



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

**Anne MERCURI**

Le 4 décembre 2009

ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE ET DES HÉMORRAGIES  
SOUS ANTIVITAMINES K AU SERVICE DES URGENCES DU CHU DE NANCY

Examineurs de la thèse :

M. BOLLAERT P.E.

Professeur

Président

M. LECOMPTE T.

Professeur

M. AUDIBERT G.

Professeur

Melle VALANCE A.

Docteur en Médecine



Juges



# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

**Anne MERCURI**

Le 4 décembre 2009

ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE ET DES HÉMORRAGIES  
SOUS ANTIVITAMINES K AU SERVICE DES URGENCES DU CHU DE NANCY

Examineurs de la thèse :

M. BOLLAERT P.E.	Professeur	Président
M. LECOMPTE T.	Professeur	} Juges
M. AUDIBERT G.	Professeur	
Melle VALANCE A.	Docteur en Médecine	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**

**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Assesseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

**M. le Professeur Laurent BRESLER**

**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Étienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

*Université Catholique, Louvain (Belgique)*

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des*

*Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT  
Professeur de Réanimation Médicale

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.  
Au cours de nos études, nous avons apprécié vos qualités pédagogiques et humaines.  
Vous avez accepté de suivre notre travail et nous espérons qu'il sera à la hauteur de votre confiance.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Thomas LECOMPTE  
Professeur d'Hématologie

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos Juges et de bénéficier de votre autorité scientifique.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements et vous prions de croire en notre grande estime.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.  
Nous vous exprimons nos sincères remerciements et vous prions de croire en notre grande  
estime.

À NOTRE JUGE

Mademoiselle le Docteur Aude VALANCE  
Docteur en médecine

Tu m'as accompagnée et soutenue tout au long de ce travail que tu as accepté de diriger.  
Merci pour tes conseils et ta disponibilité.

À Rémi, que j'aime, merci de m'avoir soutenue ,merci de ton aide précieuse et de ta patience, Saches que tu resteras toujours ma priorité, et que notre vie privée passera avant tout.

À mon frère Paul, merci pour notre complicité depuis toutes ces années même pendant notre cohabitation parfois mouvementée, merci de ton aide « technique » si précieuse et de tout ce temps passé malgré la distance.

À mes parents qui m'ont apporté un soutien inconditionnel tout au long de mon cursus et qui ont su être présents et disponibles à chaque instant.

À ma grand-mère, qui me protège.

À toute ma famille.

À mes amis.

Aux Docteurs Thierry Jacques et Sandrine Boussat.

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>20</b>
<b>ÉTAT DES LIEUX ET ACTUALITÉS SUR LES AVK .....</b>	<b>22</b>
1. Pharmacovigilance des AVK et situation en France.....	22
2. Chronologie des mesures prise en France.....	24
<b>GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>27</b>
1. Les AVK.....	27
1.1. Spécialités d'AVK commercialisées en France.....	27
1.2. Pharmacodynamie.....	27
1.3. Pharmacocinétique.....	28
1.4. Les Interactions médicamenteuses .....	30
1.5. Les indications .....	31
1.6. Les contre-indications.....	32
1.6.1. Les contre-indications absolues sont :.....	32
1.6.2. Les contre-indications relatives sont :.....	32
1.7. Effets indésirables .....	33
1.7.1. Manifestations hémorragiques .....	33
1.7.2. Autres effets indésirables en dehors des hémorragies.....	33
1.8. Surveillance Biologique.....	34
2. La vitamine K .....	35
2.1. Spécialité .....	35
2.2. Pharmacodynamie.....	35
2.3. Pharmacocinétique.....	35
2.4. Les interactions.....	36
2.5. Les indications .....	36
2.6. Les contre-indications .....	36
2.7. Effets indésirables .....	36
3. Le CCP (Concentré de Complexe Prothrombinique).....	37
3.1. Spécialité .....	37
3.2. Pharmacodynamie.....	37
3.3. Pharmacocinétique.....	38
3.4. Les interactions médicamenteuses .....	38
3.5. Les indications .....	38
3.6. Les contre-indications, mise en garde et précaution d'emploi.....	38
3.7. Prescription et surveillance .....	39
3.8. Effets indésirables .....	40
4. Surdosage : Revue de la littérature .....	40
4.1. Surdosage asymptomatique.....	40
4.1.1. Définition .....	40
4.1.2. Moyens thérapeutiques de correction.....	40
4.1.2.1. L'arrêt simple du traitement .....	40

4.2.1.2. Efficacité et mode d'administration de la vitamine K.....	41
4.1.3. Les Recommandations existantes relatives au surdosage asymptomatique.....	43
<b>4.2. Hémorragie .....</b>	<b>43</b>
4.2.1. Classifications .....	43
4.2.1.1. Le Bleeding Severity Index développé et validé par Landerfeld en 1987. ....	44
4.2.1.1.1. Hémorragie majeure :.....	44
4.2.1.1.2. Hémorragie mineure :.....	44
4.2.1.2. La classification de Fihn (1993).....	44
4.2.1.2.1. Hémorragie mineure :.....	44
4.2.1.2.2. Hémorragie sérieuse :.....	45
4.2.1.2.3. Hémorragie menaçant le pronostic vital :.....	45
4.2.1.2.4. Hémorragie fatale :.....	45
4.2.1.3. Classification de la Fédération Italienne des Cliniques des Anticoagulants....	45
4.2.1.3.1. Hémorragie majeure :.....	45
4.2.1.3.2. Hémorragie mineure :.....	45
4.2.1.4. Classification du sous-comité « Contrôle de l'anticoagulation » de la Société Internationale de thrombose et d'hémostase. ....	46
4.2.1.4.1. Hémorragie majeure :.....	46
4.2.1.4.2. Hémorragie mineure :.....	46
4.2.2. Facteurs de risque.....	46
4.2.2.1. Le surdosage.....	46
4.2.2.2. Les différentes interactions .....	47
4.2.2.3. L'âge.....	48
4.2.2.4. Les variations interindividuelles .....	49
4.2.3. Score de risque hémorragique .....	50
4.2.4. Traitement des hémorragies mineures (définies comme telles dans les classifications ci dessus).....	51
4.2.5. Traitement des hémorragies graves.....	51
4.2.5.1. Le concentré de complexe prothrombinique (CCP).....	51
4.2.5.1.1. Efficacité .....	51
4.2.5.1.2. Posologie .....	53
4.2.5.1.3. Synthèse- recommandations.....	53
4.2.5.2. Plasma frais congelé (PFC) .....	54
4.2.5.3. Facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN ®).....	54
<b>4.3. Prévention .....</b>	<b>55</b>
4.3.1. Actions vers les patients .....	55
4.3.2. Sensibiliser et former les professionnels de santé .....	56
4.3.3. Impliquer les laboratoires d'analyses médicales .....	57
4.3.4. Nouvelles perspectives .....	57
<b>ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE .....</b>	<b>58</b>
<b>1. ÉTUDE DES CAS DE SURDOSAGE ET/OU HÉMORRAGIE SOUS AVK .....</b>	<b>58</b>
<b>1.1. Patients et méthodes.....</b>	<b>58</b>
1.1.1. Type et lieu d'étude.....	59
1.1.2. Sélection des patients .....	59
1.1.3. Recueil des données .....	60
1.1.4. Analyse statistique.....	60
<b>1.2. Résultats .....</b>	<b>60</b>
1.2.1. Résultats Analyse descriptive pour le premier semestre 2008. ....	60

1.2.1.1. Effectif total.....	60
1.2.1.2. Age .....	60
1.2.1.3. Sexe ratio.....	61
1.2.1.4. Indications du traitement par AVK .....	62
1.2.1.5. Molécules .....	62
1.2.1.6. INR .....	63
1.2.1.7. Hémorragie.....	64
1.2.1.8. Caractéristiques de la prise en charge .....	64
1.2.1.8.1. Traitement .....	64
1.2.1.8.2. Hospitalisation.....	64
1.2.1.8.3. Mortalité au SAU .....	65
1.2.1.8.4. Suivi des recommandations.....	65
1.2.1.8.4.1. Vitamine K .....	65
1.2.1.8.4.2. Le CCP .....	66
1.2.1.8.2.1. Délai de prescription du CCP après l'arrivée du patient .....	66
1.2.1.8.2.2. Délai d'administration du CCP après prescription.....	66
1.2.1.8.3. Co-prescription vitamine K/CCP .....	66
1.2.1.8.4. INR de contrôle .....	67
1.2.2. Résultats Analyse descriptive pour le premier semestre 2009 .....	67
1.2.2.1. Effectif total.....	67
1.2.2.2. Age .....	67
1.2.2.3. Sexe ratio.....	68
1.2.2.4. Indications du traitement par AVK .....	68
1.2.2.5. Molécules .....	69
1.2.2.6. INR .....	70
1.2.2.7. Hémorragie.....	70
1.2.2.8. Caractéristiques de la prise en charge .....	71
1.2.2.8.1. Traitement .....	71
1.2.2.8.2. Hospitalisation.....	71
1.2.2.8.3. Mortalité au SAU .....	72
1.2.2.8.4. Suivi des recommandations.....	72
1.2.2.8.4.1. Vitamine K .....	72
1.2.2.8.4.2. Le CCP .....	73
1.2.2.8.4.2.1. Délai de prescription du CCP après l'arrivée du patient .....	73
1.2.2.8.2.2. Délai d'administration du CCP après prescription.....	73
1.2.2.8.3. Co-prescription vitamine K/CCP .....	73
1.2.2.8.4. INR de contrôle .....	73

1.2.3.Comparaison des deux séries .....	74
1.2.3.1.La population étudiée .....	74
1.2.3.2. La prise en charge au SU.....	74
1.2.3.2.1.L'orientation du patient.....	74
1.2.3.2.2.Traitement par Vitamine K.....	75
1.2.3.2.3.Traitement par CCP.....	75
1.2.3.2.4..INR de contrôle .....	75
1.2.3.2.5.Localisation de l'hémorragie.....	76
<b>2. ÉTUDE AUPRÈS DES URGENTISTES.....</b>	<b>77</b>
<b>2.1. Matériel et méthode.....</b>	<b>77</b>
2.1.1.Type d'étude.....	77
2.1.2.Recueil de données.....	77
<b>2.2. Résultats .....</b>	<b>77</b>
2.2.1.Connaissance de l'existence d'un protocole de prise en charge au sein du CHU..	77
2.2.2.Conditions de prise en charge .....	78
2.2.3.Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique .....	79
2.2.4.L'hémorragie grave .....	79
2.2.5.Information du médecin traitant.....	80
<b>3. DISCUSSION .....</b>	<b>81</b>
<b>3.1. Principaux résultats .....</b>	<b>81</b>
3.1.1.Population étudiée .....	81
3.1.2.Information sur les recommandations .....	81
3.1.3.Suivi des recommandations.....	82
3.1.3.1. La Vitamine K.....	82
3.1.3.2. Le CCP.....	83
3.1.3.3. La co-prescription vitamine K-CCP.....	83
3.1.3.4. L'INR de contrôle .....	83
<b>3.2. Limites de notre étude.....</b>	<b>84</b>
<b>3.3. Perspectives solutions améliorations .....</b>	<b>85</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>

## **GLOSSAIRE**

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

EP : Embolie Pulmonaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus Du Myocarde

INR : International Normalized Ratio

ISI : International Sensitivity Index

MTEV : Maladies Thromboemboliques Veineuses

OAP : Oedème Aigu Pulmonaire

PFC : Plasma Frais Congelé

SU : Structure d'Urgence

TP : Taux de Prothrombine

TVP : Thromboses Veineuses Profondes

TQ : Temps de Quick

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

UNV : Unité NeuroVasculaire

## INTRODUCTION

L'anticoagulation orale est largement utilisée dans la prévention des évènements thrombotiques, notamment en cas de fibrillation auriculaire, de prothèse valvulaire cardiaque ou de maladie thromboembolique.

L'anticoagulant oral majoritairement utilisé reste l'antivitamine K (AVK) même s'il existe d'autres molécules telles que le ximélagatran ou le dabigatran etexilate encore au stade expérimental ou prescrits de façon marginale. Notre étude portera donc exclusivement sur les AVK.

En France, environ 900 000 patients sont traités par AVK, soit près de 1% de la population (1). Cette proportion va, selon toute vraisemblance, s'accroître dans les prochaines années. Une étude américaine suggère l'augmentation par trois du nombre de patient sous AVK d'ici 2050 (2). Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires sont la principale raison de cette évolution exponentielle (3).

Les anticoagulants oraux de type AVK ont une marge thérapeutique étroite. La survenue d'un saignement reste la complication la plus redoutée lors de l'utilisation de ces molécules. Les accidents hémorragiques liés aux AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes, soit environ 17 000 hospitalisations par an (1). Cette iatrogénicité est à l'origine d'une morbi-mortalité importante à laquelle les médecins urgentistes sont souvent confrontés.

A ce jour, de nombreuses études ont évalué les traitements pour la prise en charge du surdosage en AVK et fréquemment de nouvelles recommandations nationales (4-5) ou internationales (6-7) voient le jour. Ainsi en avril 2008, de nouvelles recommandations françaises sur la prise en charge du surdosage en AVK ont été publiées par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), intitulées (8) : « Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez des patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier ».

Cependant, peu d'études se sont penchées sur la mise en application de ces recommandations. L'une d'entre elles, en 2001, constate un respect des recommandations pour la pratique clinique, dans seulement 29% des cas (1). Une autre étude française, comparant les modes de traitement de patients sous AVK arrivés dans un service d'urgence

pour une hémorragie grave, en 2003, puis en 2005 après un travail local d'explication et de formation des praticiens, montre une augmentation insuffisante de 20 à 55% du respect des bonnes pratiques cliniques (9).

Face à la fréquence et à la gravité des complications liées aux AVK, nous avons voulu dans un premier temps évaluer dans notre service d'urgence la prise en charge des surdosages et/ou hémorragies sous AVK. Puis, au moyen d'une enquête auprès des médecins urgentistes du service nous avons évalué leurs connaissances des recommandations. Enfin, après leur avoir transmis les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (8), nous avons évalué leur mise en application aux urgences.

## **ÉTAT DES LIEUX ET ACTUALITÉS SUR LES AVK**

Après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquentes, telles les maladies cardiaques (fibrillation auriculaire, valvulopathies) et les thromboses veineuses (10). D'après une étude menée en 2001, 94 % des prescriptions correspondent à une indication cardiologique (fibrillation auriculaire : 39 %, prothèse valvulaire : 16 %, cardiopathie valvulaire : 7 %, infarctus du myocarde : 6 %) ou à une indication de la maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde : 23 %, embolie pulmonaire : 17 %) (1).

Selon les bases de données de consommation des médicaments actuellement disponibles, le nombre total de boîtes et de doses administrées d'AVK a doublé entre 1996 et 2007. En tenant compte des durées de traitement observées pour chaque type d'indication, on peut estimer à environ 900 000 le nombre de patients actuellement traités par AVK, ce qui représente plus de 1% de la population française (10).

Par ailleurs, les traitements par AVK sont les thérapeutiques qui occasionnent le plus fréquemment des effets iatrogènes (11).

Les AVK sont associés à une augmentation du risque hémorragique dans toutes les études, avec une forte prévalence des hémorragies graves allant de 2 à 13 % (12).

En France, la fréquence des accidents hémorragiques graves sous AVK varie de 1,2 % à 5,6 % par malade et par an (13).

### **1. Pharmacovigilance des AVK et situation en France**

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) permet de disposer de données actualisées sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. La première date de 1998 et une nouvelle sera refaite en 2007 par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Soixante-trois services hospitaliers ont participé à l'étude, 2692 malades ont été inclus dont 51,4 % d'hommes et 48,6 % de femmes, la moyenne d'âge étant de 52,3 ans (14).

Selon cette étude prospective, la proportion des hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments est estimée à 3,6 %, pourcentage proche du résultat de la précédente étude conduite en 1998.

De façon similaire, les AVK restent à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisations pour effets indésirables : 0,45 % en 2007 (et 0,41 % en 1998).

Ce qui représente 12,3 % des hospitalisations pour effet indésirable en 2007 (13 % en 1998) (10).

En d'autres termes, les accidents hémorragiques des AVK arrivent au premier rang des accidents iatrogènes (15).

Les hémorragies majeures sous AVK surviennent chez 1,2 à 7 cas/100 malades par an pour des études de cohorte et chez 0,5 à 4,2 cas/100 malades par an pour des populations sélectionnées (11). L'incidence des hémorragies mineures est de 2 à 24 cas/100 malades par an (11). Ces complications hémorragiques sont à l'origine de 17 300 hospitalisations annuelles (11).

Les AVK sont responsables d'environ 20 % des hémorragies cérébrales hospitalisées dans les services de neurochirurgie en France.

Elles sont également la cause de 4 000 décès annuels en France, soit une mortalité proche de celle des accidents de la route (11).

Une étude réalisée par le Réseau des CRPV en 2000 a quantifié le nombre de patients atteints d'hémorragie cérébro-méningée ou médullaire associée à un traitement anticoagulant par AVK et hospitalisés dans les services de neurochirurgie des hôpitaux publics métropolitains.

Sur environ 4700 admissions dans 40 services français de neurochirurgie sur des périodes de 15 jours, plus de 800 hémorragies cérébro-méningées ont été enregistrées (17 % des entrants) et près de 8 % de ces hémorragies concernaient des patients traités par AVK (15-16).

Au cours d'une enquête épidémiologique réalisée en 2000 par l'AFSSAPS auprès des laboratoires d'analyses de biologie médicale, sur 2976 patients analysés, 28,8% se situaient en dehors de toute zone thérapeutique (INR <2 ou >4,5).

Seuls 43 % des patients avaient un INR (International Normalized Ratio) correct (15-17). Selon la même étude reconduite en 2003, plus de 50 % des patients avaient un INR en dehors de la zone thérapeutique, et 28,2 % des patients un INR en dehors de toute zone cible (15-18).

Entre juillet et décembre 2001, une enquête observationnelle a été réalisée auprès de 70 établissements hospitaliers français sur la prise en charge des surdosages en AVK. Sur 2826 jours renseignés, 789 patients en surdosage par AVK ont été recensés. Ces patients sont répartis de la façon suivante : 63 % en surdosage absolu (patient sorti de la zone thérapeutique avec ou sans hémorragie avérée) ; 37 % en surdosage relatif (patient sorti de la zone

thérapeutique, avec une hémorragie spontanée ou provoquée, ou devant bénéficier d'un acte invasif les exposants à un risque hémorragique) (1).

Par ailleurs, lors d'une enquête prospective portant sur la recherche des médicaments en cause dans les hémorragies observées en médecine générale et impliquant l'ensemble des médecins libéraux d'Aquitaine (19), à l'exception des psychiatres, sur une période de 3 mois (n=347 généralistes participants), 128 cas d'hémorragies ont été notifiés. Les hémorragies digestives (41,1 %) se sont révélées être les plus fréquentes, suivies des épistaxis (25 %). La répartition des classes thérapeutiques incriminées a montré une prédominance nette des AVK et de l'aspirine. Le taux d'incidence annuel est estimé à 1,87 cas pour 1 000 habitants et chaque médecin généraliste est confronté à 1,47 accident de ce type annuellement.

L'épisode hémorragique a été pris en charge par un traitement non médicamenteux chez 47 patients (36,7 %), 5 transfusions, et par un traitement médicamenteux pour 31 patients (24,2 %). Une hospitalisation a été nécessaire dans 58 cas (45,3 %), l'avis d'un autre spécialiste dans 48 cas (37,5 %) et un arrêt de travail ou autre retentissement sur la vie quotidienne dans 5 cas ; 3 décès ont été rapportés (19).

## **2. Chronologie des mesures prise en France**

La lutte contre le risque iatrogène médicamenteux a pris une place croissante dans les politiques de santé publique depuis 1996 lorsque la conférence nationale de santé a fait de la réduction des accidents iatrogènes médicamenteux, l'une des priorités proposée au gouvernement.

Deux enquêtes nationales de prévalence réalisées en 1997 et en 1998 par les CRPV ont permis une première estimation du volume et des coûts de la iatrogénie (20-21).

Les conclusions de ces enquêtes sont entre autre, qu'à l'hôpital le risque médicamenteux est loin d'être négligeable (environ 10 % des patients hospitalisés), que le coût des hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux est de 320 millions d'euros par an, et que les accidents hémorragiques des AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes (13 % des hospitalisations pour effets indésirables).

Face aux résultats de ces 2 enquêtes, la loi de sécurité sanitaire du 1<sup>er</sup> juillet 1998 renforce, dans son article 4, les obligations de sécurité de l'hôpital, notamment de lutte contre les affections iatrogènes (22).

Par ailleurs, un chapitre du référentiel « Qualité et prévention » du manuel d'accréditation est consacré aux vigilances sanitaires et inclut donc la pharmacovigilance.

Devant ce constat sévère, en 1999, l'AFSSAPS a engagé un programme d'évaluation et de prévention des risques iatrogènes médicamenteux (4).

Les résultats préliminaires de trois études, réalisées au cours de l'été 2000 pour évaluer la prescription et la surveillance du traitement par AVK en France, confirment la nécessité d'une campagne pour le bon usage des AVK :

- près de 8 % des patients hospitalisés dans un service de neurochirurgie pour une hémorragie cérébrale sont traités par AVK (23);
- environ 80 % des patients sont informés des risques du traitement, mais plus de la moitié ne connaît pas les signes annonciateurs d'un surdosage (INR supérieur à 5, saignement mineur ou signes indirects d'hémorragie interne);
- 41 % des malades traités ne savent pas qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et 61% au biologiste;
- 50 % des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR;
- 30 % des INR sont en dehors de la zone thérapeutique.

Face aux résultats de ces études, la première action de sensibilisation a concerné les accidents hémorragiques provoqués par les AVK, avec la publication d'une fiche de transparence en 2000.

A la suite de la première campagne d'information de l'agence menée en janvier 2001, l'AFSSAPS a réalisé une étude d'impact de cette initiative. Celle-ci montre qu'un grand nombre de professionnels a pu être sensibilisé mais les résultats restent grandement insuffisants.

Les principaux résultats des études menées en 2003 auprès des biologistes et des pharmaciens d'officine pour évaluer la prescription et la surveillance du traitement par AVK en France montrent :

- le délai médian entre deux INR en phase d'équilibration est passé de 5 à 6 jours alors que le délai recommandé est de 2 à 4 jours ;
- un quart des patients en phase d'équilibre de traitement ne bénéficient pas d'une mesure d'INR au moins une fois par mois ;
- si 80 % des patients se déclarent informés des risques du traitement, plus de la moitié ne connaissent toujours pas les signes annonciateurs d'un surdosage ;

- plus de 40 % des patients ignorent encore qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien (versus 41 % en 2000) et plus de 58 % au biologiste (versus 61 % en 2000) ;
- 54 % des patients ne savent pas que l'association du traitement AVK avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est déconseillée (versus 62 % en 2000) ;
- Un tiers des biologistes ignorent l'indication de l'AVK au moment de l'INR (versus 50 % en 2000)
- 30 % des INR sont en dehors de la zone thérapeutique.

L'AFSSAPS relance en 2004 une campagne d'information sur le bon usage des AVK en impliquant de nouveau l'ensemble des professionnels de santé concernés avec la publication de plusieurs documents :

- Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé.
- Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités d'AVK.

EMIR 2007 réaffirme malgré tout que les accidents hémorragiques des AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes (24). Devant l'ensemble de ces éléments, la prise en charge des hémorragies sous AVK est considérée comme un enjeu de santé publique.

En 2008, l'Haute Autorité de Santé (HAS), qui a fait de la lutte contre la iatrogénicité une de ses priorités, publie des procédures standardisées de prise en charge de l'anticoagulation.

Afin de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, elle diffuse des recommandations professionnelles pour la pratique clinique qui s'intitulent : « Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez des patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier » (Annexe 2).

Les recommandations abordent les questions suivantes :

1. la conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique
2. la conduite à tenir en cas d'hémorragie spontanée ou traumatique
3. la conduite à tenir vis-à-vis du traitement AVK en cas de chirurgie ou d'acte invasif programmé ou bien urgent.

# GÉNÉRALITÉS

## 1. Les AVK.

Les AVK sont les principaux traitements anticoagulants oraux utilisables en thérapeutique courante.

### 1.1. Spécialités d'AVK commercialisées en France.

*Présentation des spécialités d'AVK :*

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial
Coumarinique	Acénocoumarol	SINTROM® 4 mg
		MINISINTROM® 1mg
	Warfarine	COUMADINE® 2mg
		COUMADINE® 5 mg
Tioclomarol (n'est plus commercialisé depuis 2004)	APEGMONE® 4 mg	
Indanedione	Fluindione	PREVISCAN® 20 mg
	Phénindione (n'est plus commercialisé depuis 2004)	PINDIONE® 50 mg

### 1.2. Pharmacodynamie

Les antivitamines K interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K. La vitamine K réduite est le co-facteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique (25; 36).

Quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X) et deux inhibiteurs (protéines C et S) possèdent des résidus  $\gamma$ -carboxyglutamiques nécessaires à leur fixation sur des surfaces phospholipidiques qui catalysent leurs interactions. Ainsi, les antivitamines K ont un effet anticoagulant indirect en empêchant la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation.

Administrés per os, les antivitamines K induisent une hypoprothrombinémie dans les 36 à 72 heures.

La demi-vie des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II) (25).

Après administration d'antivitamine K, les premiers facteurs dont les activités diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. C'est pourquoi l'équilibre d'un traitement par antivitamine K demande plusieurs jours.

Nombres de jours ou l'action anticoagulante peut persister après l'arrêt du traitement :

Acénocoumarol : SINTROM® 4 mg MINISINTROM® 1 mg	2 à 4 jours
Phénindione : PINDIONE® 50 mg	2 à 3 jours
Tiocloमारol : APEGMONE® 4 mg	2 à 4 jours
Fluindione : PREVISCAN® 20mg	3 à 4 jours
Warfarine: COUMADINE® 2mg COUMADINE® 5mg	4 jours

Remarque: La majorité des études cliniques disponibles avec la classe des AVK ont été effectuées avec la warfarine (COUMADINE®) or il existe une exception française puisqu'en France c'est la fluindione (PREVISCAN® 20mg) qui est majoritairement prescrite.

### **1.3. Pharmacocinétique**

L'antivitamine K est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (cf. Interactions).

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

Demi-vie des différentes spécialités :

Acénocoumarol : SINTROM® 4 mg MINISINTROM® 1 mg	8 heures
Phénindione : PINDIONE® 50 mg	5 à 10 heures
Tioclomarol : APEGMONE® 4 mg	24 heures
Fluindione : PREVISCAN® 20mg	31 heures
Warfarine: COUMADINE® 2mg COUMADINE® 5mg	35 à 45 heures

En cas d'insuffisance rénale sévère, ces médicaments sont généralement déconseillés.  
Cependant, dans les cas où ils sont utilisés, les doses initiales administrées devront être plus faibles et la surveillance de l'INR plus rapprochée.

La posologie sera adaptée et la surveillance accrue en cas :

- d'insuffisance hépatique modérée,
- d'hypoprotidémie,
- au cours de tout événement pathologique intercurrent, en particulier d'épisode infectieux aigu.

L'apport en vitamine K du régime alimentaire doit être régulier, afin de ne pas perturber l'équilibre de l'INR. Les aliments les plus riches en vitamine K sont : les choux (frisé, choux de Bruxelles, chou blanc, brocolis, ...), les épinards, les asperges.

#### 1.4. Les interactions médicamenteuses.

##### Tableau des interactions médicamenteuses

Interactions potentialisant l'effet anticoagulant

Interactions inhibant l'effet anticoagulant

---

#### 1. Associations contre-indiquées

---

Acide acétylsalicylique (forte dose, voie générale) AINS pyrazolés Miconazole (voie générale et gel buccal)	Millepertuis (inducteur enzymatique)
---	--------------------------------------

---

#### 2. Associations déconseillées

---

Acide acétylsalicylique (faible dose, voie générale)  
AINS (sauf AINS) pyrazolés  
Chloramphénicol (voie générale)  
Diflunisal  
5-Fluoro-uracile (uniquement avec COUMADINE®)

---

#### 3. Associations nécessitant des précautions d'emploi

---

Allopurinol Aminogluthétimide Amiodarone Androgènes (voie orale) Antidépresseurs (ISRS) Antifongiques pyrazolés, triazolés et imidazolés Benzbromarone Cimétidine $\geq 800$ mg/j Cisapride Glucocorticoïdes Cytotoxique Danazole (uniquement avec COUMADINE®) Disulfirane (uniquement avec COUMADINE®) Fibrates (clofibrate, fénofibrate, gemfibrozil) Héparines à dose curatives ou préventives Hormones thyroïdiennes Inhibiteur de l'HMG Co-A reductase Lopinavir Orlistat Pentoxifylline Propafénone Tamoxifène, torémifène Tibolone Viloxazine Vitamine E ( $\geq 500$ mg/j) Fluoroquinolones, Macrolides, Cyclines Céphalosporines, Sulfamides	Barbiturique Bosentan Carbamazépine (inducteur enz) Cholestyramine Griséofulvine (inducteur enz) Névirapine, efavirenz Phénytoïne (inducteur enz) Rifabutine (inducteur enz) Rifampicine (inducteur enz) Ritonavir Sucralfate
---	---

---

#### 4. Associations à prendre en compte

---

Intoxication alcoolique aigue Fondaparinux, Thrombolytiques	Alcoolisme chronique
--	----------------------

## 1.5. Les indications

INDICATIONS	Recommandations INR - durée de traitement
<p><b>Prévention des complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes</b></p> <p>Fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes :</p> <p><u>Age</u>            &lt; 65 ans avec facteurs de risque *            65 à 75 ans            &gt; 75 ans **</p> <p>* antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral.            En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</p> <p>** après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque</p> <p><u>valvulopathies mitrales</u>            (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</p> <p><u>prothèses valvulaires</u>            * prothèses mécaniques en position <u>mitrale</u>            * prothèses mécaniques en position <u>aortique</u>              -avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération              -sans autre facteur de risque ou de 2ème génération            * prothèses mécaniques en position <u>tricuspide</u>            * prothèses <u>biologiques</u></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie            cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie            cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>
<p><b>Infarctus du myocarde :</b>            Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligènes...            Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois            cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p><b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</b>            * Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3            3-6 mois*</p>
<p><b>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</b></p>	<p>cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thrombo-embolique</p>
<p><b>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).</b></p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

## **1.6. Les contre-indications.**

### **1.6.1. Les contre-indications absolues sont :**

- Hypersensibilité connue à ce médicament, à ses dérivés ou à l'un de ses excipients,
- Insuffisance hépatique sévère.
- Associations à certains médicaments (cf tableau des interactions).
- Les injections intramusculaires sont contre-indiquées en raison du risque d'hématome.
- La fluindione est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé.
- La grossesse est une période à risque car les AVK passent la barrière placentaire, sont tératogènes et peuvent causer une hémorragie fœtale. L'utilisation des AVK est formellement proscrite chez la femme enceinte entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

### **1.6.2. Les contre-indications relatives sont :**

En cas de risque hémorragique, la décision de débiter ou de continuer le traitement par AVK, doit être prise en fonction du rapport bénéfice/ risque propre à chaque patient et à chaque situation.

Les situations à risque sont :

- Une lésion organique susceptible de saigner,
- Une intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale,
- Un ulcère gastroduodénal récent ou en évolution,
- Varices oesophagiennes,
- Hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mmHg),
- Accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique d'une étendue supérieure ou égale à 50% du territoire de l'artère cérébrale moyenne.
- Une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <20 ml/ min).

## **1.7. Effets indésirables**

### **1.7.1. Manifestations hémorragiques**

Elles représentent les complications les plus fréquentes du traitement par AVK. L'origine la plus fréquente du saignement est le tube digestif, l'hémorragie intracérébrale restant l'événement le plus sévère (26). Les autres manifestations hémorragiques couramment rencontrées sont principalement les hématomes (non intracrâniens), les épistaxis et les hématuries.

### **1.7.2. Autres effets indésirables en dehors des hémorragies (27)**

- **Manifestations cutanées aux AVK classées de mécanisme allergique :**

Ces réactions cutanées aux AVK ont été décrites aussi bien avec les coumariniques qu'avec les dérivés de l'indanedione.

Ce sont des réactions retardées de type IV, elles peuvent être généralisées et prurigineuses et nécessiter l'arrêt du produit.

- **Nécroses cutanées induite par un AVK :**

Elles surviennent le plus souvent en début de traitement (entre le 2<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour), à l'occasion d'un relais trop rapide et d'un chevauchement insuffisant avec l'héparine, probablement due à un état d'hypercoagulabilité secondaire à un effondrement précoce de la protéine C par rapport aux autres facteurs vitamine K dépendants, la protéine C étant le facteur dépendant de la vitamine K ayant la demi-vie la plus courte (environ 6h). Mais des nécroses cutanées ont également été décrites au cours de traitement à distance de l'induction (28).

- **Autres réactions (29) :**

- Troubles digestifs a type de nausée, vomissements et éventuellement diarrhée
- Hépatite cholestatique ou mixte (avec les dérivés de l'indanedione)
- Alopécie

## **1.8. Surveillance Biologique**

Le test biologique adapté est la mesure du temps de Quick exprimé en INR.

Le temps de Quick (Temps de prothrombine) permet d'explorer les facteurs II, VII, X qui sont déprimés par les antivitamines K.

Le facteur IX, lui aussi déprimé par les antivitamines K, n'est pas exploré par le temps de Quick.

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick qui tient compte de la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé pour réaliser le test. En effet, selon la thromboplastine utilisée, les TP (temps de prothrombine) sont différents. Il a donc été créé une thromboplastine internationale de référence par rapport à laquelle chaque fabricant a été obligé de tester son réactif. Cette comparaison fait apparaître un facteur correctif appelé ISI (International Sensitivity Index). A partir de cet ISI, une équation permet au TQ d'être transformé en INR.

Equation permettant le calcul de l'INR :

$$\text{INR} = \left( \text{TQ}_{\text{patient}} / \text{TQ}_{\text{témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

Ce mode d'expression réduit les causes de variabilité inter laboratoire et permet une meilleure surveillance du traitement que l'ancien temps de prothrombine (TP).

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est de 1.

Dans la majorité des situations, un INR compris entre 2 et 3 avec une valeur cible de 2,5 est recherché, ce qui signifie que :

- l'INR idéal vers lequel il faut tendre est de 2,5
- un INR inférieur à 2 reflète une anticoagulation insuffisante,
- un INR supérieur à 3 traduit un excès d'anticoagulation.

## **2. La vitamine K**

### **2.1. Spécialité**

Le principe actif est la Phytoménadione.

La vitamine K1 existe sous deux formes (30) :

- Solution buvable et injectable à 2 mg/0,2 ml conditionnée en ampoules avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 1 et 2 mg ;
- Solution buvable et injectable à 10 mg/ml conditionnée en ampoules avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 5 et 10 mg.

### **2.2. Pharmacodynamie**

La vitamine K1 est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation. Elle intervient au stade terminal de la synthèse de quatre d'entre eux : la prothrombine (facteur II), la pro-convertine (facteur VII), le facteur de Stuart (facteur X) et le facteur anti-hémophilique B (facteur IX) : permettant leur  $\gamma$ -carboxylation (25). Elle est également nécessaire à la synthèse de deux inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S.

En l'absence de vitamine K, l'hépatocyte synthétise et libère des facteurs de coagulation incomplets, non  $\gamma$ -carboxylés, biologiquement inactifs.

Si l'alimentation est équilibrée et le tube digestif fonctionnel, l'apport supplémentaire de vitamine K1 est inutile. En cas de carence (trouble de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue et apparaît un risque hémorragique contrôlable par l'administration de vitamine K1. Toutefois, l'effet de la vitamine K1 n'est pas immédiat, même lorsque celle-ci est administrée par voie intra-veineuse.

### **2.3. Pharmacocinétique**

La vitamine K1 est absorbée très rapidement à travers la paroi intestinale, presque aussi rapidement par voie orale que par voie parentérale, en présence de sels biliaires en raison de son caractère liposoluble.

Après l'absorption, la vitamine K1 est stockée dans le foie. Les réserves de l'organisme couvrent les besoins pendant environ 8 jours.

La vitamine K1 est métabolisée au niveau du foie en un métabolite actif, le 2-3 époxyde vitamine K1, lui même retransformé en vitamine K1.

L'élimination se fait par voie biliaire et urinaire sous forme essentiellement conjuguée. Après injection IV de 1 mg de vitamine K1, la décroissance des taux sanguins se fait suivant une courbe bi exponentielle. Le premier segment a une demi-vie de 20 à 26 minutes et le second, de 104 à 165 minutes. Environ 20 % de la radioactivité est éliminée dans les urines et 36 % dans les fèces en l'espace de 3 jours (25).

#### **2.4. Les interactions**

La vitamine K1 antagonise les effets des anticoagulants. Une résistance temporaire aux AVK peut s'observer, notamment en cas d'administration de fortes doses.

#### **2.5. Les indications**

Traitement et prévention des hémorragies dues à une carence en vitamine K (25) :

- Prophylaxie de la maladie hémorragique du nouveau-né (systématique, et même impérative chez le prématuré, chez l'enfant nourri exclusivement au sein, et chez enfant né de mère traitée par AVK ou antiépileptique ou antituberculeux ou antibiotiques à large spectre ou cholestyramine).
- Carence de résorption digestive (obstruction biliaire, fistule biliaire, hépatite cholestatique, syndrome de malabsorption).
- Carence d'origine iatrogène (AVK, antibiotique à large spectre, phénytoïne...)
- Carence d'apport notamment au cours de l'alimentation parentérale totale.
- Atrésie des voies biliaires du nourrisson et du jeune enfant.
- Intoxication par les raticides contenant des AVK.

#### **2.6. Les contre-indications**

La vitamine K1 est contre-indiquée en cas d'antécédents d'allergie à la vitamine K ou à l'un des autres composants (acide glycocholique, lécithine de soja, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique).

#### **2.7. Effets indésirables**

En raison de la présence de lécithine de soja dans toutes les préparations, il existe un risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) (31).

### 3. Le CCP (Concentré de Complexe Prothrombinique)

#### 3.1. Spécialité

En France deux produits sont commercialisés :

- Kaskadil ®
- Octaplex ®

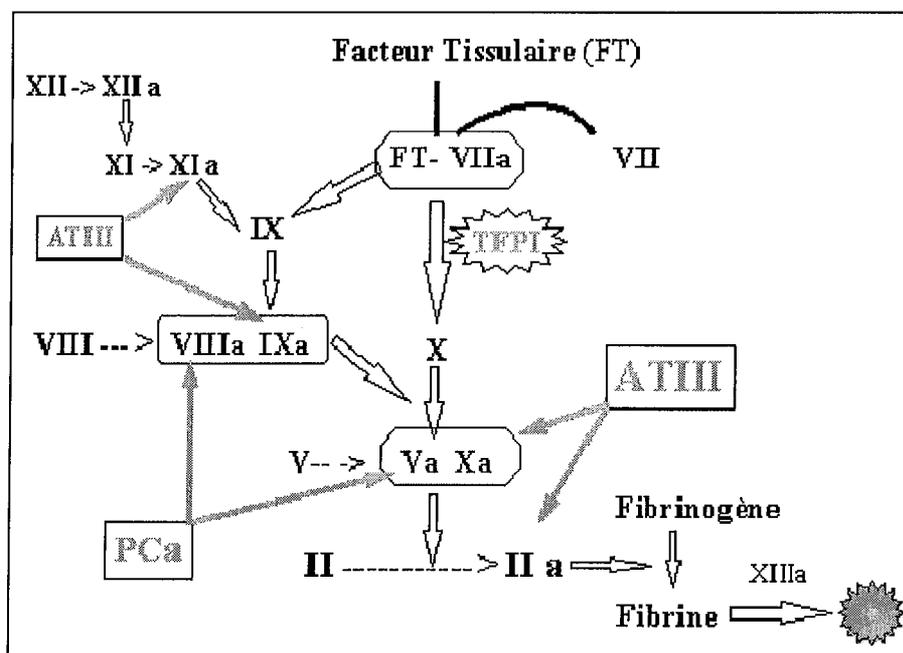
Les deux produits ont le même dosage c'est à dire 25 UI de facteur IX par ml.

#### 3.2. Pharmacodynamie

Le CCP est formé des facteurs II (pro-thrombine), VII (pro-convertine), IX (facteur anti-hémophilique B) et X (facteur Stuart) qui sont des facteurs vitamine K dépendants, synthétisés par le foie et appartenant au complexe pro-thrombique de la coagulation.

Le facteur VIIa complexé au facteur tissulaire active le facteur X et, dans certaines conditions, le facteur IX. Le facteur X activé convertit le facteur II en thrombine. Cette dernière transforme le fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation du caillot (25; 32).

*Schéma de la coagulation in vivo :*



### **3.3. Pharmacocinétique**

Le pic plasmatique (Cmax) est observé 10 minutes (Tmax) après la fin de l'injection intraveineuse. Les données de la littérature montrent que la demi-vie plasmatique des facteurs II, IX et X est de l'ordre d'une trentaine d'heures et de 4 à 6 heures pour le facteur VII (25-32).

### **3.4. Les interactions médicamenteuses**

A ce jour, aucune donnée de la littérature ne fait état d'interactions médicamenteuses avec le complexe pro-thrombique.

### **3.5. Les indications**

Le CCP est indiqué dans les situations suivantes (25):

- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants, tel que surdosage en AVK, quand une correction urgente du déficit est requise ;
- Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel en facteur II ou de déficit constitutionnel en facteur X.

### **3.6. Les contre-indications, mise en garde et précaution d'emploi**

Le CCP est contre-indiqué en cas d'allergie connue à l'un des constituants de la préparation, en particulier antécédent récent de thrombopénie immuno-allergique à l'héparine.

La mise en garde et les précautions d'emploi concernent les points suivants :

- Il a été rapporté une augmentation du risque de CIVD, de complications thromboemboliques et d'infarctus du myocarde lors de l'utilisation de complexes pro-thrombique d'origine plasmatique (25). Une surveillance clinique et biologique particulière doivent être mise en place chez les patients aux antécédents d'insuffisance hépatique ou coronaire, d'IDM ou de CIVD ;

- Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ;
- Tenir compte de la teneur en sodium par flacon chez les personnes suivant un régime hyposodé strict ;
- L'innocuité du CCP chez la femme enceinte n'a pas été établie lors d'études cliniques. Il ne doit être prescrit au cours de la grossesse et de l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

### **3.7. Prescription et surveillance**

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit, de la localisation du saignement, du type de traitement à mettre en œuvre (préventif ou curatif), ainsi que de l'état clinique et biologique du patient.

En cas de déficit en facteurs vitamine K dépendants, notamment induit par les AVK (33), il faut administrer :

- 10 à 20 UI/ kg de CCP, exprimées en unités de facteur IX, en cas d'accident ou de risque hémorragique à court terme lors d'un traitement anticoagulant efficace avec un TP compris entre 25 et 40 % ou un INR compris entre 2 et 3,5 ;
- 20 à 30 UI/kg de CCP exprimées en unités de facteur IX, en cas d'accident ou de risque hémorragique lors d'un surdosage en AVK.

Une seule administration sera en général suffisante, en attendant les 4 à 6 heures de délai d'action de la vitamine K, prescrite simultanément, sur les facteurs vitamine K dépendants.

Si la dose doit être répétée, il est important de l'ajuster en fonction de la demi-vie et de la récupération de chacun des facteurs de coagulation.

Une administration intraveineuse rapide ( $> 25$  UI/ min) doit être limitée aux hémorragies menaçant le pronostic vital et aux 1 000 premières unités perfusées. Le reste de la dose doit être perfusé lentement (25 UI/min) (34). L'efficacité est de courte durée ( $\leq 12$  heures) justifiant l'administration concomitante de vitamine K (35).

### **3.8. Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables sont :

- Réactions allergiques ;
- Coagulopathie de consommation ou maladie thromboembolique, en cas d'injection d'une dose contenant une quantité de facteur IX supérieure à 40 UI/kg ou en cas d'administrations répétées.

## **4. Surdosage : Revue de la littérature**

Le surdosage est l'événement le plus redouté chez un patient sous AVK. Sa prise en charge est complexe, elle doit tenir compte de différents facteurs : la demi-vie d'élimination de la spécialité, l'indication du traitement, les caractéristiques propres au malade, mais aussi la présence ou non d'une hémorragie et de son intensité.

En fonction de ces différents facteurs plusieurs situations s'individualisent :

- le surdosage asymptomatique
- une hémorragie avec ou sans surdosage
- la nécessité d'un acte invasif ou d'une chirurgie chez un patient sous AVK (ce sujet ne sera pas développé ici).

### **4.1. Surdosage asymptomatique**

#### **4.1.1. Définition**

Il est défini par une valeur d'INR au delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique définie pour l'indication (3 pour la majorité des indications, jusqu'à 4,5 pour certaines indications cardiologiques) ainsi que par l'absence d'hémorragie.

#### **4.1.2. Moyens thérapeutiques de correction**

##### **4.1.2.1. L'arrêt simple du traitement**

C'est l'un des moyens de traiter un surdosage asymptomatique, mais il n'est pas toujours suffisant.

Son efficacité dépend de plusieurs facteurs :

- La demi-vie des différentes molécules commercialisées en France: 35-45 heures pour la warfarine (coumadine®), 31 heures pour la fluindione (previscan®) et 8 heures pour l'acénocoumarol (sintrom® et minisintrom®).
- La demi-vie des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteur VII, protéine C : 6heures, facteur X et II : 2-3 jours).
- la durée de l'action anticoagulante après l'arrêt du traitement, différente en fonction de la molécule : 4 jours pour la warfarine, 3-4 jours pour la fluindione, 2-3 jours pour l'acénocoumarol. Elle peut être augmentée si l'INR est élevé (3-3,5) ou chez la personne âgée.

Hylek en 2000 (37) a mené une étude de cohorte rétrospective qui s'est intéressée à l'évolution de l'INR après arrêt simple (saut de 2 doses) des AVK en cas de surdosage (INR>6) asymptomatique. A J2, 37% des patients avaient un INR encore supérieur à 4.

Donc en cas de surdosage asymptomatique, l'arrêt simple des AVK si l'INR est supérieur à 6 ne permet pas un retour en zone thérapeutique rapidement (dans les 24 heures).

#### 4.2.1.2. Efficacité et mode d'administration de la vitamine K.

La capacité de la vitamine K1 de faire revenir l'INR plus rapidement en zone thérapeutique a été démontrée dans plusieurs études, Crowther en 2000 (38), mais aussi Ageno (39) qui, en 2005, montre dans une étude randomisée contrôlée qu'il existe une différence significative entre l'administration de vitamine K1 per os à 1 mg et le placebo (45% vs 13%).

La méta-analyse de DeZee publiée en 2006 regroupe 22 études (10 randomisées et 11 prospectives) (40). L'application de ces études doit se faire en condition bien particulières : surdosage asymptomatique ou pauci symptomatique. Elles s'intéressent à la capacité de la vitamine K1 de ramener l'INR en zone thérapeutique selon ses différents modes d'administration. Ses résultats montrent que, chez les patients sous warfarine, un INR entre 1,8 et 4 est obtenu à 24 heures dans :

- 82 % des voies orales
- 77 % des voies intraveineuses
- 31 % des voies sous-cutanées
- 20 % des placebos.

Dans cette méta-analyse la dose optimale n'a pu être évaluée.

En ce qui concerne la voie d'administration, on retrouve dans plusieurs publications le risque de choc anaphylactique avec la voie intraveineuse (41-45) et même avec les plus faibles doses (46).

Ainsi, en 2003, une étude prospective randomisée a comparé les voies orale et intra-veineuse, pour des patients ne présentant pas d'hémorragie grave (47). En l'absence de nécessité d'une antagonisation immédiate, il n'y a pas de différence entre les 2 voies d'administration et compte tenu du risque anaphylactique, la voie orale est à privilégier.

La voie sous-cutanée est quant à elle moins efficace (31; 48).

En revanche, une étude plus récente de 2009 de Crowther et al. fait tomber quelques certitudes (49). En effet, elle montre que malgré le retour plus rapide de l'INR en zone thérapeutique avec la vitamine K1 il n'y a pas de diminution de la survenue de saignement avec des faibles doses de vitamine K1 en comparaison avec un placebo chez des patients avec des INR compris entre 4,5 et 10.

Par ailleurs, l'ACCP en 2001 (American College of Chest Physicians) envisageait une notion de résistance aux AVK après administration de fortes doses de vitamine K et conseillait de songer à une période transitoire de traitement par héparine si le traitement par AVK devait être repris. Cependant, dans la méta-analyse de DeZee (40), les auteurs n'ont pu estimer cet effet secondaire. De même, dans l'étude prospective de Weibert (50), il n'est pas noté de résistance aux AVK lors de leur réintroduction.

Au total, l'administration de la vitamine K est supérieure à l'arrêt seul des AVK pour permettre de rétablir un INR en zone thérapeutique en 24 heures dans la plupart des cas, notamment en cas d'INR > 6 (preuve scientifique de niveau 1). Compte tenu du risque anaphylactique et de l'équivalence d'efficacité, la voie orale doit être préférée. La voie sous-cutanée est moins efficace (preuve scientifique de niveau 1). La dose optimale n'est pas déterminée, tout comme l'intérêt éventuel de la majoration de cette dose en cas d'INR > 10.

#### 4.1.3. Les Recommandations existantes relatives au surdosage asymptomatique

Parmi les recommandations publiées, deux d'entre elles détaillent la conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique. Ce sont des recommandations américaines de ACCP de 2004 (51), et des recommandations australiennes de 2004 (52). Ces recommandations sont résumées dans le tableau suivant :

INR	Recommandations australiennes	Recommandations américaines
INR < 5	$\Delta$ INR < 10% : rien $\Delta$ INR > 10% : diminuer la dose ou Sauter une dose	$\Delta$ INR < 10% : rien $\Delta$ INR > 10% : diminuer la dose ou Sauter une dose
INR 5-9	Arrêt du traitement INR à H24 Si haut risque hémorragique : Vit K 2 mg per os	Arrêt du traitement INR à H24 Si haut risque hémorragique : Vit K 2 mg per os
INR > 9	Arrêt du traitement INR entre H6 et H12 Vit K 2-5 mg per os Si haut risque hémorragique : INR entre H6 et H12 Vit K 1 mg IV +/- CCP et PFC	Arrêt du traitement INR à 24-48 h Vit K 5-10 mg per os

#### 4.2. Hémorragie

Savoir reconnaître la gravité de l'hémorragie est primordial dans la prise en charge du saignement sous AVK afin de mettre rapidement en oeuvre un traitement spécifique.

##### 4.2.1. Classifications

Il existe quatre échelles qui sont couramment utilisées pour classer les syndromes hémorragiques. Elles utilisent des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chutes de l'hémoglobine) voire organisationnels ou thérapeutiques (nécessité d'un geste hémostatique ou d'une transfusion sanguine).

4.2.1.1. Le Bleeding Severity Index développé et validé par Landerfeld en 1987 (53).

4.2.1.1.1. Hémorragie majeure :

- Fatale

- Menaçant le pronostic vital : entraîne une intervention chirurgicale ou endovasculaire pour hémostase, ou des lésions irréversibles comme infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC), cécité ;

- potentiellement menaçante pour le pronostic vital : aiguë (<3 jours) ou subaiguë (3-7 jours) et entraîne 2 des 3 conséquences : perte sanguine sévère, hypotension (PAS<90 mmHg avec chute de 20 % ou plus), anémie critique (avec hématocrite <0.20 avec chute de 20 % ou plus) ;

- aiguë ou subaiguë et entraînant une ré-intervention ou une perte sanguine sévère (> 4 unités de sang si chirurgie, >3 unités sinon) ou modérée (3 à 3.9 unités de sang si chirurgie, 2 à 2.9 sinon).

4.2.1.1.2. Hémorragie mineure :

- autres hémorragies internes évidentes (incluant : saignement gastro-intestinaux, hémoptysie, hématurie macroscopique et excluant : hématomes, saignement hémorroïdaire et hématurie microscopique) non associés à une perte sanguine significative ;

- perte sanguine modérée ou sévère se manifestant sans site d'hémorragie interne, si elle est associée à : soit à une transfusion de 2 unités ou plus de sang et perte d'au moins 1 unité par semaine ou chute de l'hématocrite d'au moins 20 % ; soit hématocrite < 0,30 et perte sanguine au moins 1 unité par semaine et chute hématocrite >20 %.

4.2.1.2. La classification de Fihn (1993) (54).

4.2.1.2.1. Hémorragie mineure :

Sans coût ou conséquence médicale (épistaxis légers, ecchymoses, saignements hémorroïdaires légers, hématurie microscopique).

#### 4.2.1.2.2. Hémorragie sérieuse :

Nécessitant un traitement ou évaluation médicale (hémorragie gastro-intestinale évidente ou occulte ayant entraîné une radio ou endoscopie, hématurie ayant entraîné une cystoscopie urographie IV ou ayant duré plus de 2 jours, hémoptysie), nécessitant une transfusion inférieure ou égale à 2 unités ;

#### 4.2.1.2.3. Hémorragie menaçant le pronostic vital :

Entraînant un arrêt cardio-pulmonaire, une intervention chirurgicale ou angiographique, des séquelles irréversibles (IDM, AVC, hémothorax massif) ou 2 des conséquences suivantes : perte d'au moins 3 unités de sang, PAS <90 mmHg ou anémie critique (hématocrite inférieure ou égale 0.20) ;

#### 4.2.1.2.4. Hémorragie fatale :

Entraînant le décès.

#### 4.2.1.3. Classification de la Fédération Italienne des Cliniques des Anticoagulants (Palareti, 2000, Pengo 2001) (55-56).

##### 4.2.1.3.1. Hémorragie majeure :

Fatale ; intracrânienne (documentée par imagerie) ; oculaire (avec cécité) ; articulaire ; rétropéritonéale ; si intervention chirurgicale ou endovasculaire nécessaire pour l'arrêter ; baisse de l'hémoglobine supérieure ou égale à 2g/dl et/ou nécessité d'une transfusion sanguine supérieure ou égale à 2 unités.

##### 4.2.1.3.2. Hémorragie mineure :

Toutes les hémorragies non majeures. Ne sont pas pris en compte les contusions légères et ecchymoses, les épistaxis s'arrêtant spontanément sans visite aux urgences ni nécessité d'un tamponnement, les saignements hémorroïdaires occasionnels, l'hématurie microscopique.

4.2.1.4. Classification du sous-comité « Contrôle de l'anticoagulation » de la Société Internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) (Schulman, 2005) (57).

4.2.1.4.1. Hémorragie majeure :

Fatale ; symptomatique dans une zone ou un organe critique, telle que : intracrânienne, intraoculaire, rétropéritonéale, intra-articulaire, péricardique, ou intramusculaire avec syndrome de compartiment ; entraînant une chute de l'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL ou conduisant à transfuser 2 ou plus unités de sang total ou de concentrés érythrocytaires.

4.2.1.4.2. Hémorragie mineure :

Toutes les hémorragies non majeures.

#### 4.2.2. Facteurs de risque

Les études à ce sujet, très nombreuses, utilisent des critères d'évaluation différents pour l'analyse de mêmes facteurs de risque. Elles ont évalué soit les facteurs de risque hémorragique, soit les facteurs de risque de surdosage, et retrouvent globalement les mêmes dans les deux cas.

##### 4.2.2.1. Le surdosage

Une analyse de la littérature met en évidence que le surdosage est un facteur de risque majeur de saignement, notamment à partir d'une valeur d'INR supérieure à 4.

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire, le risque hémorragique (quel que soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un INR supérieur à 4 (58). Concernant les saignements intracrâniens, le taux d'incidence annuelle passerait de 0,5/100 patients années (INR < 4) à 2,7 (INR entre 4 et 4,5) pour atteindre 9,4 (INR > 4,5), soit une augmentation d'un facteur 20 (59; 60). Le surdosage est également un facteur de risque de saignement dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse et les prothèses valvulaires mécaniques pour lesquelles les complications hémorragiques sont plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 5 (61-63).

Chaque augmentation d'un point d'INR atteint au-delà de 2 serait même associée à une augmentation du risque hémorragique de 50 %. Dans une étude française récente s'intéressant aux hémorragies graves, l'INR moyen à l'admission était de 6 (64).

#### 4.2.2.2. Les différentes interactions

Une étude prospective cas-témoins a été réalisée en 2008 au service d'accueil des urgences du CHU de Rouen dans le but, entre autre, d'étudier les facteurs de risque d'un INR élevé avec ou sans complications hémorragiques (65). Dans cette étude qui a duré 2 mois ont été inclus 50 patients consécutifs avec un INR >6 ou >4 avec manifestations hémorragiques et 100 témoins (appariés INR 2-3).

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- Population :

Age moyen de 76 ans, deux tiers de femmes, le type d'AVK le plus prescrit est la fluindione (94 %) avec une indication surtout cardiologique (80 %).

- Parmi les facteurs d'INR élevés étaient notés :

L'instauration récente des AVK (OR: 2,39), un antécédent de surdosage dans les 18 mois (OR: 2,29), une infection ou un état fébrile (OR: 6,01. p=0,007), l'introduction récente d'une antibiothérapie (OR:12,93; p=0,03), la prise plus fréquente d'amiodarone (24 % vs 11 %) et d'inhibiteur de la pompe à protons (34 % vs 15 %).

Une étude à plus grande échelle publiée en 1998 par ML.Bridgen et al. (66) a elle aussi permis de préciser ces facteurs de risque: cette étude a porté sur 29 000 INR effectués chez des patients traités par warfarine en ambulatoire. Ils ont retrouvé 85 résultats supérieurs à 6 (0,2 %). Dans 42 % des cas, aucune cause d'élévation de l'INR n'a pu être identifiée. En revanche, le risque d'avoir un INR trop élevé était significativement associé à la présence d'un alcoolisme ou d'une hépatopathie, à de plus fréquents changements de dose d'antivitamine K, à un problème de compliance du patient et à l'ajout d'un traitement connu pour interagir avec les anticoagulants oraux. Les médicaments concernés étaient certains antibiotiques (non précisés dans l'étude), le fénofibrate, la cimétidine, la théophylline, le sotalol et l'amiodarone.

Dans cette étude, les interactions médicamenteuses expliquaient 35% des surdosages en antivitamine K. Ce chiffre est probablement sous-estimé puisque la liste des médicaments interagissant avec les antivitamine K ne cesse de s'allonger et peut impliquer des molécules pourtant parfaitement connues et largement utilisées.

Hyleck et al. (67) ont ainsi rapporté pour la première fois en 1998, une potentialisation des antivitamines K par le paracétamol. Il s'agissait d'une étude prospective cas-témoins cherchant à déterminer les facteurs de risques associés à un INR supérieur à 6 dans une population de patients ambulatoires. Outre l'existence d'un cancer métastatique, les erreurs de dose de warfarine, la prise d'un médicament déjà connu pour interagir avec les antivitamines K, la diminution des apports oraux et la présence d'une diarrhée, les auteurs ont mis en évidence une potentialisation des antivitamines K par le paracétamol. En effet, le risque relatif d'avoir un INR supérieur à 6 était de 3,5 (IC à 95 %: 1,2-10,0) pour une dose de 2 275 mg par semaine et de 10 (IC à 95 %:2,6-37,9) pour une dose de 9 100 mg de paracétamol par semaine. Une étude systématique a donc été nécessaire pour que cette interaction entre ces deux médicaments pourtant fréquemment utilisés soit mise en évidence.

Une équipe française du service de médecine interne de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière a également publié en 2000 les résultats d'une étude montrant la potentialisation des AVK par les corticoïdes (68). Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence les mécanismes exacts de cette interaction en revanche dans tous les cas était noté une augmentation de l'INR après administration d'un bolus de methylprednisolone.

#### 4.2.2.3. L'âge

Beaucoup de publications s'intéressent plus particulièrement aux personnes âgées sous AVK. En effet, l'anticoagulation orale au long cours chez le sujet âgé est un problème d'actualité du fait de la grande fréquence des indications des AVK en gériatrie

La relation entre l'avancée en âge et la fréquence des complications hémorragiques est discutée. Dans certaines études, l'âge en soi, après ajustement à l'intensité de l'anticoagulation, à la co-morbidité, à la polymédication, ne constitue pas un facteur de risque (69-70). Dans d'autres travaux, la fréquence des accidents hémorragiques augmente avec l'âge : à partir de 60 ans (71), de 70 ans (62) ou au-delà de 80 ans (72).

Il existe une augmentation de la sensibilité aux AVK liée à l'âge, démontrée pour la warfarine, avec une exagération de la réponse anticoagulante avec l'âge (73-74) pour obtenir un même niveau d'anticoagulation. Le mécanisme de cette sensibilité des patients âgés à la warfarine n'est pas clairement élucidé, la pharmacocinétique du produit n'étant pas significativement modifiée.

De plus, le sujet âgé est particulièrement sensible aux fluctuations de l'INR, qu'elles soient dues à une pathologie intercurrente (75), à une modification thérapeutique, à un changement de comportement alimentaire (modification des apports en aliments riches en vitamine K ou, sur le plus long terme, altération de l'état nutritionnel avec baisse de l'albuminémie). La prévention de telles fluctuations passe par une éducation rigoureuse du patient et/ou de son entourage, et par des contrôles systématiques de l'INR, 48 heures après l'introduction ou l'arrêt de toute thérapeutique pour maîtriser les interactions médicamenteuses même si la modification apparaît anodine (76), mais aussi lors des épisodes aigus intercurrents notamment infectieux, pour détecter un surdosage (77).

Les variations importantes de l'INR au cours du traitement apparaissent comme un facteur prédictif d'accidents hémorragiques pour Fihn (78; 72). Les facteurs proposés par cet auteur pour expliquer l'instabilité de l'anticoagulation incluent la mauvaise compliance médicamenteuse, les variations de régime alimentaire, les comédications, une comorbidité instable telle l'insuffisance cardiaque. La plupart de ces facteurs sont volontiers rencontrés chez un patient âgé.

#### 4.2.2.4. Les variations interindividuelles

Dans une population prenant des AVK, on note de grandes variations individuelles dans la réponse. Il s'agit soit de réactions exagérées avec un risque hémorragique majeur, soit de résistances nécessitant des posologies élevées.

Des facteurs génétiques liés au métabolisme expliquent en partie les différences interindividuelles dans cette réponse. Le métabolisme des AVK est principalement hépatique et le cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) est l'enzyme majoritairement responsable de leur élimination. L'activité du CYP2C9 peut varier sous l'influence de facteurs environnementaux (alimentation, médicaments), physiopathologiques ou génétiques (polymorphismes génétiques).

Les dérivés coumariniques, dont la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom®) sont majoritairement hydroxylés par le CYP2C9 et sont facilement éliminés. La fluindione (Préviscan®), très utilisée en France, est un dérivé de l'indanedione. Son métabolisme n'a pas été autant étudié que celui des dérivés coumariniques. L'analogie structurale et certaines interactions médicamenteuses identiques laissent penser que cette molécule pourrait être métabolisée au moins en partie par le CYP2C9.

Il existe des origines non génétiques de variations d'activité du CYP2C9, c'est le cas de certains inhibiteurs compétitifs (par exemple les AINS, les sulfamides hypoglycémiant, le ketoconazole..) pouvant entraîner une baisse du métabolisme des AVK avec augmentation du risque hémorragique. D'autres facteurs non génétiques peuvent influencer l'expression et l'activité du CYP2C9, tels que l'âge, l'état nutritionnel ou une pathologie sous-jacente.

Mais les variations d'activité ou d'expression du CYP2C9 sont également dues à une origine génétique, en effet il existe un important polymorphisme génétique concernant la région codante du gène mais aussi la région promotrice. Il est clairement établi que le génotype du CYP2C9 influence la dose nécessaire pour obtenir l'hypocoagulabilité recherchée, et un test de génotypage avant l'initiation du traitement du traitement devrait améliorer la prise en charge du malade, à la fois pour le choix de la molécule et de la posologie et pour la prédiction du risque hémorragique (79).

#### 4.2.3. Score de risque hémorragique

Le score hémorragique le plus utilisé et le plus largement validé est le *Outpatient Bleeding Risk Index* (BRI) développé par Beyth et al. en 1998 (80).

La classification est basée sur le nombre de facteurs de risque, en affectant 1 point à chaque item :

- age supérieur ou égal à 65 ans
- antécédent d'AVC
- antécédent d'hémorragie gastro-intestinale
- infarctus récent, hématokrite <30 %, créatinine sérique >1,5 mg/dL ou diabète.

Interprétation :

**0 point : faible risque**

Risque d'hémorragie majeure de 3% à 6 mois  
3% à 1 an

**1-2 point(s) : risque intermédiaire**

Risque d'hémorragie majeure de 5% à 3 mois  
12% à 1 an

**3-4 points : risque élevé**

Risque d'hémorragie majeure de 23% à 3 mois  
48% à 1 an

Le BRI a été validé prospectivement en 2003 par Wells et al. (81) et rétrospectivement par Aspinall en 2005 (82).

Cependant, une revue générale récente (Dahri 2007) (83) a évalué la méthodologie et les performances des différentes études établissant les scores prédictifs du risque hémorragique des AVK. Les conclusions des auteurs sont que les études sont toutes méthodologiquement faibles et qu'aucune ne permet d'avoir un score ayant une valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique.

4.2.4. Traitement des hémorragies mineures (définies comme telles dans les classifications ci dessus).

Il n'existe aucune donnée de la littérature concernant la conduite à tenir en cas d'hémorragie non graves, dont la prise en charge rejoint celle d'un surdosage lorsqu'il existe.

4.2.5. Traitement des hémorragies graves

4.2.5.1. Le concentré de complexe prothrombinique (CCP)

4.2.5.1.1. Efficacité

Le CCP permet de normaliser l'INR en quelques minutes, son efficacité est démontrée.

- En 2001 par Evans (84) : l'INR est normalisé 10 minutes après antagonisation, un arrêt du saignement est noté dans 100 % des cas.
  
- En 2002 par Preston et al. (85) : l'administration de CCP permet d'obtenir en 30 minutes un INR inférieur à 1.3 dans 79 % des cas.
  
- En 2004 par Lubtesky et al. (86) : l'INR est significativement inférieur 10 minutes après antagonisation, et une bonne réponse clinique est notée dans 85 % des cas (arrêt du saignement).
  
- En 2005 par Yasaka (87) : l'INR est significativement réduit 10 minutes après antagonisation, que le CCP soit utilisé seul ou en association à la vitamine K.
  
- En 2007 par Vigué et al. (88) : le taux de correction (INR<1.5) 3 minutes après antagonisation est de 100 %, l'INR est significativement inférieur 3 minutes après antagonisation.

De plus, toutes les publications convergent vers une supériorité du CCP par rapport à l'administration du plasma frais congelé (PFC) (89-90), tant en temps de réversion (décongélation des PFC) qu'en volume total perfusé (60 ml de CCP = 3600 ml de PFC) et en risque pris (OAP, Transfusion-related acute lung injury TRALI).

#### 4.2.5.1.2. Posologie

Les posologies sont exprimées en équivalent facteur IX.

Les posologies selon les études vont de 25 à 50 U/kg sans différence dans la réponse de l'INR.

#### *Posologies de CCP administrées lors de différentes études :*

Auteur	Type d'étude	Posologie
Lubetsky (86)	Cohorte prospective	23 à 31 U/kg
Vigué (88)	Cohorte prospective	20 U/kg
Preston (85)	Cohorte prospective	25 à 30 U/kg
Yasaka (87)	Cohorte prospective	25 U/kg
Lankiewicz (91)	Cohorte prospective	25 à 50 U/kg
Cartmill (90)	Rétrospective cas témoin	50 U/kg

L'administration d'une UI/kg remonte le TP d'environ 1.5 %. Des abaques permettent de déterminer la dose en fonction du TP initial et du poids du patient. Un contrôle du TP est réalisé dans la demi-heure suivant l'administration du CCP et un complément de dose peut être donné si nécessaire (92).

#### 4.2.5.1.3. Synthèse- recommandations

Le CCP permet de normaliser l'INR en quelques minutes, son efficacité est démontrée ainsi que sa supériorité par rapport au plasma. La posologie idéale n'est pas clairement déterminée. Aucun effet secondaire thrombotique n'est rapporté.

L'association vitamine K/CCP dans le traitement des hémorragies grave sous AVK est recommandée par les sociétés savantes anglo-saxonnes (7; 51; 52) et par l'AFSSAPS. Il s'agit du « gold standard » dans tous les pays.

Tableau: Résumé des recommandations de prise en charge des hémorragies graves sous AVK selon le pays.

Recommandations	Pays	Année
CCP 50 UI/kg et Vit K 5-10 mg IV	Royaume-Uni	1998-2006
CCP 20-30 UI/kg et Vit K 5-10 mg IV	France	2002
CCP 25 UI/kg et Vit K 10mg voie orale ou IV	France	2009
CCP 25-50 UI/kg et PFC 300 ml (le CCP ne contient pas de facteur VII) et Vit K 5-10 mg	Australie	2004
CCP ou PFC (doses non précisées) et Vit K 10 mg	Etats-Unis (VI ACCP)	2001
CCP (doses non précisées) et Vit K 10 mg	Etats-Unis (VII ACCP)	2004

#### 4.2.5.2. Plasma frais congelé (PFC)

Les études démontrent le peu d'efficacité du plasma dans l'antagonisation des AVK. Le délai d'antagonisation est élevé, et l'efficacité médiocre. La survenue d'effet secondaire liée à l'apport volumique important est fréquente (93-94).

#### 4.2.5.3. Facteur VII activé recombinant (NOVOSEVEN ®)

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) semble être efficace dans la réduction de l'INR chez les patients sous warfarine.

Les études suivantes le démontrent :

- 2003, Lin et al. (95) : l'utilisation du rFVIIa permet une correction complète (INR<1,5) à H2 et permet la réalisation d'une neurochirurgie.
- 2004, Freeman et al. (96) : une dose de rFVIIa permet une réversion complète de l'antagonisation.
- 2006, Dager et al. (97) : l'administration de 1,2 mg de rFVIIa permet de reverser totalement l'INR (2,8 versus 1,07) sans effet secondaire.
- 2007, Dickneite (98) : la comparaison du rFVIIa et du CCP montre qu'ils permettent tous les deux de corriger rapidement le TP mais que le CCP réduit le temps et le volume de saignement plus efficacement que le rFVIIa.

En revanche, ni l'intensité de cette correction, ni sa durée, ni la dose optimale de rFVIIa ne sont connues.

### **4.3. Prévention**

La prévention est primordiale pour limiter le risque de complications hémorragiques sous AVK.

Dans le cadre de cette prévention, plusieurs types d'interventions peuvent être menées et à différents niveaux :

- En priorité, actions vers les patients.
- Sensibiliser les professionnels de santé et les former.
- Impliquer les laboratoires d'analyses médicales.

#### **4.3.1. Actions vers les patients**

Il s'agit avant tout d'informer et d'éduquer les patients sous AVK.

Cette éducation est faite par le professionnel de santé ou la structure qui pose l'indication d'un traitement anticoagulant.

Il faut expliquer au patient le but du traitement, ses risques, les principes de l'INR et de l'adaptation de posologie, les adaptations éventuelles de son mode de vie (activités professionnelles et sportives), de son alimentation (stabilité du régime alimentaire, notamment

# **ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE**

L'objectif de la thèse est d'évaluer la prise en charge du surdosage et/ ou hémorragie sous AVK dans la structure d'urgence (SU) du CHU de Nancy par rapport aux recommandations en vigueur dans notre pays.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude qui s'est déroulée en trois temps.

En premier lieu, il s'agissait sur le premier semestre 2008 de réaliser un état des lieux concernant cette prise en charge en la comparant aux recommandations en vigueur au CHU. Ces dernières, se présentent sous la forme d'une fiche de conduite pratique réalisée par la COMEDIMS (Annexe 1), disponible sur l'intranet du CHU et basée sur la fiche de transparence de l'AFSSAPS de 2001 (5).

Puis, à la fin de l'année 2008, nous avons sensibilisé les médecins urgentistes sur ce sujet en leur envoyant tout d'abord un questionnaire (Annexe 4) évaluant leurs connaissances et après réception de l'ensemble des questionnaires nous les avons informés personnellement par courriel des nouvelles recommandations. Dans le même temps, une campagne d'affichage de ces nouvelles recommandations a eu lieu dans le service des urgences du CHU.

Pour finir, nous avons réalisé le troisième temps de l'étude sur le premier semestre 2009 en évaluant à nouveau la prise en charge des cas de surdosages en AVK avec ou sans hémorragie mais en la comparant cette fois-ci aux nouvelles recommandations de l'HAS de 2008 (Annexe 2).

## **1. ÉTUDE DES CAS DE SURDOSAGE ET/OU HÉMORRAGIE SOUS AVK**

### **1.1. Patients et méthodes**

#### **1.1.1. Type et lieu d'étude**

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique qui s'est déroulée en deux temps.

Un premier recueil de données effectué sur la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2008; et un second, comparatif, compris entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 30 juin 2009.

Notre étude porte sur les patients sous AVK accueillis dans le service des urgences du CHU de Nancy et présentant un problème de surdosage et/ou d'hémorragie.

Lors du premier recueil, les urgentistes avaient à disposition sur l'intranet du CHU un protocole de prise en charge intitulé « Conduite pratique en cas de Surdosage biologique et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K (AVK) » établi d'après les recommandations de l'AFSSAPS de 2001 mais les médecins n'avaient pas été spécialement sensibilisés à l'existence de ce protocole et n'étaient pas informés qu'une étude portant sur ce sujet était en cours dans le service.

En revanche à l'occasion du second recueil, les médecins avaient tous été informés préalablement et personnellement par courriel ainsi que par voie d'affichage au SU des nouvelles recommandations de l'HAS 2008. Ils avaient été par ailleurs mis au courant de l'existence de notre étude.

L'intérêt de notre travail consiste à comparer les pratiques des médecins relatives à la prise en charge de surdosages et/ou hémorragie sous AVK, avant et après la diffusion des nouvelles recommandations.

### 1.1.2. Sélection des patients

La recherche des dossiers a été réalisée par l'intermédiaire du logiciel « *Résurgences* », à l'aide de différents critères :

- le diagnostic principal ou complémentaire (codage CIM 10) : Intoxication par anticoagulants T45.5 ; Complications de soins médicaux : anticoagulants Y44.2 ; Hémorragie sous durale aigue non traumatique I62.0 ; Hémorragie intracrânienne non traumatique sans précision I62.9 ; Hémorragie intracérébrale I61 ; Hémorragie intracérébrale sans précision I61.9
- le traitement prescrit : vitamine K ; PPSB (ou CCP).

Les dossiers ont ensuite été recoupés, et n'ont été retenus que ceux imputés à un surdosage ou une hémorragie sous AVK.

### 1.1.3. Recueil des données

Le recueil de données est basé sur le dossier médical « *Résurgences* » de chaque patient.

Pour chaque dossier, les items suivants ont été retenus :

- Age, sexe.
- Indication du traitement, molécule prescrite.
- Résultats biologiques (INR, taux d'hémoglobine).
- Signe clinique (présence ou absence d'hémorragie, localisation de l'hémorragie).
- Prise en charge (traitement par vitamine K ou CCP, orientation du patient, INR de contrôle).

Les posologies exactes de CCP prescrites ont toutes été recherchées à la Pharmacie de l'hôpital Central par l'intermédiaire du logiciel « *Traceline* ».

### 1.1.4. Analyse statistique

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel®.

L'analyse statistique à l'aide du logiciel SAS®.

L'analyse statistique et l'interprétation des résultats ont été réalisées avec l'aide de Madame Haritina VIRDOL, interne de santé publique du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

## **1.2. Résultats**

### 1.2.1. Résultats Analyse descriptive pour le premier semestre 2008.

#### 1.2.1.1. Effectif total

Du 1<sup>er</sup> Janvier au 30 Juin 2008, 81 dossiers ont été retenus pour cette première partie de l'étude.

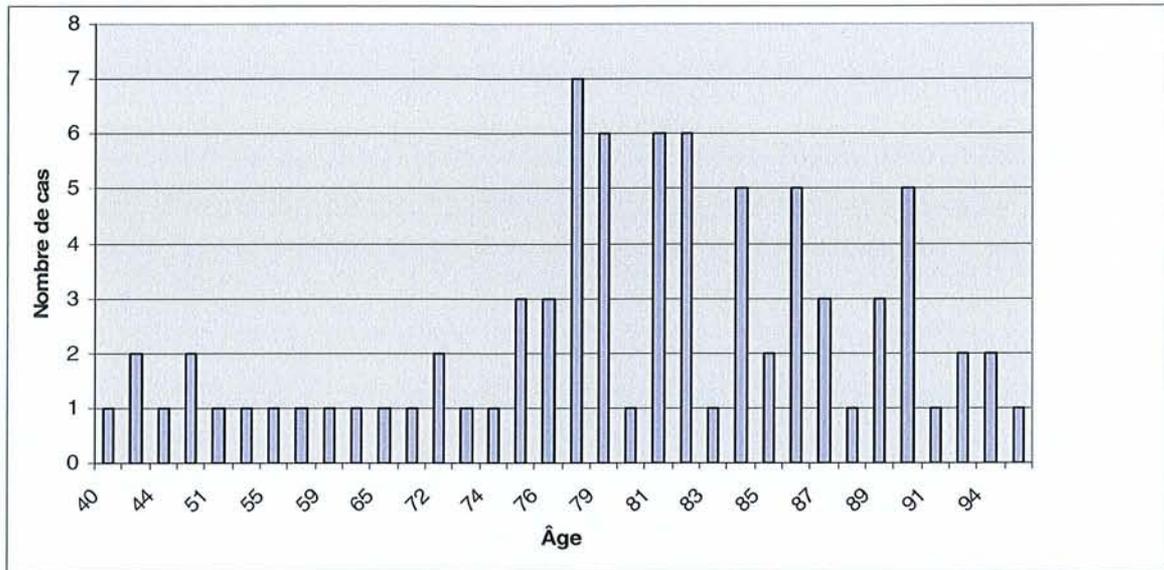
#### 1.2.1.2. Age

L'âge moyen est de 77,6 ans.

La médiane est calculée à 81 ans, les extrêmes sont de 40 et 96 ans.

Les plus de 65 ans représentent 84 % de l'effectif total.

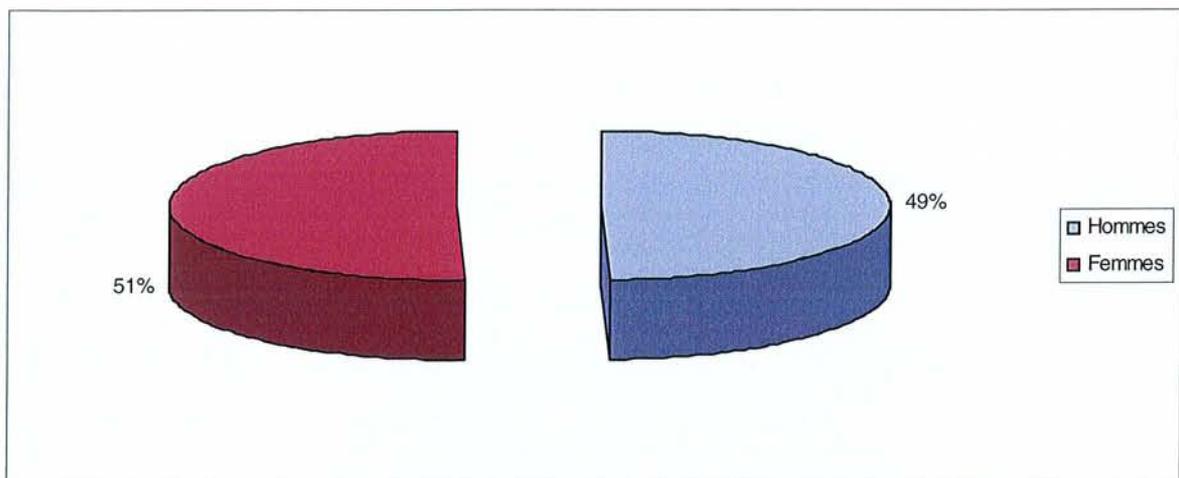
Distribution des patients selon l'âge:



1.2.1.3. Sexe ratio

Sur cet échantillon de 81 patients, la répartition est équivalente entre les deux sexes puisqu'il y a 41 hommes (50,6 %) pour 40 femmes (49,4 %).

Répartition des patients en fonction du sexe :



#### 1.2.1.4. Indications du traitement par AVK

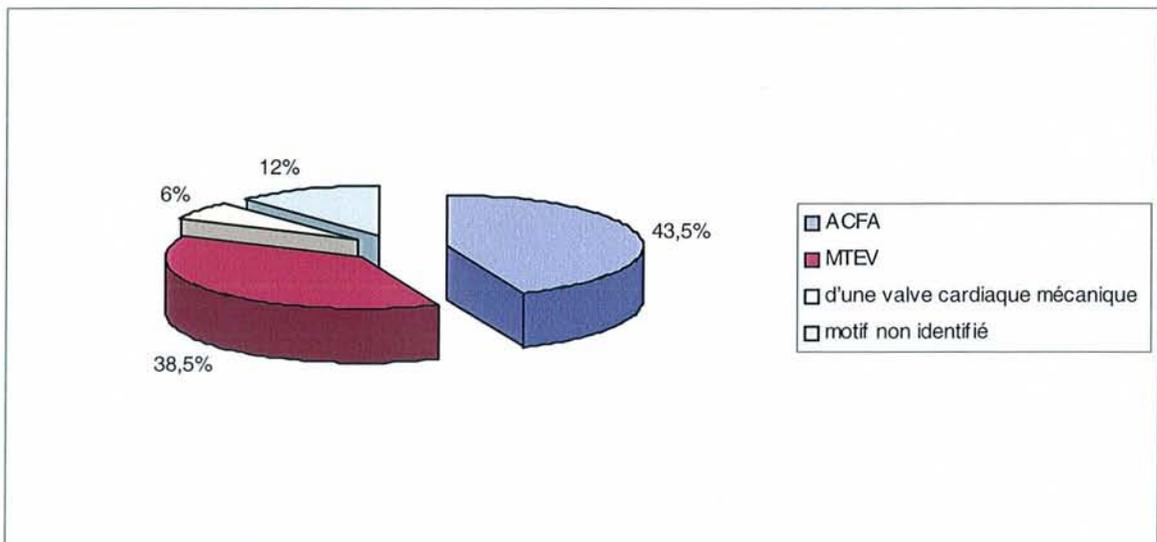
L'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) est l'indication la plus fréquente de prescription des AVK avec 43,5 %.

Ensuite, sont retrouvées les maladies thromboemboliques veineuses MTEV (comprenant les thromboses veineuses profondes TVP, et l'embolie pulmonaire EP) avec 38,5 %.

Et enfin la présence d'une valve cardiaque mécanique est retrouvée dans 6 % des cas.

Dans 12 % des cas, le motif d'anticoagulation n'a pu être identifié.

#### Répartition des motifs d'anticoagulation :



#### 1.2.1.5. Molécules

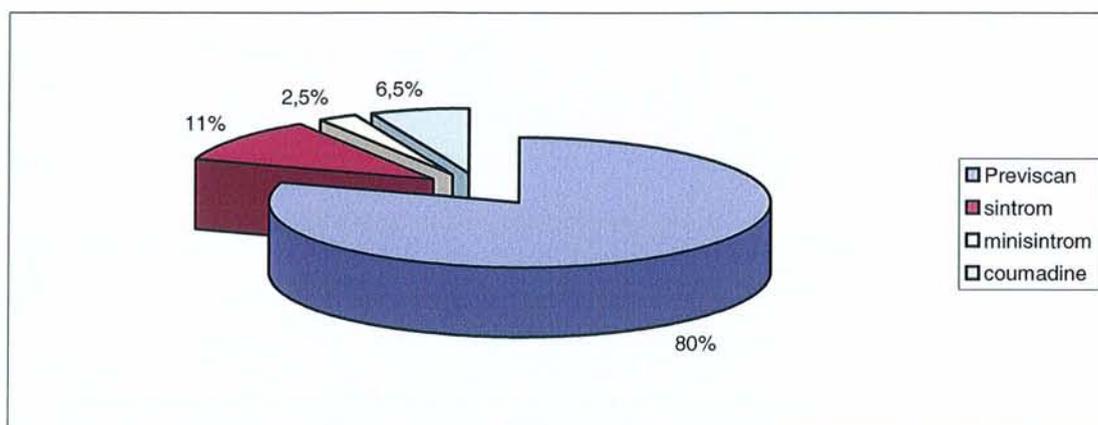
Le pourcentage de prescription de chaque molécule est retrouvé dans le même ordre que dans les statistiques nationales (108).

La molécule la plus prescrite est la fluindione: previscan® n=65 soit dans 80 % des cas.

En seconde position, on retrouve l'acenocoumarol: sintrom® n=9 et minisintrom® n=2 avec respectivement 11 % et 2,5 %.

Et enfin la warfarine: coumadine® n=5 avec seulement 6,5 % des prescriptions.

Répartition des molécules prescrites :



1.2.1.6. INR

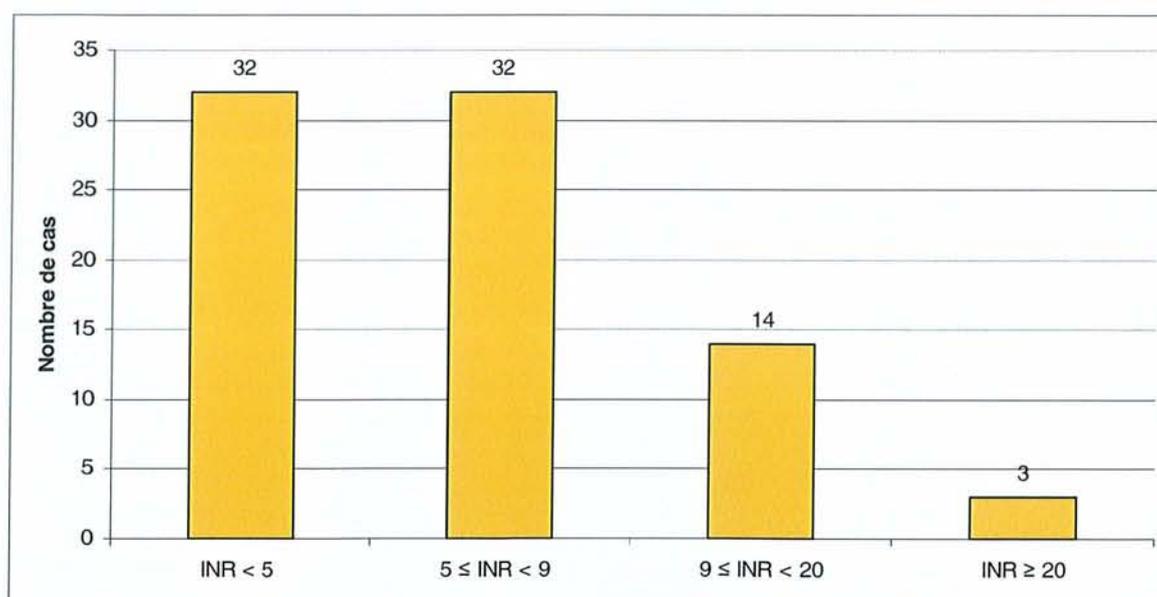
La médiane est calculée à 6.

Les extrémités vont de 1,4 à 20. La moyenne est de 6,55.

Dans un second temps, nous avons établis quatre groupes d'INR selon les seuils utilisés dans les recommandations de 2001.

- INR < 5 correspond à 39,5 % des cas (n=32).
- $5 \leq \text{INR} < 9$  correspond à 39,5 % des cas (n=32).
- $9 \leq \text{INR} < 20$  correspond à 17 % des cas (n=14).
- $\text{INR} \geq 20$  correspond à 4 % des cas (n=3)

Répartition des valeurs d'INR :



### 1.2.1.7. Hémorragie

Un saignement extériorisé est retrouvé dans 53 % des cas.

Parmi ces cas, les localisations des hémorragies sont réparties de la manière suivante

#### Récapitulatif des localisations des hémorragies :

<b>Localisation de l'hémorragie</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Digestive	18	42 %
Cérébrale	10	23 %
Hématome des membres	5	11.5 %
Hématome intra abdominal	3	7 %
Hématurie	2	4.5 %
Hémoptysie	2	4.5 %
ORL	1	2.5 %
Hématome de la face	1	2.5 %
Autre	1	2.5 %
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100 %</b>

### 1.2.1.8. Caractéristiques de la prise en charge

#### 1.2.1.8.1. Traitement

Un traitement spécifique pour un surdosage et/ou une hémorragie sous AVK a été instauré chez 65 patients soit 80 % de l'effectif total.

De la vitamine K a été administrée chez 64 patients (79 %) et du CCP chez 17 patients (21 %).

Une transfusion a été nécessaire chez 17 patients (21 %).

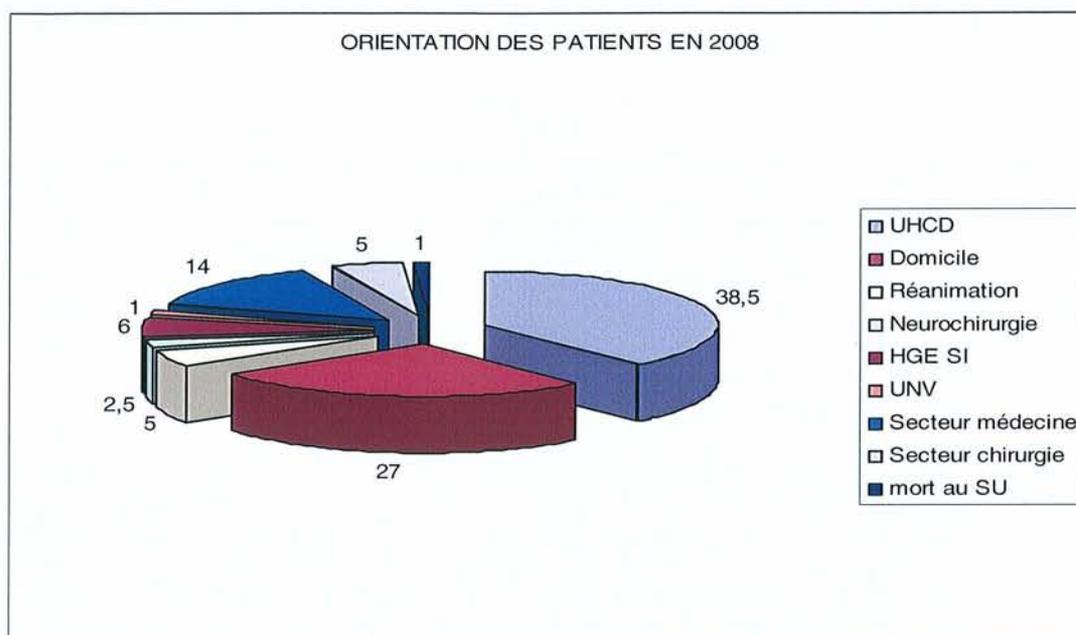
#### 1.2.1.8.2. Hospitalisation

Le taux d'hospitalisation dans cette série est de 73 % (n=59).

L'orientation la plus fréquente est l'UHCD (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée) avec 53 % des cas d'hospitalisation (soit 31 patients).

Vingt-deux patients sont retournés à leur domicile à la suite de la consultation aux urgences (soit 27 %), dont une personne qui a fugué.

Cinq patients ont été hospitalisé en HGE Soins Intensifs (soit 6 %) , quatre en réanimation (soit 5 %), deux en neurochirurgie (soit 2.5 %) , un en UNV (Unité Neuro Vasculaire) (1 %) , quatre en secteur de chirurgie (5 %), onze en secteur de médecine (14 %).



#### 1.2.1.8.3. Mortalité au SAU

Dans cette série 1 seul patient est décédé au SAU des suites d'une hémorragie cérébrale sous AVK.

#### 1.2.1.8.4. Suivi des recommandations

Nous avons comparé la prise en charge effectuée aux urgences du CHU de Nancy aux recommandations disponibles sur l'intranet du CHU par l'intermédiaire de la fiche de la COMEDIMS basée sur les recommandations françaises de 2001 (annexe 1).

##### 1.2.1.8.4.1. Vitamine K

La vitamine K a donc été prescrite chez 64 patients (79 % des cas).

La vitamine K a été prescrite par excès dans 2 cas, par défaut dans 10 cas.

La voie d'administration est orale dans 17 % des cas et injectable dans 83 % des cas.

La voie d'administration est conforme aux recommandations dans 72 % des cas.

La posologie de la vitamine K est conforme aux recommandations dans 68 % des cas.

**Au total, le traitement par vitamine K est conforme aux recommandations dans 53 % des cas.**

#### 1.2.1.8.4.2. Le CCP

Le CCP a été prescrit chez 17 patients (21 % des cas).

Il n'y a pas eu de prescription par excès, en revanche 10 patients supplémentaires auraient du bénéficier de ce traitement.

Quand il est prescrit, la posologie du CCP est correcte dans 88 % des cas (n=15).

**Au total, le traitement par CCP est conforme aux recommandations dans 85 % des cas.**

##### 1.2.1.8.2.1. Délai de prescription du CCP après l'arrivée du patient

- 0 à 1h : 3 cas
- 1 à 2h : 2 cas
- 2 à 5h : 8 cas
- > 5h : 4 cas

##### 1.2.1.8.2.2. Délai d'administration du CCP après prescription

- ≤ 1 heure : 11 cas
- > 1 heure : 6 cas

##### 1.2.1.8.3. Co-prescription vitamine K/CCP

Sur les 17 cas de prescription de CCP, 2 cas ne bénéficient pas d'une co-prescription de vitamine K, et dans 4 cas la posologie de la vitamine K est incorrecte.

**Au total la co-prescription vitamine K/CCP est conforme aux recommandations dans 65 % des cas.**

#### 1.2.1.8.4. INR de contrôle

Dans le cas d'une prescription de CCP un INR de contrôle n'a été demandé que dans 2 cas sur 17 soit seulement 12 % des cas (dans les deux cas le délai de réalisation est supérieur à 30 minutes).

Plus généralement un INR de contrôle a été prescrit chez seulement 24 patients alors qu'un traitement spécifique par vitamine K et/ou CCP a été prescrit chez 65 patients, un INR de contrôle n'est donc retrouvé que dans 37 % des cas.

### 1.2.2. Résultats Analyse descriptive pour le premier semestre 2009

#### 1.2.2.1. Effectif total

Du 1<sup>er</sup> Janvier au 30 Juin 2009, 81 dossiers ont été retenus pour cette troisième phase de l'étude.

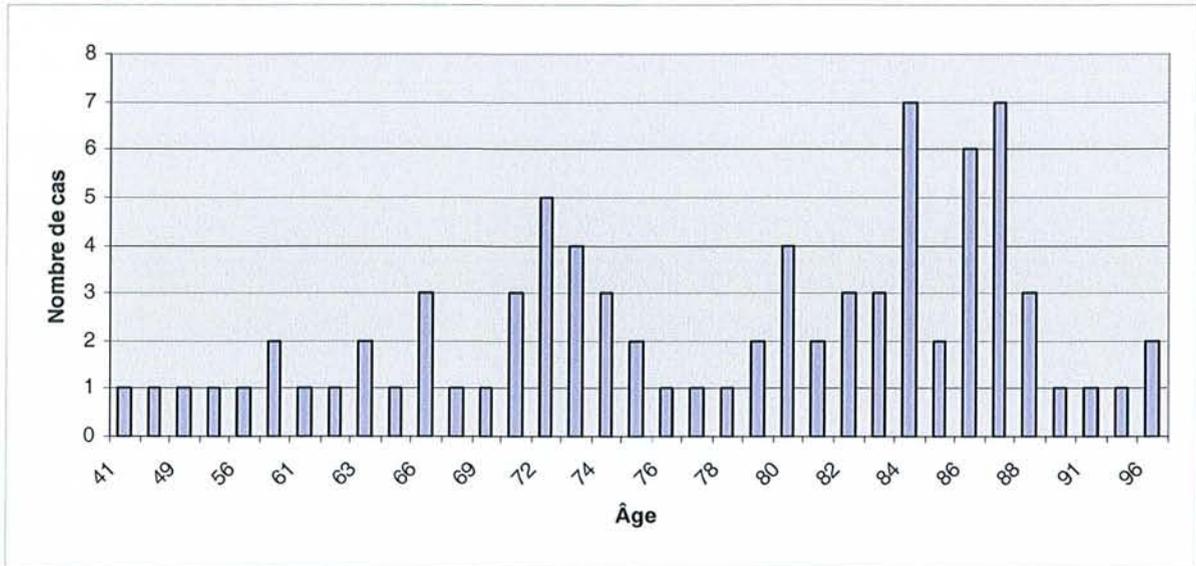
#### 1.2.2.2. Age

L'âge moyen est de 76,9 ans.

La médiane est calculée à 80 ans, les extrêmes sont de 41 et 96 ans.

Les plus de 65 ans représentent 85 % de l'effectif total.

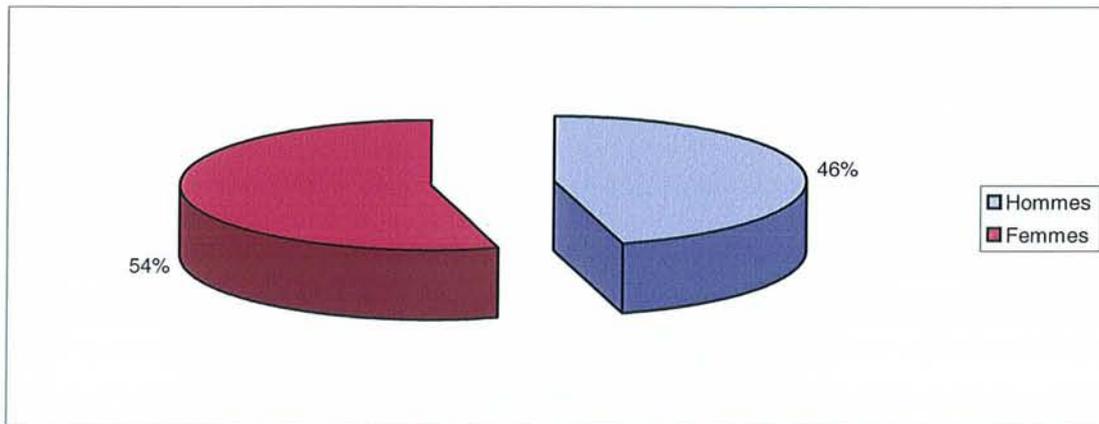
Distribution des patients selon l'âge:



1.2.2.3. Sexe ratio

Sur cet échantillon de 81 patients, la répartition entre les deux sexes est la suivante :  
37 hommes (46 %) pour 44 femmes (54 %).

Répartition des patients en fonction du sexe :



1.2.2.4. Indications du traitement par AVK

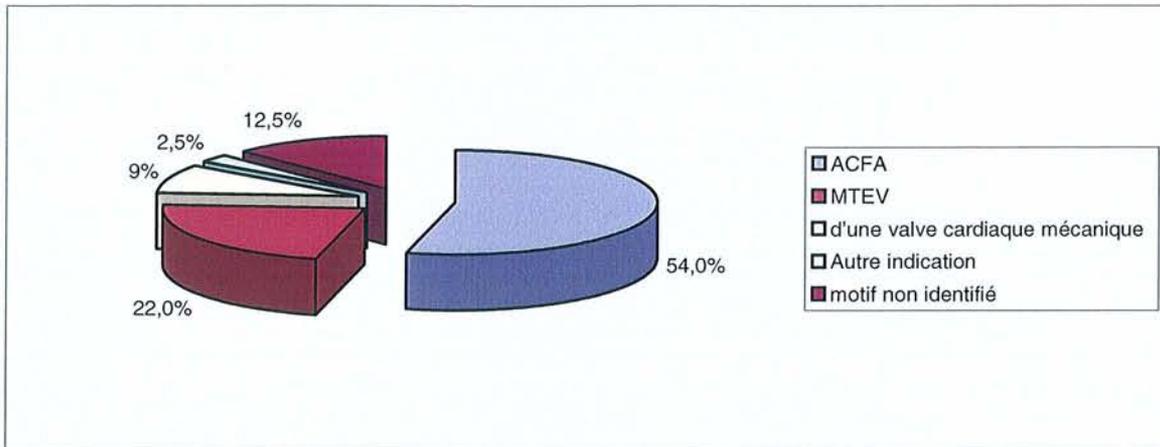
L'Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA) est l'indication la plus fréquente de prescription des AVK avec 54 %.

Ensuite, on retrouve les maladies thromboemboliques veineuses MTEV (comprenant les Thromboses Veineuses Profondes TVP, et l'Embolie Pulmonaire EP) avec 22 %.

La présence d'une valve cardiaque mécanique est retrouvée dans 9 % des cas, une autre indication dans 2,5 % des cas.

Dans 12,5 % des cas, le motif d'anticoagulation n'a pu être identifié.

Répartition des motifs d'anticoagulation :



1.2.2.5. Molécules

Le pourcentage de prescription de chaque molécule est retrouvé dans le même ordre que dans les statistiques nationales (108).

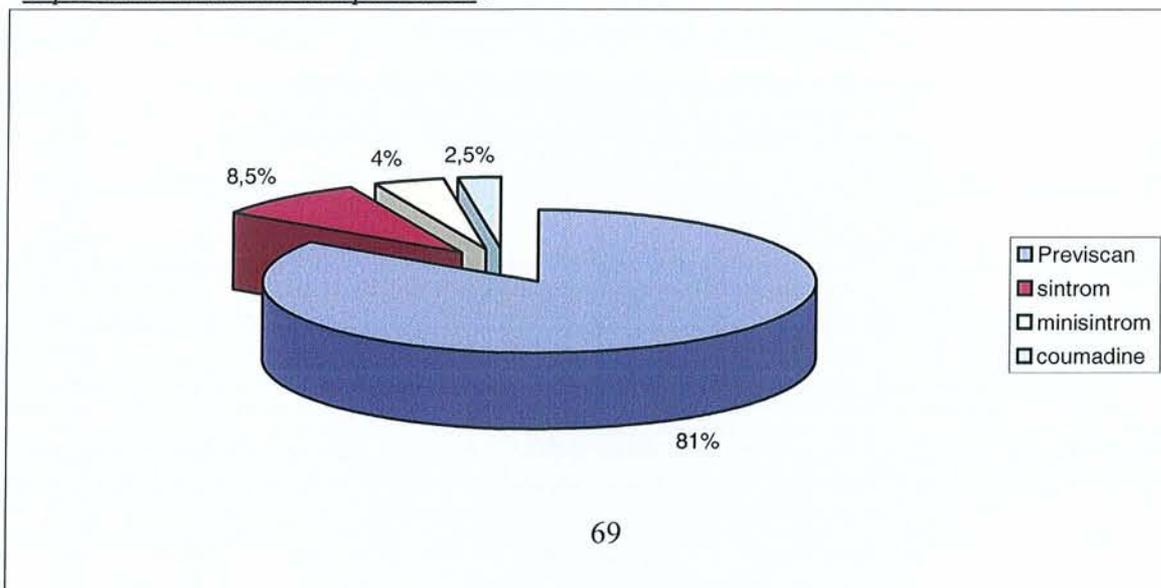
La molécule la plus prescrite est la fluindione: previscan® n=66 soit dans 81 % des cas.

En seconde position, on retrouve l'acenocoumarol: sintrom® n=7 et minisintrom® n=3 avec respectivement 8,5 % et 4 %.

Et enfin la warfarine: coumadine® n=3 avec seulement 4 % des prescriptions.

Pour n=2 (2,5%), la molécule n'est pas connue.

Répartition des molécules prescrites :



### 1.2.2.6. INR

La médiane est calculée à 6,1.

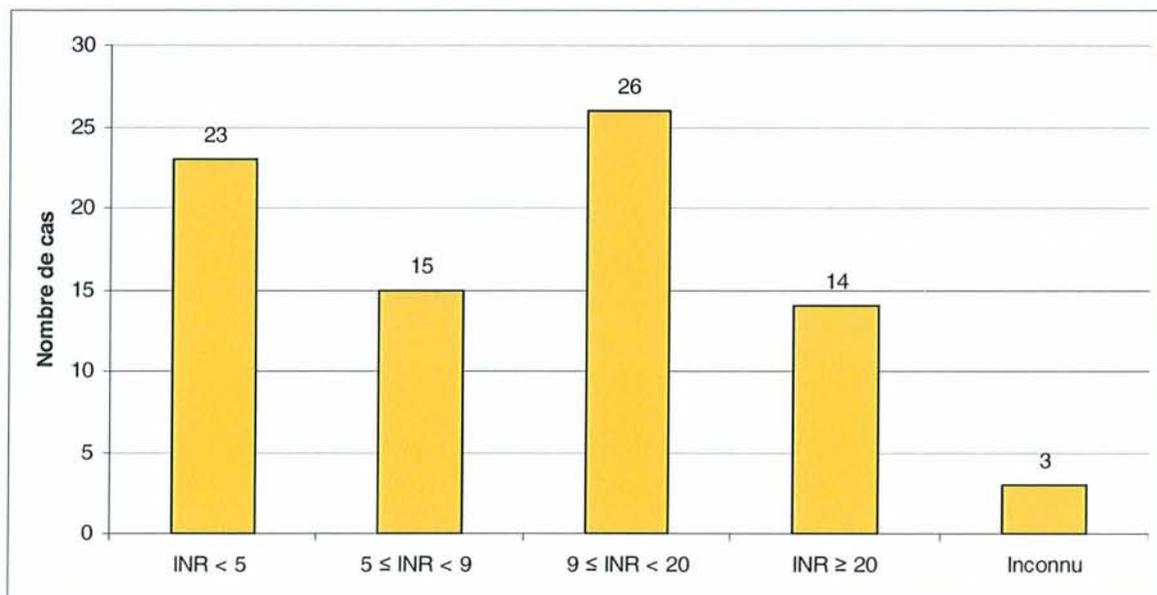
Les extrémités vont de 1,6 à 20. La moyenne est de 6,59.

Dans un second temps, nous avons établis quatre groupes d'INR selon les seuils utilisés dans les recommandations de 2008.

- $INR < 4$  correspond à 28,5 % des cas (n=23).
- $4 \leq INR < 6$  correspond à 18,5 % des cas (n=15).
- $6 \leq INR < 10$  correspond à 32 % des cas (n=26).
- $INR \geq 10$  correspond à 17 % des cas (n=14).

Remarque pour n=3 l'INR n'est pas connu soit 4 % des cas.

#### Répartition des valeurs d'INR :



### 1.2.2.7. Hémorragie

Un saignement extériorisé est retrouvé dans 60.5 % des cas.

Parmi ces cas, les localisations des hémorragies sont réparties de la manière suivante

Récapitulatif des localisations des hémorragies :

<b>Localisation de l'hémorragie</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentage</b>
Digestive	12	25 %
Cérébrale	14	29 %
Hématome des membres	5	10 %
Hématome intra-abdominal	5	10 %
Hématurie	4	8 %
Hémoptysie	1	2 %
ORL	5	10 %
Hématome de la face	2	4 %
Gynécologique	1	2 %
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100 %</b>

1.2.2.8. Caractéristiques de la prise en charge

1.2.2.8.1. Traitement

Un traitement spécifique pour un surdosage et/ou une hémorragie sous AVK a été instauré chez 71 patients soit 88 % de l'effectif total.

De la vitamine K a été administrée chez 70 patients (86 % des cas) et du CCP chez 25 patients (31 %).

Une transfusion a été nécessaire chez 18 patients (22 %).

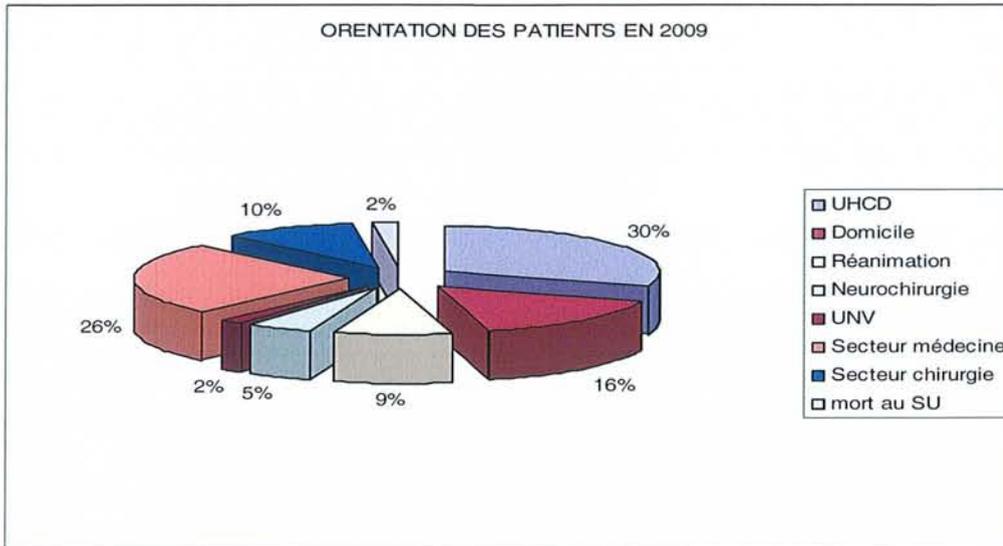
1.2.2.8.2. Hospitalisation

Le taux d'hospitalisation dans cette série est de 84 % (n=68).

L'orientation la plus fréquente est l'UHCD avec 30 % des cas d'hospitalisation (soit 24 patients).

Treize patients sont retournés à leur domicile à la suite de la consultation aux urgences (soit 16 %).

7 patients ont été hospitalisés en réanimation (9 %), quatre en neurochirurgie (5 %), deux en UNV (2.5 %), vingt et un en secteur de médecine (26 %), huit en secteur de chirurgie (10 %).



#### 1.2.2.8.3. Mortalité au SAU

Dans cette série 2 patients sont décédés au SAU des suites d'une hémorragie cérébrale sous AVK (soit 2.5 %).

#### 1.2.2.8.4. Suivi des recommandations

Nous avons comparé la prise en charge effectuée aux urgences du CHU de Nancy aux nouvelles recommandations de l'HAS parues en 2008 (annexe 2).

##### 1.2.2.8.4.1. Vitamine K

La vitamine K a été prescrite chez 70 patients.

La vitamine K a été prescrite par excès dans 5 cas, par défaut dans 3 cas.

La voie d'administration est orale dans 21.5 % des cas et injectable dans 78.5 % des cas.

La voie d'administration est conforme aux recommandations dans 57 % des cas.

La posologie de la vitamine K est conforme aux recommandations dans 59 % des cas.

**Au total, le traitement par vitamine K est conforme aux recommandations dans 49 % des cas.**

#### 1.2.2.8.4.2. Le CCP

Le CCP a été prescrit chez 25 patients.

Il n'y a pas eu de prescription par excès, en revanche 6 patients supplémentaires auraient du bénéficier de ce traitement.

Quand il est prescrit, la posologie du CCP est correcte dans 68 % des cas (n=17).

**Au total, le traitement par CCP est conforme aux recommandations dans 81.5 % des cas.**

##### 1.2.2.8.4.2.1. Délai de prescription du CCP après l'arrivée du patient

- 0 à 1h : 2 cas
- 1 à 2h : 5 cas
- 2 à 5h : 11 cas
- > 5h : 7 cas

##### 1.2.2.8.4.2.2. Délai d'administration du CCP après prescription

- ≤ 1 heure : 9 cas
- > 1 heure : 16 cas

##### 1.2.2.8.4.3. Co-prescription vitamine K/CCP

Sur les 25 cas de prescription de CCP, 1 cas ne bénéficie pas de co-prescription de vitamine K, et dans 4 cas la posologie de la vitamine K est incorrecte.

Au total la co-prescription vitamine K/CCP est conforme aux recommandations dans 80 % des cas.

##### 1.2.2.8.4.4. INR de contrôle

Dans le cas d'une prescription de CCP un INR de contrôle a été demandé dans 6 cas sur 25 soit 24 % des cas (dans tous les cas le délai de réalisation était supérieur à 30 minutes).

Plus généralement un INR de contrôle a été prescrit chez seulement 21 patients alors qu'un traitement spécifique par vitamine K et/ou CCP a été prescrit chez 71 patients, un INR de contrôle n'est donc retrouvé que dans 30 % des cas.

### 1.2.3. Comparaison des deux séries

#### 1.2.3.1. La population étudiée

Après analyse statistique, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux échantillons en ce qui concerne les caractéristiques de la population étudiée.

Il s'agit des variables suivantes : l'âge, le sexe, l'indication du traitement par AVK, la molécule prescrite, l'INR d'entrée mais aussi l'existence ou non d'une hémorragie et sa localisation.

#### 1.2.3.2. La prise en charge au SU

Le but de cette étude était de rechercher l'existence ou non d'une différence de prise en charge des surdosages et/ou hémorragie sous AVK après sensibilisation et information des médecins urgentistes sur les nouvelles recommandations HAS de 2008.

Après analyse statistique, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de prise en charge des surdosages et/ou hémorragie sous AVK au SU.

##### 1.2.3.2.1. L'orientation du patient

Comparaison des orientations des patients entre 2008 et 2009 :

Orientation	Premier semestre 2008	Premier semestre 2009
Retour à domicile	27 %	16 %
Hospitalisation	73 %	84 %
UHCD	38 %	30 %

#### 1.2.3.2.2. Traitement par Vitamine K

Comparaison de la prescription de vitamine K entre 2008 et 2009 :

	Premier semestre 2008	Premier semestre 2009
Prescription de vitamine K	79 %	86 %
Prescription par excès	2.5 %	6 %
Prescription par défaut	12 %	4 %
Conformité de la voie d'administration	72 %	57 %
Conformité de la posologie	68 %	59 %
Conformité de la prescription de la vitamine K	53 %	49 %

#### 1.2.3.2.3. Traitement par CCP

Comparaison de la prescription de CCP entre 2008 et 2009 :

	Premier semestre 2008	Premier semestre 2009
Prescription CCP	21 %	31 %
Prescription par excès	0 %	0 %
Prescription par défaut	12 %	7.5 %
Posologie conforme	88 %	68 %
Prescription CCP conforme	85 %	81.5 %

#### 1.2.3.2.4. INR de contrôle

Comparaison de la prescription d'un INR de contrôle entre 2008 et 2009 :

	Premier semestre 2008	Premier semestre 2009
En cas de prescription de CCP	12 %	24 %
INR de contrôle total	37 %	30 %

### 1.2.3.2.5. Localisation de l'hémorragie

Comparaison de la localisation des hémorragies entre 2008 et 2009 :

<b>Localisation de l'hémorragie</b>	<b>Premier semestre 2008</b>	<b>Premier semestre 2009</b>
Digestive	42 %	25 %
Cérébrale	23 %	29 %
Hématome des membres	11.5 %	10 %
Hématome intra-abdominal	7 %	10 %
Hématurie	4.5 %	8 %
Hémoptysie	4.5 %	2 %
ORL	2.5 %	10 %
Hématome de la face	2.5 %	4 %
Gynécologique	0 %	2%
Autre	2.5 %	0 %
<b>Total</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## **2. ÉTUDE AUPRÈS DES URGENTISTES**

### **2.1. Matériel et méthode**

#### 2.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, qui permet par l'intermédiaire d'un questionnaire anonyme (annexe 4) distribué aux médecins urgentistes de Nancy d'évaluer leurs connaissances sur la prise en charge d'un surdosage et/ou d'une hémorragie sous AVK, ainsi que sur l'existence d'un protocole de prise en charge au sein du CHU.

#### 2.1.2. Recueil de données

Distribution d'un questionnaire anonyme fin de l'année 2008 à tous les médecins urgentistes du CHU de Nancy, par l'intermédiaire du secrétariat du SAMU de Nancy.

L'ensemble des médecins du service ayant répondu, nous avons recueilli 26 questionnaires.

Le questionnaire portait sur 5 questions principales :

- Connaissez vous l'existence de la fiche de la COMEDIMS relative aux recommandations de prise en charge du surdosage en AVK ?
- Vous sentez vous parfaitement à l'aise avec la prise en charge d'un surdosage symptomatique ou non en AVK ?
- Que faites vous en cas de surdosage asymptomatique ?
- Adressez vous un courrier au médecin traitant pour lui signaler l'incident ?
- Connaissez vous les critères définissant une hémorragie grave ?

### **2.2. Résultats**

#### 2.2.1. Connaissance de l'existence d'un protocole de prise en charge au sein du CHU

En effet au sein du CHU de Nancy la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stérile) a édité une fiche de recommandations fin 2002 basée sur les recommandations nationales de 2001 accessible sur l'intranet du CHU.

Nous avons voulu savoir si les médecins connaissaient l'existence de cette fiche, s'ils savaient ou la trouver, s'ils l'utilisaient et la trouvaient pratique.

Sur les 26 médecins interrogés :

22 connaissent l'existence de cette fiche : soit 85 %

4 ne sont pas au courant de son existence : soit 15 %

Sur les 22 médecins connaissant son existence :

21 savent où la trouver soit 95 %

18 disent l'utiliser soit 82 %

17 la trouvent facile d'utilisation courante soit 77 %

19 disent suivre ces recommandations à chaque prise en charge soit 86 %

Et enfin 16 personnes sur les 26 interrogées soit 61 % étaient au courant que les recommandations nationales avaient changé entre temps en avril 2008.

2.2.2. Conditions de prise en charge

Nous avons voulu savoir si les médecins se sentaient à l'aise face à la prise en charge d'un surdosage ou d'une hémorragie sous AVK.

D'une manière générale 18/26 soit 69 % se sentent à l'aise

Mais nous avons fait préciser ce ressenti en fonction des différents traitements proposés :

Vitamine K :

- 22 personnes disent être à l'aise avec la posologie de vitamine K à administrer soit 85 %.

- 21 le sont concernant sa voie d'administration soit 80 %.

le CCP :

- 19 personnes se sentent à l'aise concernant son indication soit 73 %.

Mais seulement 15 pour la posologie soit 58 %.

### 2.2.3. Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

Nous avons voulu connaître les pratiques des médecins dans ce cas précis

Tous administrent de la vitamine K en fonction de l'INR et pas en systématique.

Pour un INR inférieur à 5 : personne ne prescrit de vitamine K

A partir d'un INR entre 5 et 10 : 24 soit 92 %

A partir d'un INR supérieur à 10 : 1

A partir d'un INR supérieur à 20 : 1

Pour la surveillance, tous les médecins disent faire pratiquer un INR de contrôle.

La question suivante concernant le lieu de contrôle de l'INR n'a obtenu que 14 réponses sur les 26 attendues, il en ressort que 4 INR de contrôle sont demandés au SU, et 10 sont prescrit pour être réalisés en ambulatoire.

En ce qui concerne la surveillance, 11 médecins soit 42 % répondent ne pas garder le patient en surveillance ni quelques heures au SU, ni à l'UHCD.

### 2.2.4. L'hémorragie grave

Nous avons voulu savoir si les médecins des urgences pensaient connaître les critères définissant une hémorragie grave et la conduite à tenir dans ce cas chez un patient traité par AVK.

22 affirment connaître les critères définissant une hémorragie grave soit 85 %

25 affirment connaître la conduite à tenir face à cette situation soit 96 %

4 disent ne pas connaître les critères d'administration du CCP soit 15 %

3 attendent le résultat de l'INR avant d'administrer le CCP soit 11 %

Concernant le délai d'administration du CCP :

10 Réponses sur 26

- Rapidement : 1
- Immédiatement : 5
- Le plus vite possible : 2
- Urgent : 1
- Dès que livré par la pharmacie : 1

2.2.5. Information du médecin traitant

Nous avons voulu savoir si les médecins des urgences adressaient un courrier au médecin traitant de ces patients pour lui signaler l'incident.

21 médecins disent le faire soit 81 %

23 pensent que cela est nécessaire soit 88 %

20 pensent que c'est obligatoire soit 77 %

### **3. DISCUSSION**

#### **3.1. Principaux résultats**

L'analyse statistique effectuée comparant les premiers semestres 2008 et 2009 n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les prises en charge avant et après information ciblée des médecins urgentistes.

##### 3.1.1. Population étudiée

Les deux échantillons de population étudiée étaient comparables puisqu'après analyse statistique, aucune différence significative n'a été décelée ( $p > 0,05$ ).

##### 3.1.2. Information sur les recommandations.

Lorsqu'on reprend les résultats du questionnaire adressé aux médecins urgentistes, on se rend compte que d'une manière générale, seulement 69 % des médecins se sentent réellement à l'aise avec la prise en charge d'un surdosage et/ou d'une hémorragie sous AVK.

La fiche de la COMEDIMS est connue par 85 % des médecins et 73 % d'entre eux disent l'utiliser à chaque prise en charge de ce type de pathologies. Les médecins ne l'utilisant pas ignorent son existence ou le moyen de la consulter. L'accessibilité de cette fiche mérite donc d'être facilitée.

Les nouvelles recommandations de l'HAS 2008 ne sont connues que par seulement 61 % des médecins. Il existe donc un intérêt certain à les informer en leur transmettant ces nouvelles recommandations.

Il est alors intéressant de se demander pourquoi l'information réalisée n'a pas eu l'impact escompté. En effet la prise en charge des patients victimes de surdosage ou hémorragies sous AVK n'est globalement pas différente entre les deux phases de l'étude. La méthode employée, envoi de courriel et campagne d'affichage, n'était probablement pas appropriée et pas assez convaincante. Il convient alors de s'interroger sur les méthodes à mettre en œuvre afin de bénéficier d'une plus grande efficacité.

### 3.1.3. Suivi des recommandations.

En ce qui concerne le suivi des recommandations, sur le premier semestre 2008 il est globalement de 69 % contre 65 % pour le premier semestre 2009. Non seulement l'information des médecins n'a pas apparemment permis d'améliorer la prise en charge mais il s'avère également que cette dernière soit légèrement moins bonne. Des explications peuvent être supputées, comme l'arrivée de nouveaux prescripteurs qui n'ont pas été informés lors de leur arrivée dans le service ou le fait que les médecins pensaient connaître les posologies et de ce fait ne pas avoir besoin des recommandations.

#### 3.1.3.1. La Vitamine K

Si l'on s'intéresse plus précisément aux modalités de la prise en charge, on constate que la prescription de vitamine K est conforme aux recommandations dans respectivement 53 et 49% des cas en 2008 et 2009. Les erreurs de prescription se retrouvent à la fois dans la voie d'administration et la posologie. La voie utilisée est le plus souvent intraveineuse alors que la voie orale suffit dans de nombreuses situations. La voie orale semble pourtant plus simple d'administration, elle expose moins au risque anaphylactique et de plus la solution buvable a la même forme galénique que la solution injectable. En ce qui concerne la posologie, l'erreur de prescription est le plus souvent en faveur d'un surdosage avec une fréquente prescription de 10 mg alors que des doses plus faibles seraient suffisantes. Cette habitude de prescription peut être expliquée par plusieurs facteurs. En effet, au service des urgences la pose de voie veineuse périphérique est très fréquente, elle est le plus souvent réalisée dans le même temps que le prélèvement du bilan sanguin initial ce qui peut influencer et favoriser une voie d'injection intraveineuse qui est de ce fait facilitée. De plus, dans le logiciel de prescription « Résurgence », dans la dénomination du produit il est écrit « ampoule injectable/buvable » et si le médecin ne précise pas lors de la prescription le choix de la voie d'administration n'est donc pas clairement défini et peut de ce fait être interprété par l'infirmière. De plus, il existe une certaine méconnaissance de la part des infirmières quant à la possibilité d'administrer une même ampoule de vitamine K à la fois par la voie orale et la voie injectable.

### 3.1.3.2. Le CCP

Pour ce qui est du CCP, la conformité aux recommandations est plus conséquente avec respectivement 85 et 81,5 % des cas en 2008 et 2009.

La posologie est correcte dans 88 % des cas pour le premier semestre 2008 et mais seulement dans 68 % des cas pour le premier semestre 2009.

Dans une étude déjà menée au CHU de Nancy évaluant les prescription de CCP sur les années 2005 et 2006 (106), le pourcentage de conformité concernant la posologie de CCP était de 51%, avec cependant pour les prescriptions des urgentistes un score plus important de 75 %.

Dans une étude menée au sein de la SU de Clermont-Ferrand portant également sur l'évaluation du traitement par CCP, la posologie était correcte dans seulement 61 % des cas (107).

Les résultats obtenus dans notre étude sont donc sensiblement identiques à ceux recueillis dans d'autres études de ce type.

La prescription de CCP après arrivée du patient au SU est encore bien souvent trop tardive, certainement en raison de l'attente des résultats de l'INR, ou d'examens complémentaires d'imagerie qui marqueront le début réel de la prise en charge adéquate.

De plus à ces délais s'ajoute le temps d'acheminement du produit au SU depuis la pharmacie, qui va de ce fait conditionner l'horaire d'administration et retarder encore l'antagonisation des AVK.

### 3.1.3.3. La co-prescription vitamine K-CCP

La co-prescription vitamine K-CCP est également un point important de la prise en charge.

Elle n'est pas encore systématique. En revanche, sur ce point précis on retrouve dans notre étude une amélioration entre 2008 et 2009, puisque pour le premier semestre 2008 on la retrouve dans 65 % pour 80 % des cas en 2009.

Il semble donc que la co-prescription vitamine K-CCP commence à être intégrée dans les pratiques médicales.

### 3.1.3.4. L'INR de contrôle

L'un des points faible de la prise en charge est aussi la prescription et la réalisation d'un INR de contrôle. En effet, après administration de CCP, ce dernier doit être réalisé à trente minutes. Or d'après les résultats obtenus dans notre étude, il n'est réalisé que dans 12 % des

cas en 2008 et 24 % des cas en 2009, et dans tous les cas avec un délai bien supérieur à celui recommandé. Plusieurs raisons peuvent être évoquées. L'oubli de la prescription, mais aussi le fait que cette période correspond souvent au moment où le transfert vers un service spécialisé est préparé ou effectué. L'INR de contrôle est alors reporté en hospitalisation. Une difficulté apparaît, à savoir, le délai de trente minutes risque d'être largement dépassé et si une deuxième dose de CCP est nécessaire c'est une perte de temps et donc une perte de chance pour le patient notamment en cas de nécessité de prise en charge chirurgicale urgente.

Dans l'étude réalisée par le service d'anesthésie du CHU sur les données 2005-2006 (106), un INR de contrôle était prescrit dans 54 % des cas.

On constate donc au vu de ces chiffres que les résultats obtenus dans notre étude sont très en deçà de ceux précédemment recueillis. Des solutions doivent être envisagées afin d'y remédier.

D'autres études concernant la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences (107), mettent en évidence cet état de fait avec l'absence de contrôle de la coagulation mais aussi le délai bien souvent supérieur à celui recommandé.

### **3.2. Limites de notre étude**

Notre travail se présente sous la forme d'une enquête de pratique comportant deux études. La première étude consistait en une étude épidémiologique descriptive transversale sur le premier semestre 2008 et le premier semestre 2009. Comme dans toute étude épidémiologique, nous avons été confronté à des biais liés à la méthode utilisée. Une étude rétrospective comporte des limites que l'on ne retrouve pas dans une étude prospective.

En effet, d'une part, il est possible que le diagnostic ait été saisi informatiquement sous un code incorrect. Les possibilités de codage des diagnostics relatifs à notre étude sont multiples et la recherche des dossiers étant basée en grande partie sur ces critères, certains dossiers en rapport avec le sujet traité ont pu être ignorés lors de la requête. Notre étude ne traitant pas de l'intégralité des cas de surdosage et/ou hémorragie sous traitement AVK vus en consultation au service d'accueil des urgences, ne peut être considérée comme exhaustive.

D'autre part, il est également possible que les urgentistes n'aient pas fait mention dans le dossier de l'ensemble des éléments que nous avons exploités par la suite. L'indication du traitement par AVK ou la voie d'administration de la vitamine K étaient par exemple quelquefois omises.

De plus, il subsiste une imperfection des données recueillies : les horaires d'administration des différents traitements (Vitamine K et CCP) ne correspondent pas nécessairement aux horaires figurant dans les dossiers médicaux sur lesquels notre étude est basée. Les heures apparaissant sur le dossier médical informatique ne sont pas des données fiables, il peut exister un décalage ou une approximation entre l'heure saisie et l'heure réelle à laquelle a été administré le traitement. Cet état de fait rend partiellement inexploitable le facteur temps dans notre étude qui peut être un élément clef de la prise en charge d'une hémorragie sous AVK. Cela pose le problème de la prescription en temps réel au sein de la SU.

De manière générale, il aurait été préférable de mettre en œuvre une évaluation des pratiques professionnelles selon les modalités de l'HAS. En effet, réaliser cette étude selon la méthode des EPP pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques aurait été plus longue à mettre en place mais aurait permis de collecter plus d'informations.

Cependant, malgré les limites que notre étude comporte, certains éléments pertinents ont pu être mis en évidence et constituent des pistes à suivre pour améliorer les pratiques.

### **3.3. Perspectives solutions améliorations**

A partir de notre étude, plusieurs améliorations peuvent être apportées à plus ou moins long terme afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Au Service d'Accueil des Urgences, de nouvelles actions de formation à l'attention du personnel soignant pourraient être instaurées. Elles auraient pour objectif une sensibilisation accrue sur la prise en charge d'un surdosage et/ou hémorragie sous AVK. Ces actions peuvent par exemple prendre la forme d'une présentation des résultats de l'étude et de retours sur expérience.

A ce titre, une réactualisation de la fiche COMEDIMS selon les recommandations de l'HAS 2008 semble indiquée, suivie d'une campagne d'information sur l'accès à cette fiche et son contenu.

Il s'agirait également d'être plus rigoureux dans la tenue des dossiers médicaux, d'insister sur la nécessité d'une prescription en temps réel et d'un codage précis afin de disposer d'une base de données exploitable plus fiable.

D'autre part, en pratique courante, un appareil de mesure de l'INR, comme celui employé pour l'automesure, pourrait être utilisé aux urgences pour les patients sous AVK, permettant d'avoir un résultat plus rapide mais aussi une mesure plus facile. Ainsi le contrôle de l'INR à 30 minutes après administration de CCP pourrait être réalisé systématiquement et la dose de CCP ajustée immédiatement.

Par ailleurs, dans la base de données « résurgence », il serait opportun de reprogrammer le menu « prescription » afin d'obliger le médecin à préciser la voie d'administration :

Les choix possibles seront alors :

« Vitamine K1 ROCHE phytoménadione 10 mg IVL amp inj/buv en IVL »

« Vitamine K1 ROCHE phytoménadione 10 mg per os amp inj/buv en per os »

« Vitamine K1 ROCHE phytoménadione 2 mg IVL amp inj/buv en IVL »

« Vitamine K1 ROCHE phytoménadione 2 mg per os amp inj/buv en per os »

Dans un autre ordre d'idées, agir en amont grâce à une collaboration avec le médecin traitant serait également profitable au patient.

La collaboration pourrait notamment prendre la forme d'un courrier de sortie type (annexe 5) informant le médecin traitant de la survenue d'un surdosage et/ou hémorragie sous traitement AVK.

Le courrier devrait reprendre les points suivants : INR d'entrée, signes cliniques, causes évoquées de surdosage, traitement effectué, suivi ultérieur proposé. Cette démarche n'a pas pour objectif de remettre en question l'indication de ce traitement, mais a pour seule ambition de sensibiliser le médecin traitant sur les risques encourus et l'importante morbi-mortalité associée aux AVK.

## CONCLUSION

Les traitements par AVK sont la première cause de iatrogénicité à l'origine d'une morbi-mortalité importante.

Ce sont des principes actifs de maniement délicat mais qui sont extrêmement simples à neutraliser, avec une efficacité totale, immédiate et pérenne. Malgré cela, les moyens d'antagonisation de l'anticoagulation et leurs utilisations restent mal connus et sous-utilisés, entraînant de mauvaises pratiques.

Cette étude, réalisée face à la fréquence et à la gravité des complications liées aux AVK, met en évidence une application insuffisante des recommandations avec en moyenne sur les deux séries étudiées seulement 67 % de conformité, mais aussi l'absence d'amélioration après une tentative de sensibilisation des prescripteurs.

Des progrès peuvent être encore réalisés afin d'améliorer les pratiques médicales. Des actions à court et moyen terme doivent être envisagée dans cette optique.

Cependant, l'apparition sur le marché du médicament de nouvelles molécules de type anticoagulant oral va peut être modifier, voire révolutionner les pratiques actuelles [étude RELY (109)].

## 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) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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.
- (3) Wysowski DK, 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.
- (4) AFSSAPS. La iatrogénie médicamenteuse. Traitement anticoagulant par AVK : améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK. 2001 : <http://afssaps.sante.fr/html/10/indpoint.htm>.
- (5) AFSSAPS. Antivitamine K fiche de transparence. 2001 : [http://www.esculape.com/medicament/avkafssaps2\\_local.html](http://www.esculape.com/medicament/avkafssaps2_local.html).
- (6) Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, and Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 33(6 suppl): 160S-198S.
- (7) Baglin TP, Keeling DM, and Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol* 2006; 132(3): 277-85.
- (8) 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 2008 : <http://www.has-sante.fr/>.
- (9) Tremey B, Gabteni M, and Lavagna L. Prise en charge des hémorragies graves sous AVK, comparaison 2003-2005. , in 48eme congrès de la SFAR. 2006.
- (10) Communiqué de presse AFSSAPS. 25 septembre 2008.
- (11) Bocalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2006; 55: 22-6.
- (12) Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications-clinical presentation and therapeutic options. *Thrombosis Research* 2008; 122(suppl.2): S13-S18.
- (13) HAS. Avis de la Commission de la Transparence OCTAPLEX. 22 juin 2005.

- (14) AFSSAPS. Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques. Unité de pharmacovigilance. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008.
- (15) Gozalo C, Pernod G, Sié P, pour le groupe de travail des recommandations. Epidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. STV 2008, n° spécial : 21-55.
- (16) AFSSAPS. Les médicaments antivitamine K. Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. 8 janvier 2004.
- (17) AFSSAPS. Les médicaments AVK. Suivi biologique du traitement par antivitamine K. Etude de 2000. 8 janvier 2004.
- (18) AFSSAPS. Etude 2003. Suivi biologique du traitement par AVK.  
<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/etuavk.pdf>
- (19) Gay B, Haramburu F, Gachie JP, et al. Enquête sur les hémorragies présumées d'origine médicamenteuse en médecine ambulatoire. La Revue Exercer-Janvier/Février 2006 n°76-17.
- (20) Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, BlayacJP, et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. Therapie 1999; 54(1): 21-7.
- (21) Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, and Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. BMJ 2000; 320(7241): 1036.
- (22) Loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. JORF n°151 du 2 juillet 1998, 1998. 10056.
- (23) CRPV. Les médicaments antivitamine K. Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. Enquete menée avec les services de neurochirurgie français. 2004. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude1.htm>.
- (24) CRPV de Bordeaux. EMIR : effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. 2007.  
<http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr>.
- (25) VIDAL.2008 : <http://www.vidal.fr/>.
- (26) Tremey B. Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. Journal Européen des Urgences 2009; 22 : S1-S4.
- (27) De Maistre E, Lecompte T. Effets indésirables des traitements anticoagulants en dehors des hémorragies. Annales Cardiologie et d'Angéiologie 2002; 51 : 1a-5a.

- (28) Hirsch J, Dalen J, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulant : mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108(Suppl): 231S-46S.
- (29) Samama M, Kher A, Lecompte T. Les antivitamines K. *Encycl. Med. Chir. Paris: Sang*, 13022 D50, 12-1981.
- (30) HAS. Vitamine K. Avis de la commission de Transparence. Haute Autorité de Santé 2005 : <http://www.has-sante.fr/>.
- (31) Hanslik T and Prinseau J. The use of vitamine K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4(1): 43-55.
- (32) AFSSAPS. PPSB. Résumé des caractéristiques du produit. 2006 : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/>.
- (33) AFSSAPS. Schéma commun des antivitamine K. 2000 : <http://afssaps.sante.fr/>.
- (34) AFSSAPS. Transfusion de plasma frais congelé: produits, indications. 2002 : <http://afssaps.sante.fr/>.
- (35) Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulation therapy *Chest* 2001; 119(1Suppl): 22S-38S.
- (36) AFSSAPS. Antivitamines K. Informations destinées aux professionnels de santé. 2004 : <http://afssaps.sante.fr/>.
- (37) Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, and Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1612-7.
- (38) Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356(9241): 1551-3.
- (39) Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, and Crowther M. A randomized trial comparing 1mg of oral vitamine K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(4): 732-3.
- (40) Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, and O'Malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166 (4): 391-7.
- (41) Lefrere JJ, Girot R. Acute cardiovascular collapse during intravenous vitamin K1 injection (letter). *Thromb Haemost* 1987; 58: 790.

- (42) Songy KA, Layon AJ. Vitamin K-induced cardiovascular collapse. *J Clin Anesth* 1997;9: 514-9.
- (43) Barash P, Kitahata LM, Mandel S. Acute cardiovascular collapse after intravenous phytonadione. *Anesth Analg* 1976; 55: 304-6.
- (44) De la Rubia, Grau E, Montserrat I, Zuazu I, Paya A. Anaphylactic shock and vitamine K1 (letter). *Ann Intern Med* 1989; 110: 943.
- (45) Martinez-Abad M, Delgado F. Vitamine K1 and anaphylactic shock (letter). *Ann Pharmacother* 1991; 25: 871-2.
- (46) Wjasow C, McNamara R. Anaphylaxis after low dose intravenous vitamin K. *The Journal of Emergency Medecine* 2003; 24(2): 169-172.
- (47) Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of Oral vs. Intravenous Phytonadione (vitamin K1) in Patient with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2469-73.
- (48) Crowther MA, Douketis JD, Schurr T, Steidl L, Mera V, Ultori C, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137(4): 251-4.
- (49) Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(5): 293-300.
- (50) Weibert RT, Le DT, Kayser SR, and Rapaport SI. Correction of excessive anticoagulation with low-dose oral vitamin K1. *Ann Intern Med* 1997; 126(12): 959-62.
- (51) Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, and Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 200; 126(3 suppl): 204S-233S.
- (52) Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, and Wood EM. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004; 181(9): 492-7.
- (53) Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, and Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulation therapy. *Am J Med* 1987; 82(4): 703-13.
- (54) Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118(7): 511-20.

- (55) Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 470-8.
- (56) Pengo V, Legnani C, Noventa F, and Palareti G. Oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost* 2001; 85(3): 418-22.
- (57) Schulman S and Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005. 3(4): 692-4.
- (58) Reynolds MW, Fährbach K, Hauch O, Wygart G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126: 1938-45.
- (59) Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745-52.
- (60) Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
- (61) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
- (62) Palareti G, Leati N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulation treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulation Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
- (63) Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasolo A. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation : low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-41.
- (64) Tremey B, Tazaourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department. *Intensive care medicine* . 2009; *in press*.
- (65) Marie I, Cadiou G, Varin R, Grassi V, Benhamou Y, Lecam-Duchez V, Muller JM, Borg JY, Lévesque H. Facteurs de risque de surdosage en antivitamine K (AVK) : étude prospective cas-témoins à partir d'un service d'accueil des urgences. doi:10.1016/j.jmv.2008.12.167.

- (66) Bridgen ML, Kay C, Le A, Graydon C, Mcleod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in and out-patient population . *Am J Hematol* 1998; 59: 22-7.
- (67) Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
- (68) Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Sevin O, Wechsler B, Cacoub P , et al. Potentialisation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000; 132: 631-5.
- (69) Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1998; 148: 1733-6.
- (70) Gitter MJ, Jeager TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulation therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clinic Proc* 1995; 70: 725-33.
- (71) Steffensen FH, Kritensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulation therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997; 242: 497-503.
- (72) Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, Mc Donell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics (see comments). *Ann Intern Med* 1996; 124: 970-9.
- (73) Redwood M, Taylor C, Bain BJ, Matthews JH. The association of age with dosage requirement for warfarin. *Age Ageing* 1991; 20: 217-20.
- (74) Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, Choodnovskiy I, Ansell J. Aging and the anticoagulation response to warfarin therapy (see comments). *Ann Intern Med* 1992; 116: 901-4.
- (75) Demirkan K, Stephens MA, Newman KP, Self TH. Response to warfarin and other oral anticoagulants : effects of disease states. *South Med J* 2000; 93: 448-54
- (76) Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Bussey H. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108 (4 Suppl): S231-46.
- (77) Debray M, Pautas E, Couturier P, Franco A, Siguret V. Mise au point : Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *La revue de médecine interne* 2003; 24: 107-117.

- (78) Fihn SD, Mc Donnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study, Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
- (79) Bodin L, Lorient MA. La pharmacocinétique: application aux anticoagulants oraux. *STV* 2003 ; 15, n°7 : 357-63.
- (80) Beyth RJ, Quinn LM, and Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for prediction of the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*, 1998. 105 (2): 91-9.
- (81) Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index : validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163: 917-20.
- (82) Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, et al. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic. Assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med* 2005; 20:1008-13.
- (83) 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.
- (84) Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001; 115: 998-1001.
- (85) Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B, and Kitchen S. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002; 116(3): 619-24.
- (86) Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal anticoagulation. *Thromb Res* 2004; 113(6): 371-8.
- (87) Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005; 115: 455-9.
- (88) Vigue B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulation therapy-induced surgical intracranial hemorrhage. *Intensive Care Med* 2007; 33(4): 721-5.
- (89) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992; 23(7): 972-7.
- (90) Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulation reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14(5): 458-61.

- (91) Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G, and Blatt PM. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4(5): 967-70.
- (92) Sie P. How to we manage the hemorrhagic risk on hypovitaminosis K and treatments with antivitamin K? *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17(suppl 1): 14s-17s.
- (93) Lee SB, Manno EM, Layton KF. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology* 2006; 67: 1272-4.
- (94) Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45: 1113-8.
- (95) Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, and Wang J. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003; 98(4): 737-40.
- (96) Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG Jr, Czervionke LF, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(12): 1495-500.
- (97) Dager WE, King JH, Regalia RC, Williamson D, Gosselin RC, White RH, et al. Reversal of elevated international normalized ratios and bleeding with low-dose recombinant activated factor VII in patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy* 2006; 26(8): 1091-8.
- (98) Dickneite G. Prothrombin complex concentrate versus recombinant factor VIIa for reversal of coumarin anticoagulation. *Thromb Res* 2007; 119(5): 643-51.
- (99) Beyth RJ, Quinn L, and Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 687-95.
- (100) Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, and Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol* 2004; 126(4): 557-64.
- (101) AFSSAPS. Vous et votre traitement anticoagulant par AVK. Carnet d'information et de suivi du traitement. 2008 : <http://afssaps.sante.fr/html/10/avk/carnet-avk.pdf>.
- (102) Helft G, Blacher J. Automesure de l'INR : pour quels patients ?. *Presse Med.* 2008 ; 37:1069-1072.
- (103) Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-411.
- (104) Olivier D. Un logiciel d'aide à la prescription de la fluindione. *La Presse Médicale* 2004; 33(8): 567.

- (105) Leger P, Cambus JP, Boneu B, Boccalon H. Les cliniques d'anticoagulants. STV 2003; 15(6): 288-90.
- (106) Laurent L, Audibert G, PM Mertes. Evaluation des pratiques de prescription du complexe prothrombinique dans un CHU ; Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008; 27S:126S-129S.
- (107) Billault C, Mathevon T, Rebet B, Jouannet V, Schmidt J. Traitement par PPSB des accidents hémorragiques sous AVK: expérience sur 6 mois d'un service d'accueil des urgences. Urgences 2004; 1S: 116.
- (108) De Moerlose P, Jude B, Schved J, and Toulon P. Utilisation des antivitamines K en pratique médicale courante. Sang Thromb Vaiss 2000; 12: 26-39.
- (109) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361 :1139-51.

# ANNEXES

# ANNEXE 1

FICHE de la COMEDIMS  
« Conduite pratique en cas de surdosage biologique  
et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de  
la vitamine K »

**COMEDIMS**
**Groupe de travail : Hémostatiques, Antithrombotiques et Médicaments dérivés du sang**
*Conduite pratique en cas de*
**Surdosage biologique et/ou complications hémorragiques sous antagonistes de la vitamine K (AVK)**
**DIFFUSION A USAGE INTERNE**
**Objectifs**

- en cas de saignement majeur, obtenir rapidement une isocoagulabilité (INR=1)
- dans les autres cas, amener l'INR dans la zone thérapeutique (INR entre 2 et 3 le plus souvent) et ne pas exposer à une résistance biologique lors de la reprise des AVK

**Conduite à tenir**

En dehors des patients porteurs de prothèse valvulaire cardiaque mécanique pour lesquels un avis spécialisé s'impose

INR < 5 pas de saignement	INR entre 5 et 9 pas de saignement, ou saignement minime	INR entre 9 et 20 pas de saignement, ou saignement minime	INR > 20 pas de saignement ou saignement minime
<ul style="list-style-type: none"> <li>• éventuellement suspendre une prise</li> <li>• réduire la posologie (de l'ordre de 25%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement</li> <li>• 1 à 2 mg de vitamine K1 par voie orale si facteur de risque hémorragique* (cf. page 2), ou saignement minime</li> <li>• INR quotidien</li> <li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement</li> <li>• prescrire 5 mg de vitamine K1 par voie orale ou 1 mg en perfusion IV lente (30 minutes) si facteur de risque hémorragique* (cf. page 2), ou saignement minime</li> <li>• INR à 24 heures (voie orale), ou 6 heures (voie IV), puis quotidien</li> <li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suspendre le traitement</li> <li>• prescrire 10 mg de vitamine K1 en perfusion IV lente (30 minutes). Vitamine K1 à renouveler si nécessaire (en fonction des INR)</li> <li>• INR à 6 heures, puis quotidien</li> <li>• reprise de l'AVK (posologie réduite) dès que l'INR revient dans la zone thérapeutique</li> </ul>

**Saignement majeur\*\***

(cf. page 2)  
quel que soit l'INR

- administrer 10 mg de vitamine K1 en perfusion IV lente (30 minutes), à renouveler si nécessaire en fonction des contrôles INR ;
- objectif = isocoagulabilité (INR=1)
- discuter (après avis spécialisé, par exemple d'un réanimateur) l'administration de :
  - Kaskadil® (PPSB) : posologie calculée sur l'apport de facteur IX, en fonction de l'INR obtenu en urgence (pour repère 20 à 30 UI facteur IX / kg dans le RCP)
  - plasma frais congelé (PFC) : 15 mL/kg (correction partielle du surdosage, volume de remplissage à prendre en compte)
- délai avant la reprise des AVK (en fonction du tableau clinique) : utilisation de l'héparine si besoin

## Définitions

- \* **Facteurs de risque hémorragique**
- âge > 65 ans
  - sexe féminin
  - 1<sup>ère</sup> année de traitement
  - HTA
  - ATCD d'hémorragie gastro-intestinale
- \*\* **Saignement majeur au moins un de ces quatre critères**
- saignement de localisation intracrânienne, oculaire, rétropéritonéale, articulaire
  - entraînant une diminution de l'Hb > 2 g/dL, PAS < 90 mm Hg, oligurie
  - nécessitant une transfusion sanguine
  - nécessitant une intervention chirurgicale

## Produits

- Vitamine K1<sup>®</sup> Roche** solution à la fois buvable et injectable, disponible sous 2 présentations :
- ampoules à 2 mg / 0,2 mL, avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 1 et 2 mg
  - ampoules à 10 mg / 1 mL, avec pipette pour voie orale permettant de délivrer des doses de 5 et 10 mg
- Kaskadil<sup>®</sup> LFB**  
(« PPSB »)
- médicament dérivé du sang (MDS)
  - délivrance par la Pharmacie des Hôpitaux
  - nombre d'unités de facteur IX mentionné sur le flacon (contient aussi facteurs II, VII, X)
  - administration en IV lente (4 mL/minute)

## Consignes à passer au service d'hospitalisation, médecin traitant

- rechercher la cause du surdosage biologique (notamment interactions médicamenteuses), le mécanisme du saignement, si besoin, site internet : <http://afssaps.sante.fr>
- réévaluer l'indication du traitement AVK
- reprise du médicament en réduisant la posologie de 25% en général

## Références

- AFSSAPS : site internet : <http://afssaps.sante.fr>
- Recommandations françaises (Groupe d'Etude en Hémostase et Thrombose)  
*STV, n° spécial octobre 2000*
- Recommandations italiennes (Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati)  
*Traduction française dans la revue STV 1998, 5 : 291-313 et 6 : 360-373*
- Recommandations nord-américaines (American College of Chest Physicians)  
*Chest, n° spécial janvier 2001*
- Recommandations anglo-saxonnes (British Society of Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force)  
*J. Clin. Pathol. 1990, 43 : 177-183*

Validée par le CMDMS le 18 novembre 2002  
Information CME le 16 décembre 2002

# ANNEXE 2

Recommandations de l'HAS 2008

## SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

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

Avril 2008

### OBJECTIF

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

### SURDOSAGE ASYMPTOMATIQUE

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

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

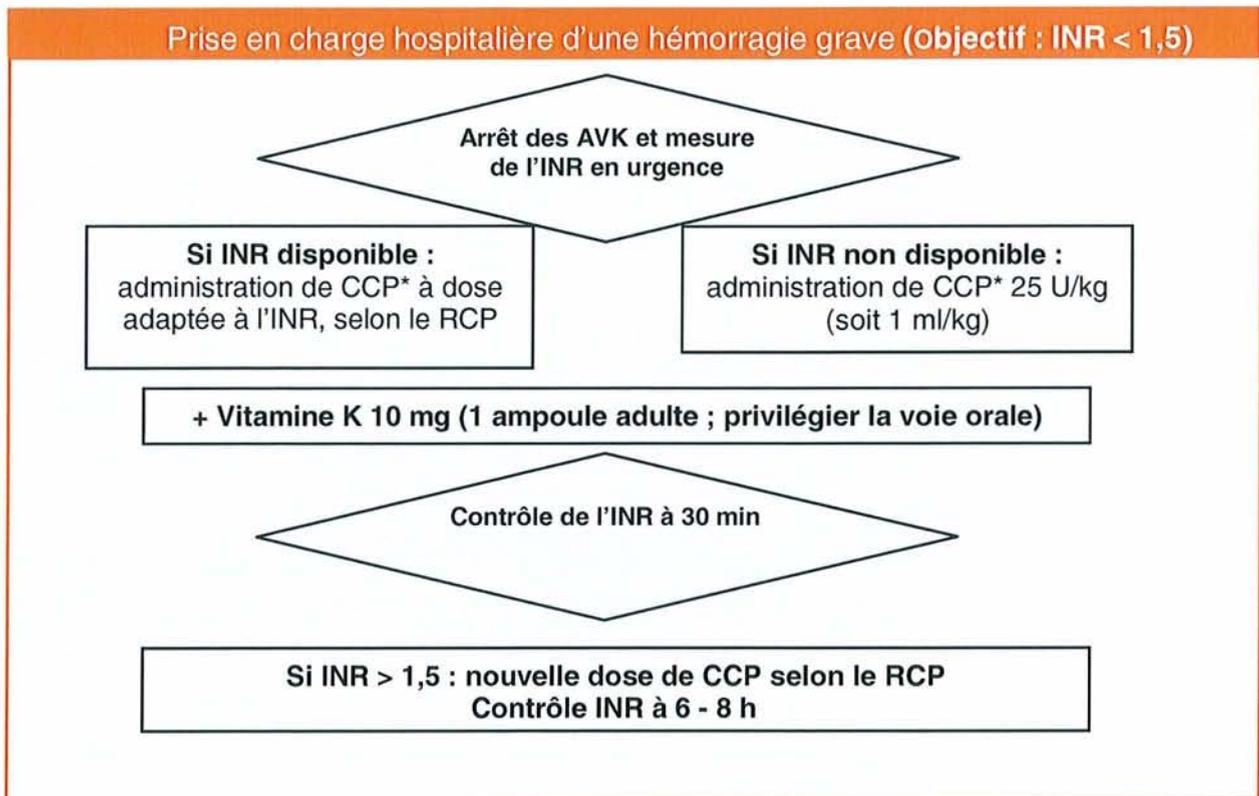
- **Contrôler l'INR le lendemain.** Si l'INR reste suprathérapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.

## HÉMORRAGIES ET TRAUMATISMES

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

### ■ Critères de gravité :

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



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

### ■ Hémorragie « non grave » :

- privilégier la prise en charge ambulatoire
- chercher et corriger un surdosage
- chercher la cause de l'hémorragie.

■ **Traumatisme non crânien** : même attitude suivant la nature du traumatisme et la gravité potentielle de l'hémorragie.

### ■ Traumatisme crânien :

- hospitaliser systématiquement pour surveiller au moins 24 h
- scanner cérébral :
  - immédiat en cas de symptômes neurologiques
  - différé de 4 à 6 h dans les autres cas.

■ **Reprendre l'AVK dans un délai fonction du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de l'AVK.**

## CHIRURGIE ET ACTES INVASIFS

### Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

#### Conditions :

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

#### Actes :

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

(sites consultables : \* [www.rhumatologie.asso.fr](http://www.rhumatologie.asso.fr) ; \*\* [www.societechirbuc.com](http://www.societechirbuc.com) ; \*\*\* [www.sfed.org](http://www.sfed.org))

### Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK

(objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)

- ACFA sans antécédent embolique
- MTEV à risque modéré

- Arrêt des AVK sans relais préopératoire par héparine.
- Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

- Valves mécaniques (tout type)
- ACFA avec antécédent embolique
- MTEV à haut risque\*

- Arrêt des AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
- Reprise des AVK dans les 24 – 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé\*\*.

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

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

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

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

Trois options sont possibles :

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

## RELAIS PRÉOPÉRATOIRE EN CAS D'ACTE PROGRAMMÉ

### 1. Mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention

- ▶ Si l'INR est en zone thérapeutique, arrêt des AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et introduction des héparines à dose curative :
  - 48 h après la dernière prise de fluindione (Previscan®) ou de warfarine (Coumadine®)
  - 24 h 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 adapter les modalités du relais.

### 2. Mesurer l'INR la veille de l'intervention

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K *per os*.

Un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.

### 3. Il est souhaitable que les interventions aient lieu le matin.

### 4. L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit :

- ▶ HNF intraveineuse à la seringue électrique : arrêt 4 à 6 h avant la chirurgie
- ▶ HNF sous-cutanée : arrêt 8 à 12 h avant la chirurgie
- ▶ HBPM : dernière dose 24 h avant l'intervention.

Un exemple de relais préopératoire est donné dans les recommandations disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## ACTE NON PROGRAMMÉ

### En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

© Haute Autorité de Santé – 2008

# HAS

Ce document présente les points essentiels des recommandations professionnelles :  
« Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier »

Recommandations professionnelles du GEHT en partenariat avec la HAS - Avril 2008.  
Les recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

# ANNEXE 3

Carnet de suivi des 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 : 0 820 20 06 36



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

Carnet d'information  
et de suivi du traitement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Tél : .....

Nom et coordonnées de votre médecin traitant :

.....

.....

.....

Eventuellement, nom et coordonnées d'un autre contact  
(cardiologue, chirurgien, infirmière, service hospitalier...) :

.....

.....

➤ **Nom de l'AVK prescrit :** .....

.....

*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit,  
n'oubliez pas de vous reporter à la notice contenue dans la boîte  
de celui-ci. N'hésitez pas à demander plus d'informations aux  
professionnels de santé (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière...)  
qui vous suivent et qui pourront vous aider à compléter votre carnet.*

➤ **Indication thérapeutique :**

.....

➤ **Durée prévisible du traitement :** .....

Votre INR cible est de : .....

Il peut varier de : ..... à .....

## **Le traitement de votre maladie nécessite la prise d'un médicament anticoagulant.**

Généralement, ce traitement débute par des injections d'héparine ;  
il est suivi par la prise d'un ou plusieurs comprimés (ou fractions  
de comprimés) d'antivitamine K. Au bout de quelques jours de prise  
simultanée de ces deux traitements anticoagulants, les injections  
d'héparine sont arrêtées et les comprimés d'antivitamine K sont  
poursuivis.

### **Ce carnet est destiné à :**

- rassembler des données indispensables au suivi de votre traitement  
notamment les résultats de vos examens de laboratoire (INR),
- répondre à des questions pratiques :
  - mieux comprendre votre traitement par antivitamine K,
  - comment le prendre,
  - quels sont les risques,
  - les 7 règles d'or pour bien suivre votre traitement,
  - ce que vous ne devez pas faire.

Il doit également permettre de mieux informer les professionnels de  
santé qui vous suivent.

# MIEUX COMPRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

## Qu'est-ce qu'un traitement par AVK et pourquoi vous a-t-il été prescrit ?

Un traitement antivitamine K (AVK) est un traitement **ANTICOAGULANT** : Il « fluidifie » votre sang afin d'empêcher la formation de caillots (thrombose) ou de dissoudre ces caillots, s'ils existent déjà, et d'empêcher leur migration dans les vaisseaux (embolie). L'AVK agit en s'opposant à l'action de la vitamine K. Il est prescrit dans certaines situations comme la phlébite, l'embolie pulmonaire, les troubles du rythme cardiaque, certains infarctus du myocarde ou si vous êtes porteur d'une valve cardiaque artificielle.

## Comment surveiller votre traitement par AVK ?

L'efficacité d'un traitement par AVK varie selon les personnes et, chez une même personne, elle dépend aussi d'un grand nombre de facteurs (co-existence d'une maladie, prise d'autre(s) médicament(s), alimentation...).

Pour déterminer précisément la dose efficace que vous devez prendre, il faut réaliser des prises de sang au laboratoire d'analyses médicales ou à l'hôpital. Durant toute la durée du traitement, il faudra renouveler régulièrement ces examens pour s'assurer que votre dose est toujours adaptée (ni trop faible, ni trop forte).

Lors de ces prises de sang, on mesure l'INR (International Normalised Ratio).

L'INR évalue l'action de l'AVK sur la fluidité du sang. **Cet examen est indispensable.**

En début de traitement, des contrôles fréquents sont effectués jusqu'à ce que l'INR atteigne la valeur souhaitée, appelée INR cible, et qu'il reste stable. Cet **INR cible** peut varier dans une fourchette acceptable (valeur « basse » et valeur « haute ») qui vous sera donnée par votre médecin. **Elle est spécifique de votre cas.** La posologie n'est adaptée et efficace que si l'INR se situe dans cette fourchette.

Tout au long du traitement, vous devez contacter votre médecin, si votre INR sort de la fourchette de valeurs (que vous aurez notées en première page de ce carnet avec l'aide de votre médecin).

Vous devez connaître ces valeurs car si votre INR dépasse cette valeur haute, il y a un risque de saignements important (traitement surdosé ⇒ hémorragie). Si votre INR est en dessous de la valeur basse, il existe un risque de formation de caillots (traitement sousdosé ⇒ thrombose) et parfois de récurrence de la maladie.

**Une fois l'INR cible atteint**, les contrôles seront espacés progressivement, mais seront réalisés au moins **une fois par mois**. Des circonstances particulières comme **la prise d'autres médicaments** peuvent provoquer un déséquilibre au traitement anticoagulant, en augmentant ou au contraire en diminuant son effet. Des contrôles supplémentaires de l'INR sont alors nécessaires afin d'adapter la dose.

L'INR doit être fait au moins une fois par mois (plus souvent en début de traitement), le matin lorsque l'AVK est pris le soir (il n'est pas nécessaire d'être à jeun). Vous devez récupérer votre résultat d'INR le jour même, le noter dans votre carnet et le transmettre à votre médecin, qui pourra adapter votre posologie d'AVK si nécessaire.

Aussi, vous devez prévenir immédiatement votre médecin :

- ➔ en cas d'INR en dehors de la zone thérapeutique,
- ➔ en cas d'apparition de saignement, même minime,
- ➔ en cas de signes pouvant évoquer un saignement interne.

## COMMENT PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK ?

➤ **La ou les prises doivent être effectuées chaque jour à la même heure.**

Si le médicament AVK est pris en une seule fois par jour, ce sera de préférence le soir. Dans le cas de plusieurs prises dans la journée, suivez les instructions notées par le médecin sur l'ordonnance.

➤ **En cas d'oubli**, on peut prendre la dose oubliée dans un délai de **8 heures** après l'heure habituelle de prise. Passé ce délai, il est préférable de « sauter » cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Il faut noter cet oubli dans votre carnet et prévenir votre médecin (ainsi que le laboratoire, si l'oubli survient peu de temps avant la prise de sang).

➤ **Toute modification de dose doit être décidée par un médecin**, si possible celui qui suit votre traitement, et **jamais de votre propre initiative.**

➤ **En déplacement**, pensez à emporter votre ordonnance, votre traitement en quantité suffisante, ainsi que votre carnet de suivi : certains AVK ne sont commercialisés qu'en France.

En cas de voyage avec décalage horaire, demandez conseil à votre médecin.

## QUELS SONT LES RISQUES D'UN TRAITEMENT PAR AVK ?

Le principal risque des traitements AVK est le risque de saignements (hémorragie). Il est lié à l'action même du médicament ; il faut donc être vigilant.

Une hémorragie doit être suspectée dans les circonstances suivantes :

➤ **INR supérieur à la valeur « haute »** fixée par votre médecin traitant

➤ **Apparition d'un saignement**, même s'il semble mineur :

- saignement des gencives, du nez ou œil rouge (hémorragie conjonctivale),
- présence de sang dans les urines,
- règles anormalement abondantes,
- apparition de « bleus » (hématomes),
- présence de sang rouge dans les selles ou selles noires,
- vomissements ou crachats sanglants,
- saignement qui ne s'arrête pas.

➤ **Apparition de signes pouvant évoquer un saignement interne, non visible :**

- fatigue inhabituelle, essoufflement anormal,
- pâleur inhabituelle,
- mal de tête ne cédant pas au traitement,
- malaise inexplicé.

**Dans toutes ces situations, vous devez contacter rapidement un médecin qui prendra les mesures nécessaires** dont une prise de sang pour détermination de l'INR.

### Cas particulier : la grossesse

**Informez** votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être. En général, **l'utilisation des AVK est déconseillée pendant la grossesse**. Il existe d'autres types de traitement anticoagulant, que votre médecin pourra alors vous prescrire.

# LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR,** qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, laitue, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicurie, petite chirurgie, projet de voyage.**

# CE QUE VOUS NE DEVEZ PAS FAIRE

1. **N'arrêtez ou ne modifiez jamais votre traitement sans l'accord préalable de votre médecin.**
2. **Ne prenez jamais un autre médicament,** même un médicament disponible sans ordonnance (par exemple, de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires) ou à base de plantes (par exemple, du millepertuis) **SANS en parler au préalable à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette règle s'applique en toutes circonstances,** y compris dans des situations très banales telles la survenue d'une douleur, d'une crise de rhumatisme ou d'une infection (fièvre, grippe, angine...), qui doivent impérativement amener à consulter un médecin.
3. **Ne pratiquez pas de sport violent ou des travaux pouvant entraîner une coupure ou une chute.**

Testez vos connaissances en vous connectant à l'adresse internet suivante :

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

ou

[www.automesure.com](http://www.automesure.com)

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée (si nécessaire) après l'INR	Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

*\*Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

Date	Dose journalière avant la prise de sang	INR	Dose journalière modifiée (si nécessaire) après l'INR	Remarques éventuelles (oubli de prise, autre événement...)*	Date du prochain INR

*\*Cette case peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament ou tout autre événement.*

# COMMENT VOUS PROCURER LE CARNET AVK

Vous êtes un patient traité par anticoagulant.  
Ce carnet vous a été remis par votre médecin, votre biologiste  
ou votre pharmacien.

## Médecins

Pour obtenir des carnets de suivi à remettre aux patients,  
s'adresser à :

### Fédération Française de Cardiologie (FFC)

5, rue des Colonnes du Trône, 75012 PARIS

Fax : 01 43 87 98 12

Mail : [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)

## Biologistes ou pharmaciens

Pour obtenir des carnets de suivi à remettre aux patients,  
s'adresser à :

### Comité d'Éducation Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française (CESPHARM)

17, rue Margueritte, 75017 Paris

Fax : 01 56 21 35 09

Mail : [cespharm@ordre.pharmacien.fr](mailto:cespharm@ordre.pharmacien.fr)



## > L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

[www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

L'Afssaps évalue la sécurité d'emploi, l'efficacité et la qualité des produits de santé destinés à l'homme (médicaments, produits sanguins, dispositifs médicaux...). Elle en assure la surveillance et le contrôle, et conduit des inspections sur les sites de fabrication. Elle mène des actions d'information sur le bon usage des produits de santé. A ce titre, elle s'est particulièrement attachée à améliorer la sécurité d'emploi des traitements anticoagulants en mettant à la disposition des patients et des professionnels de santé des recommandations de bon usage.



## > Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm)

[www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)

Le Cespharm est, au sein de l'Ordre national des pharmaciens, chargé d'aider les pharmaciens, quel que soit leur mode d'exercice (officinaux, biologistes, hospitaliers...), à s'impliquer dans l'éducation pour la santé et la prévention.

Il met à leur disposition une sélection de documents (affiches, brochures...) sur des thèmes aussi divers que la prévention et le traitement des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète...), les vaccinations ou le bon usage des médicaments. Les patients et leurs proches peuvent ainsi s'informer sur ces thèmes auprès de leur pharmacien.



> **La Fédération Française de Cardiologie (FFC)**  
[www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)

La Fédération Française de Cardiologie (FFC) a pour principale mission la prévention des maladies cardio-vasculaires (première cause de mortalité avec 150 000 décès par an). De nombreux autres documents de prévention sont disponibles auprès de la FFC, comme les brochures tabac, cholestérol, hypertension artérielle, la carte de l'endocardite infectieuse...

**Pour obtenir nos brochures gratuites et mieux connaître la FFC, vous pouvez :**

- > Naviguer sur le site [www.fedecardio.com](http://www.fedecardio.com)
- > Envoyer un mail à [infos@fedecardio.com](mailto:infos@fedecardio.com)
- > Appeler la FFC au 01 44 90 83 83 ou envoyer un fax au 01 43 87 98 12
- > Visiter le centre d'information à la Maison du Coeur situé au 5, rue des Colonnes du Trône, 75012 Paris

Au delà de sa mission d'information sur la prévention, la FFC participe également au financement de la recherche clinique cardiologique, aide les cardiaques qui pratiquent des activités de réadaptation dans les Clubs Cœur et Santé et informe sur les « gestes qui sauvent ».

L'association ne perçoit aucune aide directe de l'Etat, seule la générosité des donateurs (dons et legs) lui permet d'assurer ses missions. Le contenu et la diffusion des informations figurant dans les publications émanant de la Fédération Française de Cardiologie n'engagent la responsabilité que de leurs auteurs.

NOM : .....

Médicament AVK prescrit : .....

Mon INR cible est de : .....

En cas d'urgence :

Nom de mon médecin traitant : .....

Tél : .....

# ANNEXE 4

Questionnaire distribué aux médecins urgentistes

## QUESTIONNAIRE CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU SURDOSAGE EN AVK

Ce questionnaire a pour but de recueillir des informations visant à être exploitées dans le cadre d'une thèse. Il est anonyme. Afin que les conclusions issues de ce questionnaire soient les plus exactes possible merci de répondre sincèrement aux questions suivantes.

### 1. Connaissez-vous l'existence de la fiche de la COMEDIMS (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles) relative aux recommandations de prise en charge du surdosage en AVK?

OUI  NON  Autre

Si oui, répondez aux questions suivantes:

Savez-vous où la trouver?

OUI  NON

L'utilisez-vous?

OUI  NON

La trouvez-vous facile d'utilisation courante?

OUI  NON

Savez-vous que les recommandations ont été modifiées en avril 2008?

OUI  NON

Suivez-vous ces recommandations à chaque prise en charge?

OUI  NON

### 2. Vous sentez vous parfaitement à l'aise avec la prise en charge symptomatique ou non d'un surdosage en AVK?

OUI  NON

Plus particulièrement en ce qui concerne:

La posologie de vitamine K?

OUI  NON

Sa voie d'administration?

OUI  NON

L'indication du PPSB?

OUI  NON

La posologie?

OUI  NON

### 3. Que faites-vous en cas de surdosage asymptomatique?

Rien  En fonction de l'INR

Vitamine K systématique  Autre

A partir de quel INR administrez-vous de la vitamine K?

Inf à 5  Entre 5 et 10  Sup à 10

Autre, à préciser \_\_\_\_\_

Placez-vous le patient sous surveillance en UHCD?

OUI  NON

Placez-vous le patient sous surveillance quelques heures au SAU?

OUI  NON

Faites-vous pratiquer un INR de contrôle?

OUI  NON

Si oui, au SAU ou en ambulatoire?

### 4. Adressez-vous un courrier d'information au médecin traitant pour lui signaler "l'incident" ?

OUI  NON

Pour vous est-ce :

Nécessaire

OUI  NON

Obligatoire

OUI  NON

### 5. Connaissez-vous les critères définissant une hémorragie grave ?

OUI  NON

Connaissez-vous la conduite à tenir ?

OUI  NON

Connaissez-vous les critères d'administration du PPSB ?

OUI  NON

En cas d'hémorragie grave sous AVK attendez-vous le résultat d'INR pour administrer le PPSB ?

OUI  NON

Dans quel délai ?

Un recueil de données sur la prise en charge du surdosage en AVK va être effectué sur la période couvrant janvier à juin 2009. Merci de répondre rapidement à ces quelques questions afin de pouvoir débiter l'étude dès janvier 2009.

# ANNEXE 5

Courrier type d'information destiné au médecin traitant

Nancy, le.....

A l'attention du Dr.....

Cher confrère,

Nous avons vu en consultation ce jour Mr, Mme, Mlle.....

qui présentait un problème de surdosage en AVK.

Il n'existait pas de signe clinique d'hémorragie.

La symptomatologie clinique était de type.....

L'INR à l'arrivée était de .....

Le taux d'hémoglobine de ..... g/dL

La prise en charge a consisté en

- administration de vitamine K.....
- administration de CCP .....
- transfusion sanguine de ..... CG.

La cause évoquée de ce surdosage d'après les éléments à notre disposition est :.....

L'INR a été contrôlé à ..... avant la sortie.

L'INR est à contrôler dans ..... heures.

Les consignes de sortie données au patient sont :

- diminution de la posologie à .....
- arrêt du traitement pendant .....

Nous vous laissons le soins de poursuivre la prise en charge et d'éventuellement réévaluer l'indication de ce traitement.

Bien confraternellement,

Docteur.....

VU

NANCY, le 4 novembre 2009  
Le Président de Thèse

NANCY, le 5 novembre 2009  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur P.E. BOLLAERT**

**Professeur H. COUDANE**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE**

**NANCY, 12 novembre 2009**

**LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1**  
Par délégation

**Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON**



---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Les accidents hémorragiques dus aux AVK sont au premier rang des accidents iatrogènes. La prise en charge des hémorragies sous AVK est considérée comme un enjeu de santé publique. En 2008, l'HAS a publié des recommandations professionnelles pour la pratique clinique concernant les complications du traitement par AVK.

Notre étude a pour objectif d'évaluer plus particulièrement l'adéquation de la prise en charge des surdosages et/ou hémorragie sous AVK au service des urgences du CHU de Nancy par rapport aux recommandations en vigueur dans notre pays.

L'étude a consisté en une enquête de pratique comparant deux périodes de prise en charge de ces événements. Entre ces deux périodes, une enquête auprès des médecins urgentistes du service a été réalisée afin d'évaluer leurs connaissances des recommandations. Avant la seconde période, la nouvelle recommandation de l'HAS a été remise aux médecins. Cette seconde période servait donc surtout à évaluer l'observance de cette recommandation.

Les résultats mettent en exergue une application encore insuffisante des recommandations pour les deux périodes considérées. Il existe même une petite tendance à une dégradation de l'observance au cours de la seconde période. Cette différence ne semble cependant pas significative. Ces résultats contrastent avec l'enquête déclarative des médecins et soulignent la nécessité de mettre en œuvre un certain nombre de mesures destinées à améliorer la prise en charge.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

MANAGEMENT OF VKA INDUCED HAEMORRHAGE AT THE EMERGENCY  
DEPARTMENT OF NANCY UNIVERSITY HOSPITAL : A SURVEY.

---

## **THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2009**

---

## **MOTS CLEFS :**

Antivitamine K – surdosage - hémorragie - recommandations – urgences.

---

## **INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :**

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex