15 : 263-70
- (32) Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126;429S-456S.
- (33) Harry R Büller, Giancarlo Agnelli, Russel D Hull, Thomas M Hyers, Martin H Prins, Gary E Raskob. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126;401S-428S.
- (34) T P Baglin, D M Keeling, H G Watson. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. British Committee for Standards in Haematology. 2005.
- (35) Deeb N Salem, Paul D Stein, Amin Al-Ahmad, Henry I Bussey, Dieter Horstkotte, Nancy Miller, Stephen G Pauker. Antithrombotic therapy in valvular heart disease native and prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126; 457S-482S
- (36) Gay B, Haramburu F. Enquête sur les hémorragies présumées d'origine médicamenteuse en médecine ambulatoire, enquête HEMAQUI 2003 à 2005. *La Revue Exercer*. 2006; 76 –17.
- (37) AFSSAPS Janvier 2004. Enquête réalisée dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamine K par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Etude 2003)
- (38) Buresly K, Eisenberg M, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165:784-789
- (39) 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.
- (40) R J Beyth, L M Quinn, C S Landefeld. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *AM J Med*. 1998; 105; 91-9.
- (41) A. John Camm. Guidelines for the management of atrial fibrillation : The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010.
- (42) Utilisation et perception du carnet de suivi des traitements par AVK. CESPARM/AFSSAPS <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Connaitre-le-Cespharm/Activites/Mise-en-place-d-etudes-et-d-enquetes/Utilisation-et-perception-du-carnet-de-suivi-des-traitements-par-AVK> . Publié 22/01/2010

- (43)Rosand J, Eckman MH, Knudsen K. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004; 164:880-4.
- (44)Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke.* 2001; 32:2567-74.
- (45)Hagen B Huttner, Peter D Schellinger, Marius Hartmann. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke.* 2006; 37; 1465-70.
- (46)Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence : intérêt d'un index prédictif de saignement. *JEUR.* 2004; 17:15-20.
- (47)Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004; 126:1938-45
- (48)Rebecca Appelboam, Elfyn Owen Thomas. The headache over warfarin in British neurosurgical intensive care units: a national survey of current practice. *Intensive Care Medicine.* 2007; 33:1946-53.
- (49)Dehours E, Bounes V, Marsollier N. Surdosage en AVK : évaluation de la mise en application des recommandations aux urgences. *JEUR.* 2009; 03:158.
- (50)Vigué B, Tremey B, Tazarourte K. Hémorragies sous antivitamines K : les freins la prescription du PPSB, mythes et réalités. *JEUR.* 2007; 20:1S1-1S9.
- (51)Bardin J.M., Sultan Y. 1990. Factor IX concentrate versus prothrombin complex concentrate for the treatment of hemophilia B during surgery. *Transfusion* 30 : 441-443.
- (52)Vigue B, Ract C, Tremey B. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007.
- (53)Ostermann H, Haertel S, Knaub S. Pharmacokinetic of Beriplex P/N prothrombine complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2007 ; 98 : 790-797
- (54)The seventh ACCP conference of antithrombotic therapy. *Chest.* 2004. 126
- (55)Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004; 113 : 371-8.
- (56)Preston F, Laidlaw S, Sampson B. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116:619-24.
- (57)Timsit C A, Bouchene K, Olfatpour B. Epidemiology and clinical findings in 20,563 patients attending the Lariboisière Hospital ENT Adult Emergency Clinic. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2001; 118:215-24.
- (58)Landefeld C S, Anderson P A, Goodnough L T. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42:711-8.
- (59)Pirmohamed M, James S, Meakin S. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004; 329:15-9.
- (60)Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM.* 2009; 361 : 1139-51.

ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations professionnelles de 2008



RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

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

RECOMMANDATIONS

Avril 2008

Avec la participation méthodologique et le concours financier de la



L'argumentaire de ces recommandations est téléchargeable sur
www.has-sante.fr
Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en avril 2008.
© Haute Autorité de Santé – 2008

Sommaire

Abréviations	4
Recommandations	5
1 Introduction.....	5
1.1 Thème et objectifs des recommandations	5
1.2 Patients concernés	6
1.3 Professionnels concernés	6
2 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique	6
2.1 Mode de prise en charge	6
2.2 Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage	6
2.3 A faire dans tous les cas	7
3 Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques	7
3.1 Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?	7
3.2 Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave	8
3.3 Médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave	8
3.4 Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave	8
3.5 Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme	9
3.6 Réintroduction des AVK après une hémorragie grave	10
4 Conduite à tenir vis-à-vis du traitement par AVK en cas de chirurgie ou d'acte invasif	10
4.1 Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK	10
4.2 Situations qui imposent un relais par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé	11
4.3 Modalités du relais par une héparine, si nécessaire, en cas d'acte programmé	12
4.4 Prise en charge pour un acte programmé en fonction de l'indication du traitement anticoagulant	13
4.5 Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique	15
Annexe 1. Risque hémorragique des actes invasifs de rhumatologie.....	16
Annexe 2. Exemple de relais préopératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé.....	17
Annexe 3. Gradation des recommandations	18
Participants	19
Fiche descriptive	21

Abréviations

ACFA	arythmie complète par fibrillation auriculaire
AMM	autorisation de mise sur le marché
AVK	antivitamine K
CCP	concentrateur de complexe prothrombinique
CHADS	cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (score CHADS)
FA	fibrillation auriculaire
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HIC	héparine intracranéenne
HNF	héparine non fractionnée
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
PAM	pression artérielle moyenne
PAS	pression artérielle systolique
PVM	prothèse valvulaire mécanique
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
RCP	résumé des caractéristiques du produit
SC	sous-cutané

Recommandations

1 Introduction

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées à l'initiative du Groupe d'étude sur l'hémostasie et la thrombose (promoteur) et avec les sociétés savantes ou collèges cités en fin de document, en partenariat avec la Haute Autorité de Santé et suivant sa méthode de travail¹. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé a participé à la rédaction et à la relecture des recommandations.

1.1 Thème et objectifs des recommandations

► Situations entrant dans le cadre des recommandations

Environ 600 000 patients sont traités par un antivitamine K (AVK) en France chaque année (environ 1 % de la population). Trois types de situations ont été retenus comme devant faire l'objet de recommandations :

- **les surdosages asymptomatiques** : c'est une situation fréquente (15 à 30 % des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de coagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique, suivant des modalités qui font l'objet de recommandations¹ ;
- **la survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage** : d'après une enquête réalisée en 1998 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance sur un échantillon représentatif de services de médecine et spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques des AVK viennent au 1^{er} rang des accidents iatrogènes, avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, soit environ 17 000 hospitalisations par an dues aux complications hémorragiques des AVK. L'argumentaire rapporte les facteurs de risque identifiés de complications hémorragiques. Les recommandations concernent la prise en charge de ces accidents ;
- **la prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif** : le risque hémorragique varie suivant le type de procédure et le terrain. Le risque thrombotique est essentiellement fonction de l'indication du traitement anticoagulant par un AVK. Les différentes modalités, poursuite ou interruption du traitement par AVK, relais par un anticoagulant d'action rapide (héparines) font l'objet de recommandations qui représentent un compromis entre ces deux risques.

► Objectif des recommandations

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

Les questions traitées sont :

- Quel doit être le mode de prise en charge en cas de surdosage asymptomatique ?
- Quelles sont les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage ?
- Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?

¹ Cf. Guide méthodologique « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France » (Anaes, 1999) téléchargeable sur www.anaes.fr

- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave ?
- Quels sont les médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ?
- Quelle est la conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme ?
- Comment réintroduire les AVK après une hémorragie grave lorsque le saignement est contrôlé, si l'indication est maintenue ?
- Dans le cas d'un acte chirurgical ou invasif, quelles sont les procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK ?
- Si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé, quelles sont les situations qui imposent un relais par une héparine ?
- Quelles sont, pour un acte programmé, les modalités du relais périopératoire par une héparine, si celui-ci est nécessaire ?
- Quelle est la prise en charge en cas d'acte programmé, selon l'indication du traitement anticoagulant ?
- Quelle est la prise en charge préopératoire pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique ?

1.2 Patients concernés

Tous les patients qui reçoivent un traitement par AVK.

1.3 Professionnels concernés

Médecins traitants, biologistes, infirmières, médecins des services d'accueil des urgences et de toute discipline amenés à prendre en charge des patients traités un AVK (chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, etc.) en milieu hospitalier ou en ville, ainsi que les médecins des disciplines intervenant dans l'indication du traitement anticoagulant (cardiologues, chirurgiens cardio-vasculaires, médecins vasculaires, internistes, etc.).

2 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

2.1 Mode de prise en charge

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet.

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage :

- de l'existence d'un risque hémorragique à court terme ;
- des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

2.2 Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage

Quel que soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau 1 sont recommandées.

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

Tableau 1. Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.

INR Mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	Mesures correctrices	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 INR < 6	<ul style="list-style-type: none"> pas d'apport de vitamine K 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 INR < 10	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²) 	<ul style="list-style-type: none"> saut d'une prise un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	
INR \geq 10	<ul style="list-style-type: none"> arrêt du traitement par AVK 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandée 	

2.3 A faire dans tous les cas

La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

En cas de persistance d'un INR supra-thérapeutique, les recommandations précédentes (cf. tableau 1) restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement³.

3 Conduite à tenir en cas d'hémorragies spontanées ou traumatiques

3.1 Comment classer les hémorragies en fonction de leur gravité ?

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 < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;

² Cf. Gradation des recommandations en annexe 3.

³ Voir sur le site de l'Assaps le dossier « Les médicaments antivitamines K » à l'adresse suivante : <http://assaps.santepubliquefrance.fr/>

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

- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
 - localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
 - ▶ hémorragie intracranienne et intraspinal,
 - ▶ hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
 - ▶ hémorragie, hémo et rétroperitone, hémopéricarde,
 - ▶ hémorragie musculaire profond et/ou syndrome de loge,
 - ▶ hémorragie digestive aiguë,
 - ▶ hémarthrose.
- Si l'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

3.2 Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- l'environnement médico-social du patient le permet ;
- le type d'hémorragie le permet (ex. épistaxis rapidement contrôlable, etc.).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment (chapitre 2) sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie (durée, reprise, etc.) par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, et est à ce titre une indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

3.3 Médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave

La vitamine K et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, aussi appelés PPSB, dont les deux spécialités commercialisées en France en avril 2008 sont Kasxadif® et Octaplex[®]) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un CCP, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK (grade B).

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

3.4 Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. L'existence de procédures organisationnelles pluridisciplinaires améliore la rapidité et la qualité de prise en charge (niveau de preuve 3). La formalisation de telles procédures est recommandée.

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

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microtechnique au lit du patient est recommandée.

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

sous réserve du respect des bonnes pratiques et de la réglementation applicables aux actes de biologie délocalisée.

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

- Il est recommandé :
- d'arrêter l'AVK ;
 - d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K (grade C) ;
 - d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

En l'absence d'un circuit d'approvisionnement rapide, il est recommandé qu'il existe, en accord avec la pharmacie et dans le respect de la traçabilité, une réserve de quelques flacons de CCP dans les services hospitaliers concernés, notamment les services d'urgences, de réanimation et dans certains blocs opératoires.

Les modalités thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- administration de CCP :
 - dose utilisée :
 - si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 UI/ml de facteur IX (préparations disponibles en France) (grade C),
 - si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée :
 - vitesse d'injection : la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes (niveau de preuve 4) ;
 - administration de vitamine K : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ (grade C) ;
 - contrôles biologiques :
 - la réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée,
 - si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée, la mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

3.5 Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

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

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :

- l'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures ;
- la réalisation d'un scanner cérébral ;
- immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique,
- dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas (grade C).

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

3.6 Réintroduction des AVK après une hémorragie grave

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative (cf. chapitre gestion périopératoire des AVK, relais postopératoire) est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

Les modalités sont l'indication du siège de l'hémorragie et de l'indication des AVK.

► Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne

- Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM) :
 - l'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours (grade A) ;
 - une fenêtre thérapeutique de normocoagulation de 1 à 2 semaines est proposée (grade C) ;
 - une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable*.
- Chez un patient ayant une pathologie thrombo-embolique artérielle (arythmie complète par fibrillation auriculaire [ACFA]) : l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé (grade A).
- Chez un patient ayant une MTEV :
 - une fenêtre thérapeutique de normocoagulation de 1 à 2 semaines est proposée (grade C) ;
 - une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée ;
 - en cas de pathologie thrombo-embolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

► Dans les autres cas d'hémorragies graves

Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thrombo-embolique, est proposée.

La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récidive.

4 Conduite à tenir vis-à-vis du traitement par AVK en cas de chirurgie ou d'acte invasif

4.1 Procédures qui peuvent être réalisées sans interrompre les AVK

Certaines chirurgies ou certains actes invasifs, responsables de saignements peu fréquents, de faible intensité ou aisément contrôlés, peuvent être réalisés chez des patients traités par un AVK dans la zone thérapeutique usuelle (INR compris entre 2 et 3). Le traitement par AVK peut alors être poursuivi après avoir vérifié l'absence de surdosage. Toutefois, la prise d'autres médicaments interférant avec l'hémostase, ou

* Le risque thrombotique des PVM en position mitrale, des PVM de 1^{re} génération, ou lorsque le patient est porteur de 2 PVM, est supérieur au risque des PVM en position aortique, mais il n'a jamais été étudié dans un contexte d'hémorragie intracrânienne.

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

l'existence d'une comorbidité, augmente le risque hémorragique et peut conduire à choisir l'interruption de l'AVK.

Ces situations concernent :

- la chirurgie cutanée (grade C) ;
- la chirurgie de la cataracte (grade C) ;
- les actes de rhumatologie de faible risque hémorragique (cf annexe 1) ;
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire (se rapporter aux recommandations de la Société francophone de médecine buccale et chirurgie buccale : www.societechirurgie.com) ;
- certains actes d'endoscopie digestive (se rapporter aux recommandations de la Société française d'endoscopie digestive : www.sfed.org).

Dans les autres cas, l'arrêt des AVK ou leur antagonisation en cas d'urgence est recommandé.

La valeur de 1,5 (1,2 en neurochirurgie) peut être retenue comme seuil d'INR en dessous duquel il n'y a pas de majoration des complications hémorragiques périopératoires.

Il est rappelé que les injections sous-cutanées peuvent être réalisées sans interruption des AVK, mais que les injections intramusculaires présentent un risque hémorragique et sont déconseillées.

4.2 Situations qui imposent un relai par une héparine, si l'interruption des AVK est nécessaire pour un acte programmé

Lorsque le risque thrombo-embolique, fonction de l'indication du traitement AVK, est élevé, un relai pré et postopératoire par une héparine à dose curative (HNF ou HBPM sous réserve de leur contre-indication) est recommandé.

Dans les autres cas, le relai postopératoire par une héparine à dose curative est recommandé lorsque la reprise des AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires n'est pas possible du fait de l'indisponibilité de la voie entérale.

- Chez les patients porteurs de PVM cardiaques : le relai pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé (grade C), quel que soit le type de PVM.
- Chez les patients en ACFa :
 - le relai pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé chez les patients à haut risque thrombo-embolique, défini (niveau de preuve 2) par un antécédent d'accident ischémique cérébral, transitoire ou permanent, ou d'embolie systémique ;
 - dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C), mais l'anticoagulation est reprise dans les 24-48 heures postopératoires.
- Chez les patients ayant un antécédent de MTEV :
 - le relai pré et postopératoire des AVK par les héparines est recommandé (grade C) chez les patients à haut risque thrombo-embolique, défini par un accident (thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire) datant de moins de 3 mois, ou une maladie thrombo-embolique récidivante idiopathique (nombre d'épisodes ≥ 2 , au moins un accident sans facteur déclenchant) ;
 - dans les autres cas, l'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C), mais l'anticoagulation est reprise dans les 24 à 48 heures postopératoires.

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

4.3 Modalités du relai par une héparine, si nécessaire, en cas d'acte programmé

► Relais préopératoire

Arrêt préopératoire des AVK et introduction des héparines à dose curative

- Il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention :
- si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative (Coumadrine[®]) ou dernière prise de fluindione (Previscan[®]) ou de warfarine (Coumadrine[®]) ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol (Sintrom[®]) ;
 - si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris pour moduler les modalités du relai.

Si la procédure de relais n'est pas réalisée dans un parcours de soins coordonné en ville, il est recommandé d'hospitaliser le patient, au plus tard la veille de la chirurgie, pour adapter l'anticoagulation.

La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

Arrêt préopératoire de l'héparinothérapie

Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

- L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :
- HNF intraveineuse à la seringue électrique: arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie ;
 - HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie ;
 - HBPM : dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle du TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire.

En l'absence de protocole de service, il est proposé un exemple de schéma de prise en charge (cf. annexe 2).

► Relais postopératoire

Reprise des héparines après l'intervention

Les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines à dose curative avant la 6^e heure.

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

Reprise des AVK et arrêt des héparines

En l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est recommandé de reprendre les AVK dans les 24 premières heures. Sinon, dès que possible après l'intervention.

Il est recommandé de reprendre les AVK aux posologies habituellement reçues par le patient sans dose de charge.

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

Lorsque la voie entérale n'est pas disponible pendant plus de 24 à 48 heures, et en l'absence de risque hémorragique majeur et persistant, il est recommandé de poursuivre en postopératoire l'anticoagulation par héparine à dose curative, introduite dans les délais préconisés ci-avant jusqu'à ce que la reprise de l'AVK devienne possible.

Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

4.4 Prise en charge pour un acte programmé en fonction de l'indication du traitement anticoagulant

► Patient porteur d'une valve mécanique cardiaque

Pour les patients traités par AVK pour une PVM, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K :

- le relais des AVK par des héparines est recommandé en périopératoire (grade C) ;
- ce relais peut être effectué par HBPM (hors AMM) à dose curative en deux injections sous-cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous-cutanée (2-3 injections/jour) à dose curative. Ces trois options sont possibles (grade B). Les HBPM étudiés dans cette situation sont l'énoxaparine et la dalteparine (niveau de preuve 2) ;
- en l'absence de données dans la littérature en périopératoire, pour les procédures à risque hémorragique modéré ou élevé, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée ;
- les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines avant la 6^e heure ;
- si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6^e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

► Patient traité par AVK pour une arythmie chronique par fibrillation auriculaire (ACFA)

Pour les patients traités par AVK pour une ACFA, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K, les recommandations sont les suivantes.

► Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé

Un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à dose curative est recommandé (grade C), préférentiellement par des HBPM (grade C).

Les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines avant la 6^e heure.

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

► Chez les patients à risque thrombo-embolique faible ou modéré

L'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire (grade C).

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

Lorsque la reprise des AVK n'est pas possible dans les 24 à 48 premières heures postopératoires, un relais postopératoire par HBPM ou HNF à dose curative doit être envisagé.

Dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Dans tous les cas, en l'absence de données de la littérature en périopératoire, pour les procédures à risque hémorragique modéré ou élevé, l'utilisation à dose curative d'HBPM en une injection par jour ou du fondaparinux ne peut être recommandée.

► Patients traités par AVK pour un antécédent de MTEV

Pour les patients traités par AVK pour un épisode thrombo-embolique veineux, dans le cadre d'une chirurgie ou d'un acte invasif programmé, et en dehors des procédures ne nécessitant pas d'arrêt systématique des antivitamines K, les recommandations sont les suivantes.

► Pour les patients traités par AVK pour un épisode thrombo-embolique veineux à haut risque de récurrence

Il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au-delà du 1^{er} mois suivant un épisode thrombo-embolique veineux, de préférence au-delà du 3^e mois.

Si la chirurgie a lieu dans le 1^{er} mois après un épisode thrombo-embolique veineux, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée (grade C), ainsi que le choix éventuel d'un filtre optionnel.

Un relais préopératoire des AVK par HBPM à dose curative ou par HNF intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée (2-3 injections/jour) est recommandé (grade C).

Si en postopératoire le risque hémorragique lié à l'héparinothérapie est considéré comme inacceptable, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée. Le choix d'un filtre optionnel est à discuter. La mise en place d'un filtre cave ne dispenserait pas de la reprise d'une anticoagulation à dose curative dès que celle-ci est envisageable.

► Pour les patients à risque de récurrence modérée

L'anticoagulation par AVK peut être interrompue sans relais préopératoire.

Il est recommandé de reprendre les AVK dans les 24 à 48 heures postopératoires.

Lorsque la reprise des AVK n'est pas possible dans ce délai, un relais postopératoire par HBPM ou HNF à dose curative doit être réalisé.

Dans tous les cas :

- la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique (ou la reprise des héparines à dose curative) ;
- en l'absence de données de la littérature en périopératoire, l'utilisation du fondaparinux à dose curative ne peut être recommandée ;
- l'utilisation d'une HBPM à dose curative en 2 injections par jour doit être privilégiée. L'utilisation d'une HBPM en une injection par jour peut être discutée au cas par cas.

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

4.5 Prise en charge préopératoire du patient pour une chirurgie ou un acte invasif urgent à risque hémorragique

Un acte urgent est défini par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'attendre le seuil hémostatique (objectif d'un INR < 1,5 et 1,2 en cas de neurochirurgie) par la seule administration de vitamine K.

La mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient.

L'administration de CCP est recommandée (grade C) suivant les modalités indiquées au paragraphe « conduite à tenir en cas d'hémorragie grave ».

Il est recommandé d'associer 5 mg de vitamine K à l'administration des CCP, sauf si la correction de l'hémostasie est nécessaire pendant moins de 4 heures (grade C). L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible (grade A).

La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les recommandations des RCP du médicament.

La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

Lorsque l'acte peut être réalisé dans un délai compatible avec la téverson par la seule

vitamine K (6 à 24 heures suivant le niveau de l'INR) :

- l'administration de CCP n'est pas nécessaire ;
- la vitamine K est administrée à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale ;
- la mesure de l'INR est répétée toutes les 5 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

La prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

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

Annexe 1. Risque hémorragique des actes invasifs de rhumatologie

	TYPE D'ACTE	Niveau de risque
	Infiltrations périorbitaires	3
	Ponction-infiltration simple des articulations périphériques hors coxo-fémorales	3
	Ponction-infiltration simple des articulations coxo-fémorales	2
	Infiltration canalaire superficielle	3
	Infiltration canalaire profonde (cf. Alcock)	2
	Tenotomie percutanée	2
	Ponction-infiltration rachidienne cervicale ou lombaire, épidurale ou intradrurale	1
	Ponction-infiltration rachidienne cervicale, foraminale	1
	Ponction-infiltration rachidienne lombaire, foraminale	2
	Ponction-infiltration rachidienne articulaire postérieure	2
	Ponction-infiltration rachidienne dorsale costo-vertébrale	2
	Lavage articulaire d'une articulation périphérique	2
	Ponction-trifurcation de l'épaule	2
	Biopsie synoviale	2
	Biopsie osseuse	2
	Ponction-biopsie discale	1
	Biopsie des glandes salivaires accessoires	3
	Cimenteroplastie	1
	Infiltration sacro-iliaque	2
	Ponction kyste poplité	2
	Capsulodistension	2
	Ponction-infiltration sterno-claviculaire	2
	Ponction-infiltration par le hiatus sacro-coccygien	2

Cotation :

1 = risque élevé

2 = risque modéré

3 = risque faible

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

Annexe 2. Exemple de relais préopératoire AVK-héparine en vue d'un acte chirurgical programmé

(INR, déterminé 7 à 10 j avant, dans la fourchette thérapeutique)

- J-5 : dernière prise de fludionide/warfarine
- J-4 : pas de prise d'AVK
- J-3 : première dose d'HBPM curative sous-cutanée (SC) ou HNF SC le soir
- J-2 : HBPM x 2/ SC ou HNF SC x 2 ou 3/
- J-1 : hospitalisation systématique
 - HBPM à dose curative le matin de la veille de l'intervention ou HNF SC jusqu'au soir de la veille de l'intervention
 - Ajustement de l'anticoagulation en fonction du bilan biologique : si INR $\geq 1,5$ la veille de l'intervention, prise de 5 mg de vitamine K *per os*
- J0 : chirurgie

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

Annexe 3. Gradation des recommandations

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS pour les études thérapeutiques (cf. tableau ci-dessous).

Tableau. Gradation des recommandations	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de forte puissance• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés• Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de faible puissance• Etudes comparatives non randomisées bien menées• Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">• Etudes cas-témoins	C
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">• Etudes comparatives comportant des biais importants• Etudes rétrospectives• Séries de cas	Faible niveau de preuve

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

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

Participants

Agence sanitaire, sociétés savantes et associations professionnelles ayant participé à la rédaction des recommandations

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique
Groupe d'étude sur l'hémostasie et la thrombose (demandeur et promoteur)
Collège national des généralistes enseignants
Société française d'anesthésie et réanimation
Société française de cardiologie
Société française de chirurgie thoracique et cardiaque
Société française d'endoscopie digestive
Société nationale française de médecine interne
Société française de médecine d'urgence
Société française de médecine vasculaire
Société française de rhumatologie
Société de réanimation de langue française

Comité d'organisation

Pr Pierre Sié, hématologue, Toulouse - président
Pr Jacques Bouget, médecin urgentiste, Rennes
Dr Thierry Bouliain, réanimateur médical, Orléans
Dr Anne Casot, Aissaps, Saint-Denis
Dr Nathalie Dumarcet, Aissaps, Saint-Denis
Dr Philippe-Louis Duais, médecin généraliste, Paris
Pr Yves Guéni, hématologue, Tours
Pr Gérard Heilt, cardiologue, Paris
Pr Dominique Hulas, médecin généraliste, Vendôme
Pr Bernard Jung, cardiologue, Paris
Dr Jean-Pierre Laroche, médecin vasculaire, Montpellier

Groupe de travail

Pr Gilles Permod, médecin vasculaire, Grenoble – président
Dr Philippe Blanchard, chef de projet, HAS, Saint-Denis
Dr Anne Godier, anesthésiste-réanimateur, Paris - chargé de projet
Dr Claire Gozalo, pharmacologue, Reims - chargée de projet
Dr Benjamin Tremey, anesthésiste-réanimateur, Suresnes - chargé de projet
Dr Pierre Alkhalafjo, anesthésiste-réanimateur, Crétiel
Dr Pascal d'Azemar, médecin généraliste, Paris
Pr Gilles Berret, gériatre, Nantes
Dr Jean-Luc Bossion, médecin vasculaire, Grenoble
Dr Laurent Calvel, médecin urgentiste, Strasbourg
Pr Jean-Pierre Carreaux, chirurgien cardio-vasculaire et thoracique, Nancy

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

Pr Françoise Haramburu, pharmacologue, Bordeaux
Dr Bénédicte Hay, Aissaps, Saint-Denis
Pr Brigitte Ickx, anesthésiste-réanimateur, Bruxelles
Pr Patrick Jégo, médecin interniste, Rennes
Dr Frédéric Lapostolle, anesthésiste-réanimateur, médecin urgentiste, Bobigny
Dr Dominique Larné, hématologue, Paris
Dr Grégoire La Gal, médecin interniste, Brest
Pr Thomas Lecomte, hématologue, Nancy
Pr Anne Long, médecin vasculaire, Reims
Pr Emmanuel Maref, anesthésiste-réanimateur, Paris
Dr Marc-Antoine May, anesthésiste-réanimateur, Tours
Pr Guy Meyer, pneumologue, Paris

Groupe de lecture

Dr Nadine Aizenberg, hématologue, Paris
Pr Michel Andrejak, pharmacologue, Amiens
Dr Gérard Aubert, anesthésiste-réanimateur, Nancy
Pr Jean-François Bergmann, médecin interniste, Paris
Dr Normand Biass, hématologue et oncologue médical, Montfai
Pr Nicolas Bruder, anesthésiste-réanimateur, Marseille
Dr Alessandria Bura-Riviera, médecin vasculaire, Toulouse
Dr Alain Carrou, thérapeute, Paris
Dr Claire Cazalès-Lacoste, médecin interniste, Rennes
M Jean-Claude Colombari, biologiste, Romans
Pr Philippe de Moorosse, hématologue, Genève
Dr Mathieu Debrey, gériatre, Amécy
Dr Richard Fabre, biologiste, Toulouse
Pr Jean-Marie Fauvel, cardiologue, Toulouse
Dr Sophie Fernandez, médecin urgentiste et réanimateur médical, Toulouse
Pr François Fournier, médecin urgentiste, Lille
Dr Philippe Girard, pneumologue, Paris
Dr Isabelle Gourli-Thibault, hématologue, Paris
Dr Benoît Guillier, hématologue, Rennes
Dr Marie-Hélène Horvath, hématologue, Paris
Pr Olivier Montagne, thérapeute, Crétiel
Pr Serge Motte, médecin vasculaire, Bruxelles
Mme Emmanuelle Nozières, infirmière, Grenoble
Dr Florence Parent, pneumologue, Clamart
Dr Eric Paulas, gériatre, Paris
Dr Catherine Rey-Quino, Aissaps, Saint-Denis
Pr Christian Riché, pharmacologue, Brest
Dr Virginie Siguret, hématologue, Paris
Pr Annick Steib, anesthésiste-réanimateur, Strasbourg
Dr Sophie Susen, hématologue, Lille
Dr Karim Tazarourte, médecin urgentiste, Melun
Dr Bernard Vigué, anesthésiste-réanimateur, Paris
Dr Marie-Françoise Hurtaud-Roux, hématologue, Paris
Pr Gérard Janvier, anesthésiste-réanimateur, Bordeaux
Dr Philippe Lacroix, médecin vasculaire, Limoges
Dr Karine Lacroix, thérapeute, Brest
Dr Catherine Lamy, neurologue, Paris
Dr Silyv Laporte, méthodologiste, Saint-Etienne
Dr Veronique Le Can-Durchez, hématologue, Rouen
Dr Annick Legras, réanimateur médical, Tours
Pr Patrick Misneret, pharmacologue clinique, Saint-Etienne
Dr Philippe Moïnard, biologiste, Toulouse
Pr Gilles Montaleson, cardiologue, Paris
Pr Philippe Nguyen, hématologue, Reims
Pr Robert Nicodème, médecin généraliste, Toulouse
Dr Jean-François Pinel, neurologue, Rennes
Pr Vincent Pirou, anesthésiste-réanimateur, Lyon
Pr Raymond Roudot, cardiologue, Bordeaux
Pr Jean-François Schved, hématologue, Montpellier
Dr Michel Seillin, anesthésiste-réanimateur, Rennes
Mme Marie Toussaint-Hacquard, pharmacienne, Nancy
Pr André Vincenzelli, chirurgien cardiovasculaire, Lille
Pr Denis Wahl, médecin interniste, Nancy

Fiche descriptive

TITRE	Prise en charge des surdosages en anti-vitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamines K, en ville et en milieu hospitalier
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique
Objectif(s)	Réduire la fréquence des accidents hémorragiques en cas de traitement par AVK Réduire la fréquence et la durée des périodes où l'INR est en dehors de la zone thérapeutique
Professionnel(s) concerné(s)	Tous les médecins amenés à prescrire ou suivre un traitement par AVK, ou amenés à prendre en charge les patients en état de surdosage asymptomatique, d'hémorragie ou de risque hémorragique sous AVK Infirmiers, biologistes
Demandeur	Groupe d'étude sur l'hémostasie et la thrombose (GEHT)
Promoteur	GEHT, avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la Haute Autorité de Santé (HAS)
Financement	Fonds publics Coordination
Pilotage du projet	Pr Pierre Sié, nématologue, Toulouse – GEHT – président du comité d'organisation Dr Philippe Blanchard, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Patrice Dosquet) Secrétariat : Mlle Laetitia Cavalière, HAS Recherche documentaire : Mlle Gaëlle Fanelle, avec l'aide de Mme Julie Mohkhi, service de documentation de la HAS (chef de service : Mme Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes, comité d'organisation, groupe de travail (président : Pr Gilles Pernou, médecin de médecine vasculaire, Grenoble), groupe de lecture : cf. liste des participants Les participants au comité d'organisation et au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.
Recherche documentaire	Recherche systématique, sans limite inférieure, jusqu'au 30 juin 2006, puis recherche ciblée jusqu'au 31 octobre 2007.
Auteurs de l'argumentaire	Dr Anne Godier, anesthésiste-réanimateur, Paris Dr Claire Gozalo, pharmacologue, Reims Dr Benjamin Tremey, anesthésiste-réanimateur, Suresnes
Validation HAS	Avis de la commission <i>Évaluation des stratégies de santé</i> de la HAS Validation par le Collège de la HAS en avril 2008
Autres formats	Synthèse des recommandations et argumentaire scientifique téléchargeables sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Document d'information à l'intention des médecins généralistes

Annexe 2 : Carnet de suivi du traitement par AVK

Carte à découper
et à insérer dans
votre portefeuille

Je prends un traitement
anticoagulant par AVK

Ce carnet a été réalisé sous la coordination
de l'Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé (Afssaps).

Cette opération de prévention est réalisée en partenariat
avec des laboratoires pharmaceutiques.

Bristol-Myers-Squibb

3, rue Joseph Monier, 92506 Rueil-Malmaison Cedex
Tél : 08 10 41 05 00 (N° Azur).

Novartis Pharma SAS

2 et 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil-Malmaison
Tél : 01 55 47 60 00.

Procter & Gamble Pharmaceuticals France

163-165, quai Aulagnier, 92600 Asnières-sur-Seine
Tél : 0 800 18 72 58 (N° Vert).



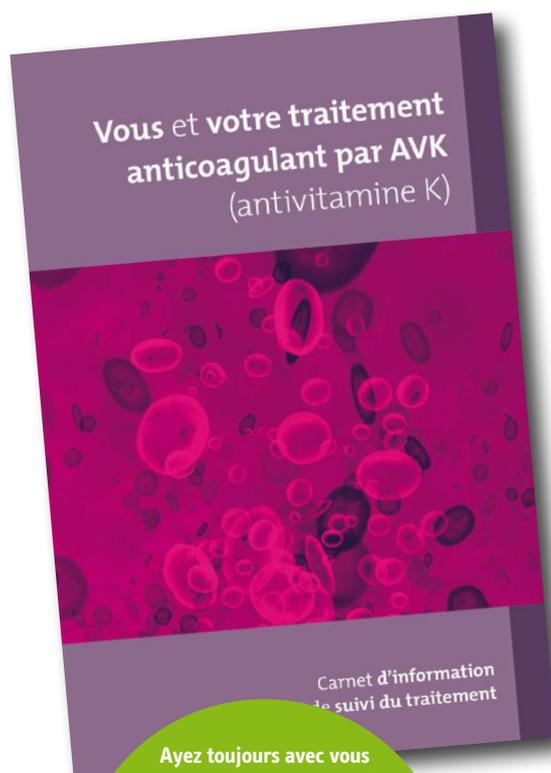
**Vous et votre traitement
anticoagulant par AVK
(antivitamine K)**

Carnet d'information
et de suivi du traitement

Annexe 3 : Affiche de sensibilisation à l'attention des patients

*Vous suivez un traitement anticoagulant
par AVK (antivitamine K)*

Avez-vous votre carnet ?



Ayez toujours avec vous ce carnet, remis par votre médecin, votre pharmacien ou votre biologiste (laboratoire d'analyses médicales) : **il vous aide à mieux comprendre votre traitement anticoagulant par AVK (antivitamine K)** en rassemblant les données de votre surveillance (résultats des examens de laboratoire, nom du médicament, dose...).

Les 7 règles d'or

- 1** *Respectez la dose prescrite et les heures de prise*
- 2** *Faites pratiquer très régulièrement vos examens de laboratoire (INR)*
- 3** *Signalez que vous suivez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez*
- 4** *Contactez rapidement votre médecin si vous présentez un saignement*
- 5** *Remplissez régulièrement votre carnet*
- 6** *Ayez une alimentation équilibrée*
- 7** *Demandez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soin de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage...*

Annexe 4 : Synopsis de l'étude EPAHK

<p>Etude EPAHK</p> <p>Titre de l'étude :</p> <p>Etude observationnelle de l'impact, sur le pronostic, des différentes prises en charge des hémorragies graves chez les sujets traités par antivitamines K admis aux urgences.</p> <p>EPAHK : Etude Pronostique d'Antagonisation des Hémorragies sous aVK</p> <p>04 août 2008</p> <p>02</p> <p>Dr Eric Jaudinot</p> <p>étude observationnelle, descriptive, longitudinale, prospective, multicentrique, nationale et non-interventionnelle</p> <p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluer l'impact des différentes prises en charge des hémorragies graves sous antivitamines K sur la mortalité à 7 jours. <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Décrire les caractéristiques des sujets présentant une hémorragie grave ✓ Décrire la prise en charge thérapeutique des hémorragies graves. ✓ Identifier les facteurs de risque de décès dans la population étudiée <p>750</p> <p>50</p> <p>Nombre prévu de sujets :</p> <p>Nombre de centres :</p> <p>Critères de sélection :</p> <p>Les sujets remplissant tous les critères mentionnés ci-dessous seront inclus dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agés de plus de 18 ans - Traités par antivitamines K - Arrivant aux Urgences - Présentant une hémorragie grave répondant à l'un ou plusieurs des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ✓ Instabilité hémodynamique, (PAS<90mmHg ou diminution de 40mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM<65mmHg). ✓ Signe de choc, (lactates >2.5mmol/L, naibrures) ✓ nécessité d'un geste hémostatique urgent : ✓ chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie, ✓ nécessité d'une transfusion ✓ localisation menaçant le pronostic vital: <ul style="list-style-type: none"> - hémorragie intra-crânienne et intra spinale, - hémothorax, hémopneumothorax et rétro péricardique, - hémopéricarde - hématoème musculaire profond et/ou syndrome de loge ✓ hémorragie digestive aiguë 	<p>LFB</p>
---	------------

1/3

<p>Etude EPAHK</p> <p>Traitements à l'étude :</p> <p>Principaux critères d'efficacité :</p> <p>Principaux critères de tolérance :</p> <p>Considérations statistiques :</p> <p>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</p> <p>En considérant qu'environ 30% des sujets seront traités selon les recommandations associant des concentrés de facteurs vitamino-K dépendants (PFSB) et vitamine K et que le pourcentage de décès si les recommandations ne sont pas suivies serait de l'ordre de 20%. Une taille d'échantillon de N= 750 sujets permettra d'avoir une puissance de 80% pour mettre en évidence par test de Chi-2 une différence de 12% (variation absolue) entre les fréquences de décès chez les sujets traités ou non selon les recommandations. Le test sera bilatéral au seuil de 5%.</p> <p>Plan d'analyse</p> <p>L'ensemble des sujets inclus dans l'étude seront analysés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses descriptives <p>Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne, écart-type et intervalle de confiance à 95% bilatéral, médiane et quartiles. Les variables qualitatives seront décrites par leur fréquences et intervalle de confiance à 95% bilatéral associés.</p> <p>Pour les variables descriptives d'évènements pour lesquels le délai de survie est disponible, une description sous forme de courbe de survie sera faite et l'estimateur de Kaplan-Meier sera calculé.</p> <p>Les analyses descriptives pourront aussi être présentées après un croisement des critères pertinents pour la description de la population.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyses inférentielles. <p>Il faut noter que s'agissant d'une étude observationnelle les éventuelles différences portant sur les traitements devront être considérées avec une grande prudence et interprétées en fonction des biais possibles et des facteurs de confusion.</p>	<p>LFB</p> <p>Pas de traitement à l'étude</p> <p>Critère principal :</p> <p>Mortalité à 7 jours</p> <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ mortalité à 28 jours ✓ durée de séjour en réanimation ✓ nombre de jours vivants hors réanimation dans les 28 jours ✓ durée d'hospitalisation ✓ nombre de jours vivants hors hospitalisation dans les 28 jours <p>Récidive de l'hémorragie et complications thrombotiques (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, accident ischémique cérébral ou coronarien, thrombose artérielle, thrombose de valve, autre) seront surveillées et enregistrées.</p>
---	--

2/3

✓ Critère principal : Mortalité à 7j

Les caractéristiques des sujets et des prises en charges selon la survie/décès 7 Jours seront comparées d'abord par une procédure univariée:

- Pour les variables quantitatives: Test t ou test de Mann-Whitney selon le caractère gaussien ou non de la distribution statistique.

- Pour les variables qualitatives : test de Chi-2 ou test exact de Fisher (si les conditions de validité du Chi-2 ne sont pas remplies).

Cette analyse sera complétée par une analyse en régression logistique multivariée dont les covariables seront les variables identifiées comme facteur potentiel de gravité sur la base d'un $p < 0.2$ lors de l'analyse univariée.

✓ Critères secondaires

Les taux de mortalité à 28j selon les modalités de traitement seront comparés par les mêmes types d'analyse que le critère principal.

Les durées de séjour en réanimation et les durées d'hospitalisation seront analysées par test de Mann-Whitney comparant ces paramètres en fonction du type de prise en charge.

Tous les tests seront bilatéraux au seuil de significativité fixé à 5%.

Durée de l'étude :

Janvier 2009 – Octobre 2009

Annexe 5 : Score HAS-BLED

Table 10 Clinical characteristics comprising the HAS-BLED bleeding risk score

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. age >65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

^aHypertension' is defined as systolic blood pressure >160 mmHg. 'Abnormal kidney function' is defined as the presence of chronic dialysis or renal transplantation or serum creatinine $\geq 200 \mu\text{mol/L}$. 'Abnormal liver function' is defined as chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis) or biochemical evidence of significant hepatic derangement (e.g. bilirubin $> 2 \times$ upper limit of normal, in association with aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase $> 3 \times$ upper limit normal, etc.). 'Bleeding' refers to previous bleeding history and/or predisposition to bleeding, e.g. bleeding diathesis, anaemia, etc. 'Labile INRs' refers to unstable/high INRs or poor time in therapeutic range (e.g. $< 60\%$). Drugs/alcohol use refers to concomitant use of drugs, such as antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs, or alcohol abuse, etc. INR = international normalized ratio. Adapted from Pisters et al.⁶⁰

Annexe 6 : Score CHADS₂-Vasc

Table 8 CHA₂DS₂-VASc score and stroke rate

(a) Risk factors for stroke and thrombo-embolism in non-valvular AF		
'Major' risk factors	'Clinically relevant non-major' risk factors	
Previous stroke, TIA, or systemic embolism Age ≥ 75 years	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF $\leq 40\%$) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65–74 years Vascular disease ^a	
(b) Risk factor-based approach expressed as a point based scoring system, with the acronym CHA ₂ DS ₂ -VASc (Note: maximum score is 9 since age may contribute 0, 1, or 2 points)		
Risk factor	Score	
Congestive heart failure/LV dysfunction	1	
Hypertension	1	
Age ≥ 75	2	
Diabetes mellitus	1	
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2	
Vascular disease ^a	1	
Age 65–74	1	
Sex category (i.e. female sex)	1	
Maximum score	9	
(c) Adjusted stroke rate according to CHA ₂ DS ₂ -VASc score		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year) ^b
0	1	0%
1	422	1.3%
2	1230	2.2%
3	1730	3.2%
4	1718	4.0%
5	1159	6.7%
6	679	9.8%
7	294	9.6%
8	82	6.7%
9	14	15.2%

Annexe 7 : Protocole de prise en charge des complications hémorragiques graves

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 17 octobre 2010	Rédacteurs :	Index :
Date de validation : 17 octobre 2010	L.Soulat M.Leclerc	MED
Réf :		Page 1/3

Prise en charge des complications hémorragiques graves sous AVK

1/ Objectifs :

Identification et prise en charge des patients admis pour hémorragie grave sous AVK

- Prévican® = fluindione
- Sintrom® et Minisintrom® = acénocoumarol
- Coumadine® = warfarine

2/ Situations qualifiant de grave une hémorragie sous AVK :

- extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- instabilité hémodynamique : signes de choc, PAM < 65mmHg
- nécessité d'un geste hémostatique urgent
- nécessité d'une transfusion de culots globulaires
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel :
 - intracrânienne ou intraspinale
 - intraoculaire ou retro-orbitaire
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
 - hémorragie digestive aiguë
 - hémarthrose
- situations à haut risque : traumatismes à haute cinétique et polytraumatisme.

3/ Prise en charge de la réversion :

- But = restauration d'une hémostase normale soit **INR < 1,5** (ou < 1,2 pour les hémorragies intracrâniennes)
- Mesure de l'INR en urgence lors du bilan initial
- Ne pas attendre le résultat de l'INR
 - ✗ INR, contemporain de l'hémorragie, connu :

MOTS CLES	Anticoagulants / AVK / Iatrogénie / Surdosage
-----------	---

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 10 octobre 2010	Rédacteurs : L.Soulat M.Leclerc	Index :
Date de validation : 10 octobre 2010		MED
Réf :		Page 2/3

- INR 2-3,5 => Kaskadil®/Kanokad® 10 à 20UI/kg
- INR > 3,5 => Kaskadil®/Kanokad® 25 UI/kg
- ✗ INR non connu => **Kaskadil®/Kanokad® 25UI/kg**

→ Vitesse de perfusion minimale : **4ml/min, perfusion en bolus sur 3 minutes possible.**

→ TOUJOURS associer => **Vitamine K 10mg** PO ou IVD

→ **INR de contrôle**

- **30 minutes** après la perfusion de kaskadil®/Kanokad®
- **6 heures** après la perfusion de kaskadil®/Kanokad®

→ Si l'INR reste supérieur à 1,5 = dose complémentaire de kaskadil®/Kanokad®

- INR 2-3,5 => Kaskadil®/Kanokad® 10 à 20UI/kg
- INR > 3,5 => Kaskadil®/Kanokad® 25 UI/kg
- INR de contrôle à 30 minutes

→ Arrêt du traitement AVK

4/ Mesures administratives :

- Disponibilité du produit (*Localisation*)
- Fiche de traçabilité à compléter (*Localisation*)

5/ Situations particulières :

- plaies étendues, musculaires ou nécessitant une suture vasculaire
- epistaxis résolue par simple méchage antérieur bilatérale
- traumatisme crânien

→ Pas de réversion systématique

→ mesure de l'INR et prise en charge du surdosage éventuel (cf protocole spécifique)

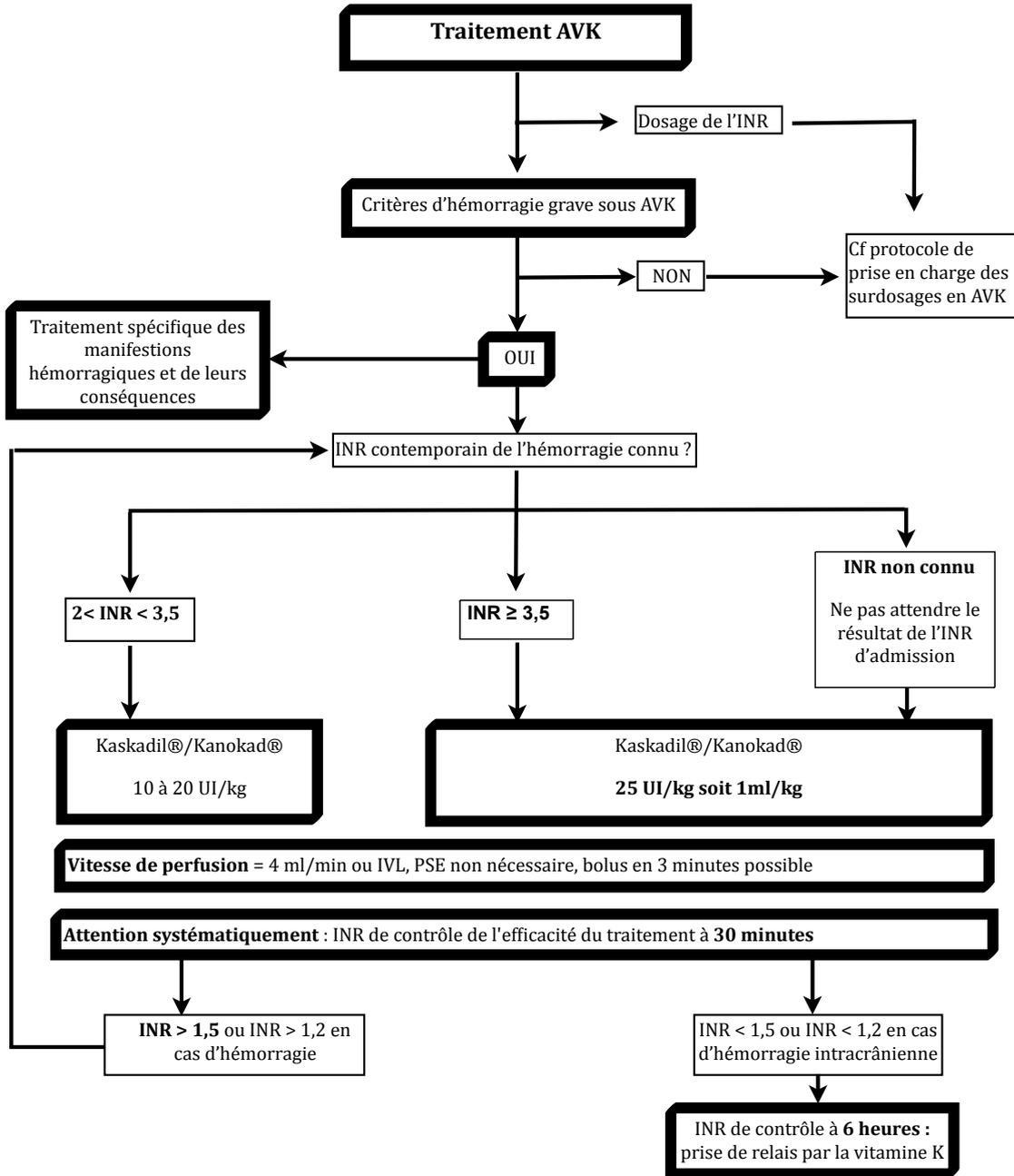
→ hospitalisation pour surveillance de 24h (UHCD pour plaies et traumatismes crâniens, ORL pour les epistaxis)

→ réversion si persistance du saignement, instabilité hémodynamique ou nécessité de transfusion.

→ dans le cas du traumatisme crânien : scanner à H6 ou avant en cas de symptomatologie neurologique.

MOTS CLES	Anticoagulants / AVK / Iatrogénie / Surdosage
-----------	---

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 10 octobre 2010	Rédacteurs : L.Soulat M.Leclerc	Index :
Date de validation : 10 octobre 2010		MED
Réf :		Page 3/3



MOTS CLES : Anticoagulants / AVK / Iatrogénie / Surdosage

Annexe 7 bis : Protocole de prise en charge des surdosages en AVK

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : L.Soulat M.Lelerc	Index :
Date de validation : 12 octobre 2010		MED
Réf :		Page 1/1

Prise en charge des situations de surdosage en AVK

1/ Objectifs :

- Identifier et prendre en charge les surdosages en AVK
- Identifier les situations nécessitant un avis spécialisé

2/ Tableau de recommandations de la HAS :

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 par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A²) 	<ul style="list-style-type: none"> • saut d'une prise • un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K <i>per os</i> (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A) 	<ul style="list-style-type: none"> • un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

3/ Recherche systématique de la cause du surdosage :

- Introduction d'un nouveau médicament, modification de posologie, automédication,
- Episode infectieux, dégradation de la fonction rénale, intoxication éthylique
- Défaut d'observance

4/ Remplir la lettre type pour le médecin traitant :

Une copie se trouve dans cette pochette du classeur des protocoles
La version informatique est imprimable et stocké dans : (*ligne d'adressage*)

MOTS CLES	Anticoagulants / AVK / Iatrogénie / Surdosage
-----------	---

Annexe 8 : Affiche pour le poste IOA

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 14 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L. Soulat</i> <i>M. Leclerc</i>	Index :
Date de validation : 14 octobre 2010		MED
Réf :		Page 1/1

Prise en charge des patients sous AVK au poste IOA

1 / Identification des situations faisant se poser la question d'un traitement AVK :

- **Tout patient admis pour un saignement :**
plaie, épistaxis, rectorragie, hématurie, hémoptysie, hématurie, gingivorragie, hématomes, ecchymoses diffuses.
- **Tout patient suspect de saignement :**
trouble de conscience, traumatisme crânien (y compris chute du patient de sa hauteur), accident de la voie public ou autre traumatisme à haute cinétique, suspicion de fracture, pâleur ou patient adressé pour anémie, signes de choc (hypotension, tachycardie, marbrures).

L'identification d'une de ces situations doit faire poser la question au patient ou à son entourage :

«Prend-il un traitement anticoagulant per os de type :

- **Previscan®**
- **Coumadine®**
- **Sintrom® ? »**

2/ En cas de réponse positive :

- 1 - Remplir la fiche «Hémorragie sous AVK» :
 - Etiquette patient
 - Nom de l'anticoagulant ? (Previscan®, Coumadine®, Sintrom®)
 - Dernier INR connu ?
 - Disponibilité du carnet de suivi AVK ? Si oui le relever.
 - Manifestation clinique/Motif d'admission
- 2 - Appel du médecin responsable U1 pour évaluation de la gravité et décider de l'orientation au déchocage ou en secteur et de la priorité d'installation
- 3 - Perfusion et bilan systématiques :
 - Sérum physiologique en garde veine, 500 ml/24h.
 - Bilan : NFS et INR, ionogramme, groupe sanguin et RAI prélevés et envoyé en analyse après avis du médecin U1.

Annexe 8 bis : Fiche de recueil au poste IOA

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.			
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L. SOULAT</i> <i>M. Leclerc</i>	Index :	
Date de validation : 12 octobre 2010		MED	
Réf :		Page 1/2	

IOA - Prise en charge des complications hémorragiques sous AVK

Étiquette patient

A remplir par l'IOA :

- Motif d'admission :
- Heure d'admission :
- Traitement pris :
 - Préviscan®
 - Coumadine®
 - Sintrom®/Minisintrom®
- Dernier INR connu :
- Carnet de suivi AVK :
 - Utilisé par le patient : OUI NON
 - Disponible à l'admission : OUI NON

Partie Médecin :

- Critères d'hémorragie grave (cf protocole) : OUI NON
Lequel :
- Orientation : Déchocage Circuit long Circuit court
- Données bio-cliniques :
 - Indication du traitement :
 - Circonstances particulières :
 - Traumatisme
 - Contexte infectieux
 - Relais héparine-AVK
 - Traitement débuté il y a moins d'un mois
 - Chirurgie récente
 - INR à l'admission : Heure d'obtention de l'INR :
 - Diagnostic : Heure du diagnostic :

MOTS CLES	AVK / Hémorragie / Kaskadil / PPSB / Surdosage
-----------	--

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L. SOULAT</i> <i>M. Leclerc</i>	Index :
Date de validation : 12 octobre 2010		MED
Réf :		Page 2/2

4. Prise en charge :

- Vitamine K : NON OUI Dose :mg Heure :

- Kaskadil® : NON OUI Dose :UI/kg Heure :

Si décision d'utilisation du Kaskadil® :

- INR de contrôle à 30 min : NON OUI Résultat :

- Dose de Kaskadil® complémentaire : Non OUI Dose :UI/kg

- INR de contrôle à 6 heures : NON OUI Résultat :

5. Orientation :

- Service de médecine
- Service de chirurgie
- UHCD
- Réanimation
- Domicile

- Décès aux urgences

- Durée d'hospitalisation : jours

MOTS CLES	AVK / Hémorragie / Kaskadil / PPSB / Surdosage
-----------	--

Annexe 9 : Fiche réflexe d'utilisation du Kaskadil® ou du Kanokad®

Fiche réflexe d'utilisation du Kaskadil® ou du Kanokad®

Cher confrère,

Vous vous apprêtez à administrer du PPSB à votre patient qui en a urgemment besoin.

Permettez-moi de vous rappeler quelques conseils d'utilisation optimale :

1. La dose en cas d'hémorragie grave (indications → cf protocole) :

- 1.1. Si l'INR n'est pas connu est de**25 UI/Kg soit 1ml/Kg**
- 1.2. Si l'INR est connu et entre 2 et e 3,5 est de10 à 20 UI/kg
- 1.3. Si l'INR est connu et > 3,525 UI/Kg soit 1 ml/Kg

NB : les deuxième et troisième situations ne doivent être effectives qu'en cas de complément de dose ou de patient venant avec un résultat d'INR datant du jour. **Sinon la première situation s'applique.**

2. Vitesse de perfusion :

Vitesse préconisée **4ml/min**.

Cette vitesse est indicative et minimale.

Elle correspond à 20 minutes pour la réversion d'un patient de 80kg.

Il n'est plus indispensable d'utiliser le PSE, ça fait perdre du temps !

3. Toujours associer de la vitamine K IVD ou PO

Dose de **vitamine K = 10 mg**.

Préférer PO si possible.

Attention : la vitamine K est photosensible = pas de perfusion longue.

Les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption de la vitamine

K = ne pas utiliser la voie orale en cas d'antécédent de

cholecystectomie.

4. Contrôle secondaires de l'INR :

- 4.1. Un contrôle de l'INR est nécessaire **30 minutes** après la fin de la perfusion.

But : Confirmer que votre traitement a été efficace, le cas échéant compléter la dose de PPSB selon les indication du premier paragraphe.

- 4.2. Un second contrôle de l'INR est nécessaire **6 heures** après la perfusion.

But : Vérifier la prise de relais du PPSB par la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants.

Annexe 10 : Lettre type adressée au Médecin Généraliste

Docteur

Cher confrère,

Votre patiente, Mme, Mr, Mlle* a été vue en consultation au service des urgences de Châteauroux le/..../.... pour un problème lié à un surdosage en AVK.

Elle, il* présentait à l'examen :

Son INR à l'arrivée était à

Son taux d'hémoglobine àg/l

Il a été procédé à :

- l'administration de vitamine K à la dose de mg
- la transfusion de culots globulaires

Selon les éléments en notre possession la cause probable de ce surdosage :

- a pu être identifié et est du à
- n'a pu être identifiée.

Une ordonnance de contrôle de l'INR et de la NFS* lui a été remise et est à réaliser dans 24/48* heures.

Il a été précisé sur cette dernière que le résultat vous soit transmis le jour même.

L'adaptation ultérieure de la posologie du traitement doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement AVK.

Un avis spécialisé :

- a été nécessaire et à conclure :
- n'a pas été nécessaire

A la sortie, la modification du traitement consiste en :

- une diminution de la posologie à la dose de
- un arrêt du traitement de 24 heures.

Nous vous laissons le soin de réévaluer la nécessité du traitement.

Confraternellement,

Date :

Docteur

NB : votre patient ne disposant pas de carnet de suivi de son traitement AVK, un exemplaire lui a été remis et est à remplir avec vous lors de sa prochaine consultation.

(*) rayer les mentions inutiles.

Annexe 11 : Fiche de recueil à la régulation du SAMU 36

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.			
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L. SOULAT</i>	Index :	
Date de validation : 12 octobre 2010		MED	
Réf :		Page 1/2	

Régulation - Prise en charge des complications hémorragiques sous AVK

Nom et prénom du patient :

.....

Étiquette patient

A remplir lors de la régulation téléphonique :

1. Motif d'appel :
2. Heure d'appel :
3. Traitement pris :
 - Préviscan®
 - Coumadine®
 - Sintrom®/Minisintrom®
4. Indication du traitement :
5. Décision de départ d'une unité pré-hospitalière : OUI NON
6. Kaskadil® disponible en pré-hospitalier : OUI NON

Partie Médecin :

1. Critères d'hémorragie grave (cf protocole) : OUI NON
 Lequel :
2. Décision de réversion pré-hospitalière : OUI NON
3. Données bio-cliniques :
 - Circonstances particulières :
 - Traumatisme
 - Contexte infectieux
 - Relais héparine-AVK
 - Traitement débuté il y a moins d'un mois
 - Chirurgie récente
 - INR à l'admission : Heure d'obtention de l'INR :
 - Diagnostic : Heure du diagnostic :

MOTS CLES	AVK / Hémorragie / Kaskadil / PPSB / Surdosage
-----------	--

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L. SOULAT</i>	Index :
Date de validation : 12 octobre 2010		MED
Réf :		Page 2/2

4. Prise en charge :

- Vitamine K : NON OUI Dose :mg Heure :

- Kaskadil® : NON OUI Dose :UI/kg Heure :

Si décision d'utilisation du Kaskadil® :

- INR de contrôle à 30 min : NON OUI Résultat :

- Dose de Kaskadil® complémentaire : Non OUI Dose :UI/kg

- INR de contrôle à 6 heures : NON OUI Résultat :

5. Devenir du patient :

- A l'arrivée aux urgences :

- Déchocage
- Circuit long
- Circuit court

- Après passage aux urgences :

- Service de médecine
- Service de chirurgie
- UHCD
- Réanimation
- Domicile

- Décès en pré-hospitalier :

- Décès aux urgences

- Durée d'hospitalisation : jours

MOTS CLES	AVK / Hémorragie / Kaskadil / PPSB / Surdosage
-----------	--

Annexe 12 : Ancien protocole de prise en charge des hémorragies sous traitement anticoagulant

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		VERSION 1
Date de création : 12 octobre 2010	Rédacteurs : <i>L.MINOIS</i> <i>L.SOULAT</i>	Index :
Date de validation : 12 octobre 2010		MED
Réf :		Page 1/1

Prise en charge des complications des Anticoagulants aux Urgences

Objectifs

Définir les modalités de prise en charge d'un surdosage par un traitement anti-coagulant avec

- Anti-vitamine K (AVK)
- Héparine non fractionnée (HNF)
- Anti-plaquettaire

Surdosage Par AVK	Surdosage par héparine	Surdosage par anti-plaquettaires
Tromexane® Sintrom® Previscan®	Héparine non Fractionnée (HNF) HBPM	Asasantine® Persantine® Ticlid® Plavix® Anti GPIIb-IIIa
Rechercher une interférence médicamenteuse (AVK° ++)		
Mesure INR TP	HNF mesure du TCA HBPM : éventuellement activité anti Xa Fonction rénale	NFS Numération plaquettaire
Attitude suivant gravité clinique		
1- Arrêt du traitement par AVK		Transfusion plaquettaire si hémorragie grave après correction de l'anémie et de l'hypothermie
Correction non urgente = pas de manifestation clinique	Correction Urgente = INR élevé et syndrome hémorragique	
2- Vitamine K per os 1 à 2mg / jour	2- Vitamine K 10 mg IVD à renouveler après 12h	
	3 - KASKADIL cf protocole Spécifique	
	4 - PFC si déficit associé en facteurs de la coagulation non vit K dépendants ou syndrome hémorragique de plus de 1 masse sanguine	
Sulfate de Protamine = antidote spécifique de l'Héparine		
Surdosage HNF	Surdosage HBPM	
100 U de protamine neutralisent 100 UI d'héparine	100 U de protamine neutralisent environ 60 UI d'HBPM	
Surveillance TCA		

MOTS CLES	Antiagrégants / Anticoagulants / AVK / Héparine / Iatrogénie / Surdosage
-----------	--

Annexe 13 : Ancien protocole, modalités d'administration du PPSB

CENTRE HOSPITALIER DE CHATEAUROUX GUIDE DES BONNES PRATIQUES S.A.M.U. - Centre 15 - S.M.U.R. - S.A.U. - U.H.C.D.		Index :	
Date de création :	Rédacteurs : L. SOULAT	MED	
Date de validation			
Réf :	Page 1/1		

Utilisation KASKADIL = Complexe prothrombique humain (PPSB)

PRESENTATION

Flacon poudre + 10 ml solvant pour solution injectable
Flacon poudre + 20 solvant pour solution injectable

COMPOSITION

	Par ml de solution	Flacon de 10 ml Reconstitué	Flacon de 20 ml reconstitué
Facteur X de coagulation humain (facteur STUART)	40 UI	400 UI	800 UI
Facteur II de coagulation humain (PROTHROMBINE°)	37 UI	370 UI	740 UI
Facteur VII de coagulation humain (PROCONVERTINE)	25 UI	250 UI	500 UI
Facteur IX de coagulation humain (facteur ANTIHEMOPHILIQUE B)	25 UI	250 UI	500 UI

INDICATIONS et POSOLOGIE

Traitement et prévention des accidents hémorragiques

- en cas de déficit global et sévère en facteur vitamine K dépendant
- en cas de surdosage en AVK

Traitement et prévention des accidents hémorragiques

- en cas de déficit constitutionnel en Facteur II ou en Facteur X

POSOLOGIE

Accident ou risque hémorragique à court terme Lors d'un traitement anticoagulant efficace (TP entre 25 et 40% ou INR entre 2 et 3,5)	10 à 20 UI / kg (en unité de facteur IX)
Accident ou risque hémorragique en cas de surdosage en AVK	20 à 30 UI / kg (en unité de facteur IX) 1 seule administration + prescription simultanée de la vitamine K
Déficit constitutionnel en facteur II : L'injection de 1 UI / kg de facteur II augmente le taux circulant de 2 % environ	Formule à utiliser : Nombre d'UI de F acteur II à administrer = Augmentation souhaitée (%) x poids (kg) x 0,5
Déficit constitutionnel en Facteur X L'injection de 1 UI / kg de facteur X augmente le taux circulant de 1,7 % environ	Formule à utiliser : Nombre d'UI de F acteur II à administrer = Augmentation souhaitée (%) x poids (kg) x 0,6

MODE D'ADMINISTRATION :

Poudre à reconstituer avec de l'Eau Pour Préparation Injectable
Perfusion au PSE débit maximum autorisé = **4 ml/minute**



régler
débit PSE
= 60 ml / h

LOCALISATION DANS LE SERVICE

Produit à demander à la pharmacie systématiquement
Utiliser Fiche de commande Médicaments sanguins labiles

COMPLETER LA FICHE DE TRACABILITE

- 1 volet pour le dossier patient
- 1 volet pour la pharmacie

MOTS CLES	AVK / Hémorragie / Kaskadil / PPSB / Surdosage
-----------	--

**Avis favorable de la Commissions des thèses
du Département de Médecine Générale
en date du 12 novembre 2009**

Le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'K. GUILLET', written over a light blue rectangular background.

**Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

LECLERC Maxence

Thèse n°

97 pages – 12 tableaux – 15 graphiques – 15 Annexes

Résumé :

Introduction :

L'anticoagulation orale est une thérapeutique indispensable en prévention des événements thrombotiques et emboliques. Elle concerne environ 900 000 personnes en France. Les antivitamines K, prescrites depuis les années 1950, sont encore les seules molécules couramment prescrites. Malgré un recul d'utilisation de plus de 50 ans les AVK sont au premier rang des molécules à potentiel iatrogène. L'incidence des saignements majeurs est estimé à 7%. Dans cette étude nous avons analysé les caractéristiques démographiques et cliniques des patients admis pour hémorragie grave, selon la définition des recommandations professionnelles de la HAS de 2008, puis nous avons fait un état des lieux de la prise en charge aux urgences du CH de Châteauroux. Le but étant d'évaluer la prise en charge à la lumière des recommandations et d'établir des mesures visant à améliorer les pratiques au niveau local.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, non interventionnelle et descriptive, menée de mai 2009 à mai 2010. Les patients étaient inclus via la régulation du SAMU 36. Tout patient admis au SAU pour un motif évoquant un saignement, un état de choc ou une anémie nécessitant transfusion était listé. Après vérification rapide de la présence d'un traitement habituel par AVK, l'inclusion du patient était validée. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, médiane et les valeurs extrêmes. Les variables descriptives ont été converties en effectif et décrites par leur pourcentage de la population étudiée.

Résultats :

62 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 76 ans. Les indications de traitement se répartissaient comme suit : 71% de fibrillation auriculaire, 21% de maladie thromboembolique veineuse, 6% de prothèse valvulaire mécanique, 2% autre. Le traitement était en cours depuis plus de 5 ans dans 74% des cas. 31% des patients avaient un score de risque hémorragique, HAS BLED supérieur à 3. 13,3% utilisaient le carnet de suivi édité par l'AFFSAPS. Un saignement non contrôlable par les moyens usuels était retrouvé dans 55,2% des cas, de localisation menaçant le pronostic vital dans 32,8%, nécessitant une transfusion dans 7,5%, nécessitant un geste hémostatique urgent dans 4,5%. L'INR moyen à l'admission était de 3,06. La prise en charge était conforme aux recommandations en terme d'indication et dose dans 4,8% des cas. Deux contrôles d'INR à H+6 de l'administration du PPSB ont été réalisés, aucun 30 minutes après. Le taux de mortalité était de 16,1%. Le traitement AVK a été arrêté dans 66% des cas.

Conclusion :

Nous l'avons vu dans notre étude, la prise en charge des accidents hémorragiques sous antivitamine K est très imparfaite dans notre structure d'urgence comme dans d'autres. Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures correctives afin qu'à la complication liée au traitement ne soit pas ajoutée une perte de chance liée à un traitement non optimal. Ces mesures passent par une adaptation des recommandations aux contraintes locales (disponibilité du produit par exemple), par une formation du personnel médical et paramédical ainsi que par la mise en place d'une filière de prise en charge rapide des patients sous AVK admis pour un motif évoquant un saignement. Si nous voulons modifier les pratiques au niveau local il est nécessaire d'intégrer les recommandations à un protocole de service concerté.

Mots clés :

- Antivitamine K
- Hémorragie grave
- PPSB
- Iatrogénie

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Yves GRUEL
Membres : Monsieur le Professeur Pierre François DEQUIN
Monsieur le Professeur Marc LAFFON
Monsieur le Docteur Louis SOULAT
Monsieur le Docteur Xavier ROY

Date de la soutenance : 5 novembre 2010