

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

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

**Impact d'une procédure formalisée sur la prise en charge en
urgence des accidents hémorragiques graves sous AVK
nécessitant une réversion par CCP.**

Etude rétrospective à propos de 194 cas

**Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2012
Par Virginie van Leeuwen**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Durocher

Asseseurs : Madame le Professeur Jude
Monsieur le Professeur Asseman

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Dubart

RESUME

INTRODUCTION : L'utilisation de CCP associée à de la vitamine K (vit k) est l'option thérapeutique principale en cas d'hémorragie grave survenant chez des patients sous AVK. Nous avons établi lors d'un premier registre (2007-2008) que cette stratégie thérapeutique combinée n'était réalisée que dans 30% des cas.

Une procédure standardisée, inspirée des recommandations HAS 2008, pour les prises en charge des accidents hémorragiques sous AVK, a donc été mise en place. L'objectif de ce travail est d'évaluer son impact sur les prises en charges aux urgences et l'amélioration de l'adhésion aux recommandations.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude d'impact monocentrique de type « avant-après » rétrospective, réalisée au SAU du CH de Béthune du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010. L'objectif principal de l'étude est d'améliorer l'adhésion aux recommandations par la procédure de prescription. Nous avons considéré comme bonnes pratiques d'une part le respect des indications du CCP et d'autre part une posologie adaptée (CCP \geq 25UI/Kg associé à de la vitamine K) avec contrôle de l'INR. L'objectif secondaire est d'observer les différents délais de diagnostic et de prescription du CCP dans les hémorragies graves. Un avis favorable du comité d'éthique a été obtenu. Ce travail fait partie d'un registre multicentrique BOAT (Bleeding under Oral Anticoagulation Treatment).

RESULTATS : 194 patients ont été étudiés, dont un groupe 1 (G1) pré-protocole de 75 patients et un groupe 2 (G2) post-protocole de 119 patients. Les patients étaient âgés de plus de 65 ans pour 82 % d'entre eux. Les hémorragies majeures ont concernés 53 (70.7%) patients pour G1 et 75 (63%) pour G2.

L'amélioration des pratiques a été significative concernant les posologies correctes de CCP passant de 34% à 69% et la prescription concomitante de Vit K passant de 62% à 84% des cas. La bonne stratégie combinée (CCP \geq 25UI/kg + Vit K+ INR contrôle) s'améliore nettement passant de 24% à 49%. Pour les hémorragies graves, les délais entre admission et diagnostic excèdent souvent 2 heures et l'administration nécessite encore près d'1 heure. La mortalité hospitalière reste élevée avec 34% pour G1 et 25% pour G2.

CONCLUSION : La mise en place de la procédure d'administration du CCP a permis d'améliorer significativement l'adhésion aux recommandations. La bonne stratégie combinée n'est encore réalisée que dans 49% des cas. Des progrès considérables sont encore à réaliser dans le contrôle de l'efficacité du traitement et le raccourcissement des délais de diagnostic et prise en charge, gage probable d'amélioration de survie.

Mots-clés : Accidents hémorragiques graves, AVK, CCP, protocole multidisciplinaire

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
I. INTRODUCTION.....	9
II. MATERIELS ET METHODES.....	11
1. PRESENTATION DE L'ETUDE	11
2. DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS.....	13
3. CRITERES D'INCLUSION.....	13
4. MODALITES DE RECUEIL DES PARAMETRES.....	14
5. PARAMETRES RECUEILLIS	14
6. COLLECTION DE DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES.....	15
7. ETHIQUE ET CONFIDENTIALITE	16
III. RESULTATS.....	17
1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	17
<i>i. Caractéristiques cliniques.....</i>	<i>17</i>
<i>ii. Caractéristiques biologiques générales des patients.....</i>	<i>20</i>
2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE REVERSION.....	22
<i>i. CCP.....</i>	<i>22</i>
<i>ii. Vitamine K.....</i>	<i>22</i>
<i>iii. PFC et culots globulaires.....</i>	<i>22</i>
3. MORTALITE HOSPITALIERE	23
4. BONNES PRATIQUES.....	23
<i>i. Etiologies des réversions (Tableau I).....</i>	<i>23</i>
<i>ii. Evaluation de l'adhésion aux recommandations : CCP et Vitamine K.....</i>	<i>24</i>
5. DELAI DE PRISE EN CHARGE (ANNEXE 6)	26
6. EVALUATION DU TRAITEMENT	26
<i>i. Taux d'INR de contrôle/ INR initial (Tableau IV et Figure VII).....</i>	<i>26</i>
<i>ii. Mortalité (Tableau V).....</i>	<i>29</i>

IV. DISCUSSION	30
1. POPULATION ETUDIEE	30
2. PRISE EN CHARGE DES ACIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES	33
<i>i. Options thérapeutiques</i>	33
<i>ii. Objectif principal : adhésion aux recommandations pour la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK</i>	35
3. EFFICACITE THERAPEUTIQUE	38
4. OBJECTIFS SECONDAIRES : ETUDE DU DELAI D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT.....	38
5. LIMITES DE L'ETUDE	40
V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	41
REFERENCES	42
ANNEXES	47

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP :	Antiagrégant plaquettaire
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	Antivitamine K
BOAT :	Bleeding during Oral Anticoagulation Treatment
CCP :	Concentrés de Complexes Prothrombiques
CCTIRS :	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CG :	Culot globulaire
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CHG :	Centre Hospitalier Général
EP :	Embolie pulmonaire
FA :	Fibrillation Auriculaire
HAS :	Haute Autorité de Santé
HIC :	Hémorragie intracrânienne
INR :	International Normalized Ratio
IV :	Intra-veineux
Non HIC :	Hémorragie non intracrânienne
PFC :	Plasma frais congelé
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAU :	Service d'Accueil des Urgences
TVP :	Thrombose Veineuse Profonde
VIT K :	Vitamine K

I. INTRODUCTION

L'anticoagulation curative a de nombreuses indications, notamment dans la fibrillation auriculaire, les valvulopathies, les thromboses veineuses. De part leur forme galénique orale, les anti-vitamines K (AVK) constituent le traitement de référence. On estime, en effet, que 0,8 à 2% de la population des pays développés en bénéficie (1,2). En France, la population traitée par AVK en 2008 est estimée à 900 000, soit plus de 1 % de la population française (3). Ces chiffres sont amenés à augmenter dans les années à venir du fait du vieillissement de la population et de la hausse de la prévalence des maladies cardiovasculaires (4).

Leur index thérapeutique est néanmoins étroit avec de nombreuses interactions médicamenteuses possibles chez des patients souvent polymédiqués (5). Actuellement, le traitement par AVK est responsable du plus fort taux d'hospitalisation pour effets indésirables, soit 12,3% des hospitalisations pour effet iatrogène en 2007 (6).

Les critères d'une hémorragie grave définis par l'HAS (7) font que le diagnostic est souvent fait à posteriori, or la rapidité et la qualité de prise en charge d'une hémorragie sont des facteurs pronostiques de morbi-mortalité important. C'est pourquoi l'HAS a émis des recommandations de prise en charge en 2008. Cependant, il persiste une hétérogénéité des pratiques dans la prise en charge des accidents hémorragiques graves (8).

Ce travail s'inscrit dans le cadre du projet BOAT (Bleeding during Oral Anticoagulation Treatment) associant les CHU de Besançon, de Dijon, de Nantes et le CH de Béthune. Une première phase (BOAT I), prospective, avait permis de recueillir d'avril 2006 à avril 2008, les données issues de 256 dossiers de patients ayant reçu des CCP aux urgences. Cette étude avait montré que sur un total de 256

prescriptions de CCP, les accidents hémorragiques graves représentaient 69,9% des patients (n=179). L'administration de CCP à dose adaptée, en association avec la vitamine K, était réalisée dans seulement 60% des cas. La mortalité hospitalière de ces patients était de près de 30 % (9,10). La deuxième phase (BOAT II) a consisté à élaborer une procédure formalisée pour la prise en charge en urgence des accidents hémorragiques graves sous AVK nécessitant une réversion par CCP, directement inspirée des recommandations HAS de 2008 (cf. Annexe 4).

Le but de ce travail est donc d'évaluer l'impact de cette procédure formalisée sur l'adhésion aux recommandations

II. MATERIELS ET METHODES

1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude d'impact monocentrique de type « avant-après », rétrospective réalisée au SAU du CH de Béthune du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010. Les données sont extraites d'une étude prospective observationnelle multicentrique « BOAT » (Bleeding under Oral Anticoagulation Treatment) menée dans les SAU de 3 CHU (Besançon, Dijon, Nantes) et 1 CHG (Bethune) dont l'objectif était d'établir un registre observationnel d'utilisation de CCP chez les patients sous AVK admis dans les différents services d'urgences.

Cette étude a été approuvée par le CPP de l'Université de Franche Comté. Aucun consentement éclairé n'était demandé car l'étude ne modifiait en rien les pratiques usuelles. L'étude BOAT a reçu un financement par l'intermédiaire d'une bourse délivrée par l'APHBFC (Association des Pharmaciens Hospitaliers de Bourgogne et de Franche Comté).

Suite aux recommandations HAS (2008) sur la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK, nous avons mis en place au CH Béthune une procédure standardisée et formalisée pour la prise en charge de ces accidents hémorragiques et sur l'utilisation du CCP. La procédure a été réalisée indépendamment, entre pharmaciens et urgentistes, en prenant en compte l'organisation locale de chacun des centres. Mais l'idée centrale, que tous devaient respecter, était de réaliser une procédure simplifiée incluant à la fois les recommandations et la traçabilité du CCP. La mise en place de ces procédures n'ayant pu être simultanée dans tous les

centres et les données des autres centres n'étant pas disponibles au moment de notre analyse, seuls les résultats du CH Béthune sont présentés dans ce travail.

La procédure a été mise en place au 1er janvier 2009. Deux phases d'analyse ont été ainsi déterminées :

Phase 1 : avant mis en place d'une procédure
(1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2008)

Phase 2 : après mise en place d'une procédure
(1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010)

L'objectif principal de l'étude était d'améliorer l'adhésion aux recommandations par la procédure de prescription. Nous avons considéré comme bonnes pratiques, d'une part le respect des indications du CCP et d'autre part une posologie adaptée (CCP \geq 25UI/Kg associé à de la vitamine K). L'objectif secondaire était d'observer les différents délais de diagnostic et de prescription du CCP dans les hémorragies graves.

2. DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS

La création de cette procédure a été le fruit de concertations avec les pharmaciens et les urgentistes du CH Béthune, suite à la phase I, où il était constaté une très mauvaise adhésion aux recommandations, et à l'occasion de la sortie en Avril 2008 des recommandations HAS concernant la prise en charge des hémorragies sous AVK. Cette formalisation était fondée essentiellement sur les contraintes de chacun, à savoir pour la pharmacie, d'une traçabilité irréprochable et d'une ordonnance claire avec traçabilité de l'indication d'utilisation du CCP, et, pour les urgentistes ; le nombre important de médecins différents intervenant dans le service de jour comme de nuit, la présence d'une dotation de CCP aux urgences pour utilisation aux heures de fermeture de la pharmacie. Nous souhaitons que l'urgentiste puisse retrouver sur cette feuille, à la fois les indications et non-indications du CCP, ainsi que les schémas thérapeutiques, afin de supprimer le biais de l'inhomogénéité des connaissances individuelles.

3. CRITERES D'INCLUSION

Tout patient âgé de 18 ans ou plus admis aux urgences ayant fait l'objet d'une prescription de CCP aux urgences ou au cours des 24 premières heures de son hospitalisation entre 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2010 au CH Béthune.

4. MODALITES DE RECUEIL DES PARAMETRES

La cohorte des patients a été établie grâce à la traçabilité effectuée par la pharmacie de l'hôpital de Béthune. Les différents paramètres ont été recueillis dans le dossier médical, intégrés dans une base de données EXCEL, anonymisée.

5. PARAMETRES RECUEILLIS

- Données administratives : nom, date d'admission, sexe, âge

- Motif d'admission au SAU

- Mode d'arrivée aux urgences

- Mode de transport

- Situation du saignement

- Pronostic

- Type d'hémorragie selon l'HAS
 - ✓ Surdosage biologique asymptomatique
 - ✓ Hémorragie mineure sous AVK
 - ✓ Hémorragie majeure sous AVK
 - ✓ Chirurgie ou acte invasif

- Heure du diagnostic et de l'administration du traitement

- Prise en charge de l'hémorragie
 - ✓ Type de CCP utilisé, heure de prescription, heure de délivrance par la pharmacie, heure d'administration, mode d'administration, posologie
 - ✓ Vitamine K : voie d'administration et posologie
 - ✓ Culots globulaires
 - ✓ PFC

- Type d'AVK utilisé, indication, association ou non avec AAP

- Décès

- Biologie avant traitement dont la clairance de la créatininémie calculée selon la formule de Cockcroft.

6. COLLECTION DE DONNEES ET ANALYSES STATISTIQUES

Les données ont été collectées par un Assistant de Recherche Clinique et vérifiées par un médecin dans chaque centre. Un même formulaire de recueil standardisé a été utilisé dans chaque centre. Pour s'assurer de l'exhaustivité du recrutement, les patients ont été inclus à partir de la base de données de traçabilité des prescriptions de CCP, disponible à la pharmacie hospitalière.

L'analyse statistique décrit des données qualitatives en termes d'effectifs (N) et de fréquence (%) pour les données catégorielles. Les données sont exprimées en

moyenne \pm écart type ou médiane (min-max) pour les variables continues et délais respectivement. Il s'agit d'une étude prospective analytique interventionnelle comparant deux groupes de patients.

Les variables continues suivant une distribution normale sont comparées avec le test T de Student ; celles qui n'ont pas de distribution gaussienne sont comparées avec le test U de Mann-Whitney. Compte tenu de la taille des échantillons, le test statistique utilisé pour comparer les données qualitatives de deux échantillons indépendants est le test du chi2 ou le test exact de Fischer si nécessaire. L'analyse statistique a été réalisé avec le logiciel SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

7. ETHIQUE ET CONFIDENTIALITE

Les données concernant les patients ont été saisies sur un fichier EXCEL et rendues anonymes avant leur exploitation, afin d'assurer la confidentialité des informations. Cette étude a été soumise à un avis auprès du Comité d'Ethique de l'Université de Franche Comté dont elle a reçu un avis favorable sans réserve. En l'absence de transferts de données de la base via internet, l'étude a fait l'objet d'une déclaration au CCTIRS.

III. RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

i. Caractéristiques cliniques

Données générales

Au cours de ces 4 années, 194 patients ont été inclus : 75 pour la phase I et 113 pour la phase II. La population est âgée de 75 ± 11 ans avec 82% des patients qui ont plus de 65 ans. La population est plutôt féminine (58%). On retrouve un traitement antiagrégant plaquettaire concomitant au traitement par AVK chez 34 patients (17%).

Le traitement de réversion par CCP a été soit Kaskadil©, soit Kanokad© à partir de 2010, produits par LFB.

➤ Indication du traitement par AVK (Figure I)

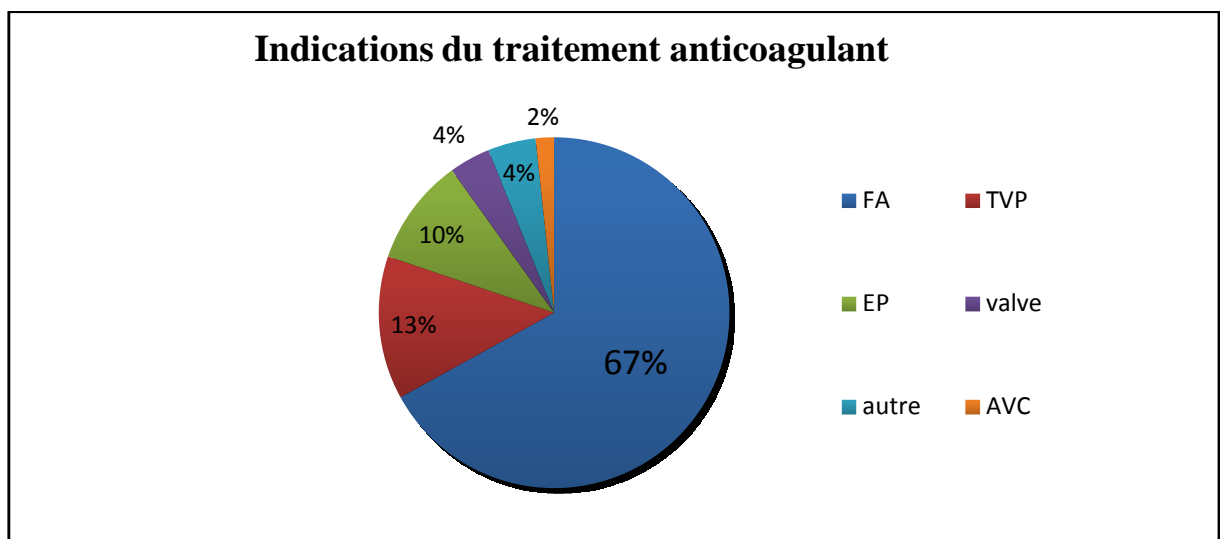


Figure I : indications générales du traitement anticoagulant en pourcentage (n=194),

13 données manquantes

L'indication principale du traitement par AVK est la fibrillation auriculaire (FA) chez 121 patients (62,4%), la maladie thromboembolique pour 21%, et le remplacement valvulaire cardiaque prothétique pour 5%.

➤ AVK utilisés

Dans cette étude, l'AVK principalement utilisé est la fluindione pour 177 patients (91%). L'utilisation de warfarine (7%) et d'acénocoumarol (2%) restant anecdotique.

➤ En fonction des motifs d'admission

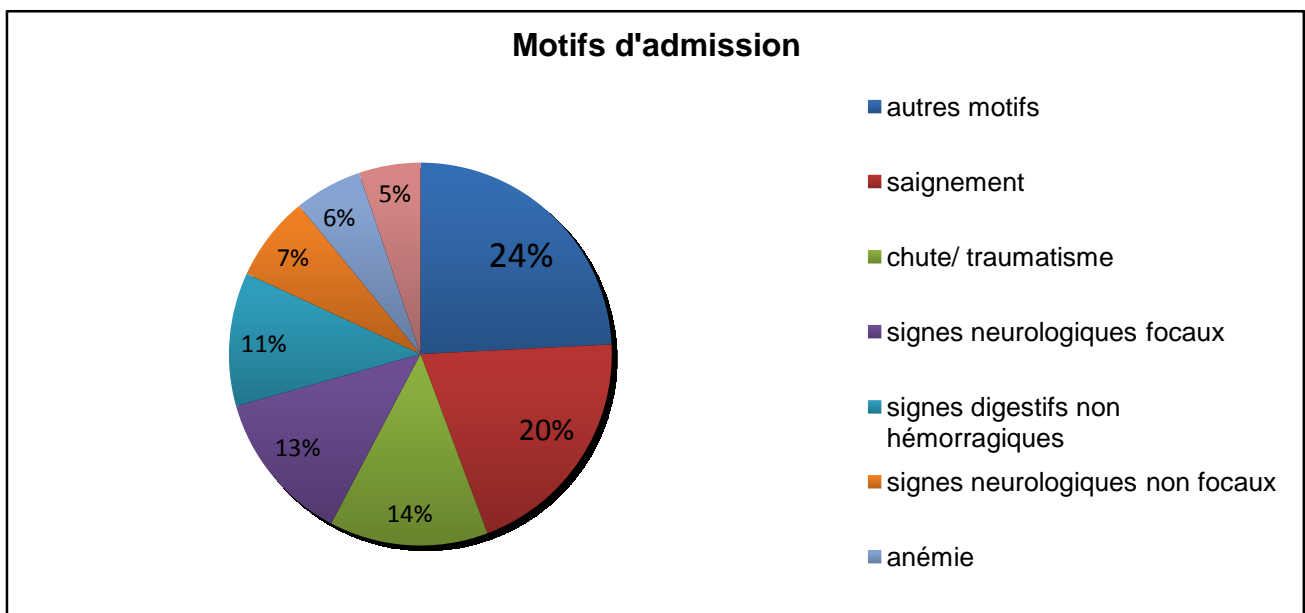


Figure II: Motifs généraux d'admission des patients, en pourcentage (n=194)

Les principaux motifs d'admission au SAU étaient pour 65% des cas des signes hémorragiques, 20% des signes neurologiques, 20% des traumatismes et 11% des signes digestifs.

Diagnostics cliniques (Figure III)

- En fonction de la classification HAS (Figure III)

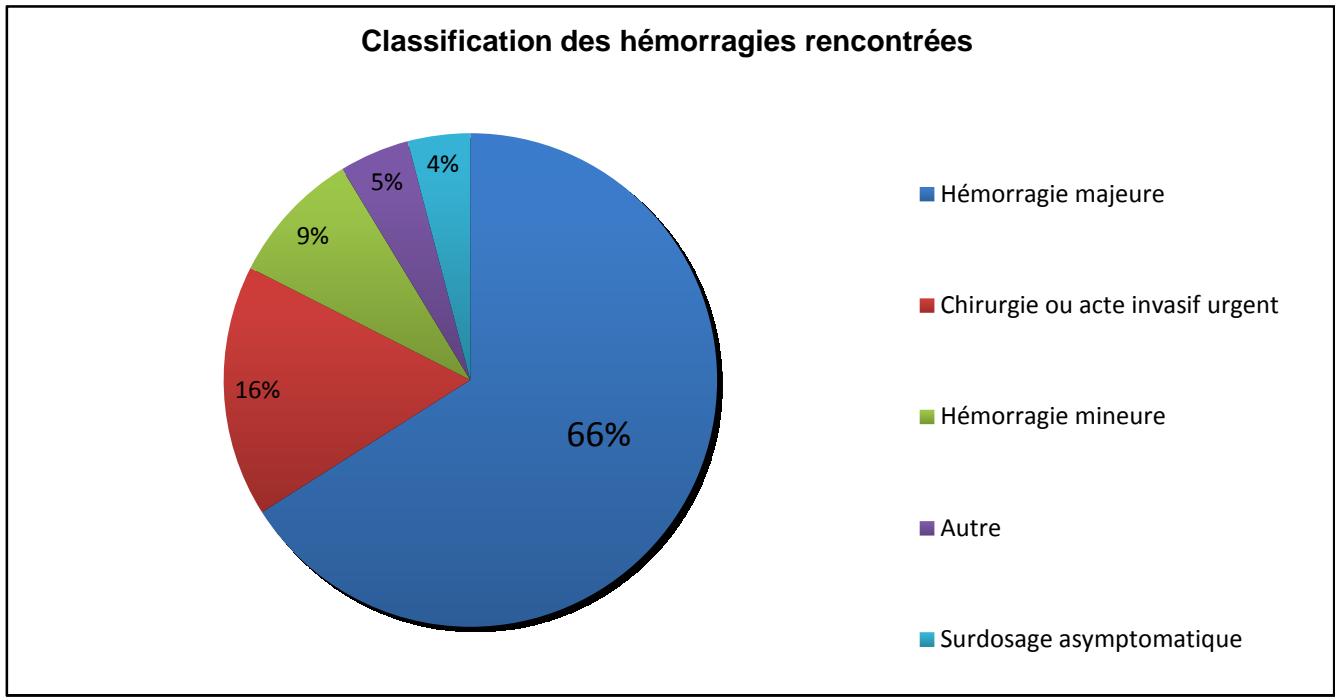


Figure III : Classification des hémorragies rencontrées selon la classification HAS (n=194)

Les hémorragies majeures (66%) représentent la principale indication des prescriptions de CCP. Les hémorragies intracrâniennes en représentent la part la plus importante, soit 49 patients puis viennent les hémorragies digestives chez 35 patients. Chez 31 patients (16%), le CCP a été prescrit pour réalisation d'un acte chirurgical urgent ou acte invasif, mais le CCP était aussi prescrit chez 19 (9%) et chez 8 (4%) patients pour un surdosage asymptomatique.

ii. Caractéristiques biologiques générales des patients

Numération et bilan de coagulation initial

- L'INR initial moyen des patients est de $5,9 \pm 4,4$.
- Le taux d'hémoglobine initial est de $11,3 \pm 3,2$ g/dl.
- Le taux de plaquettes moyen est de 298232 ± 139052 cell/mm³.
- Le taux de fibrinogène initial n'est pas précisé car trop de données sont manquantes

Seuls 30% des patients ont un INR à l'admission en zone thérapeutique, et 44% sont en surdosage dont 32% en surdosage sévère (Figure IV).

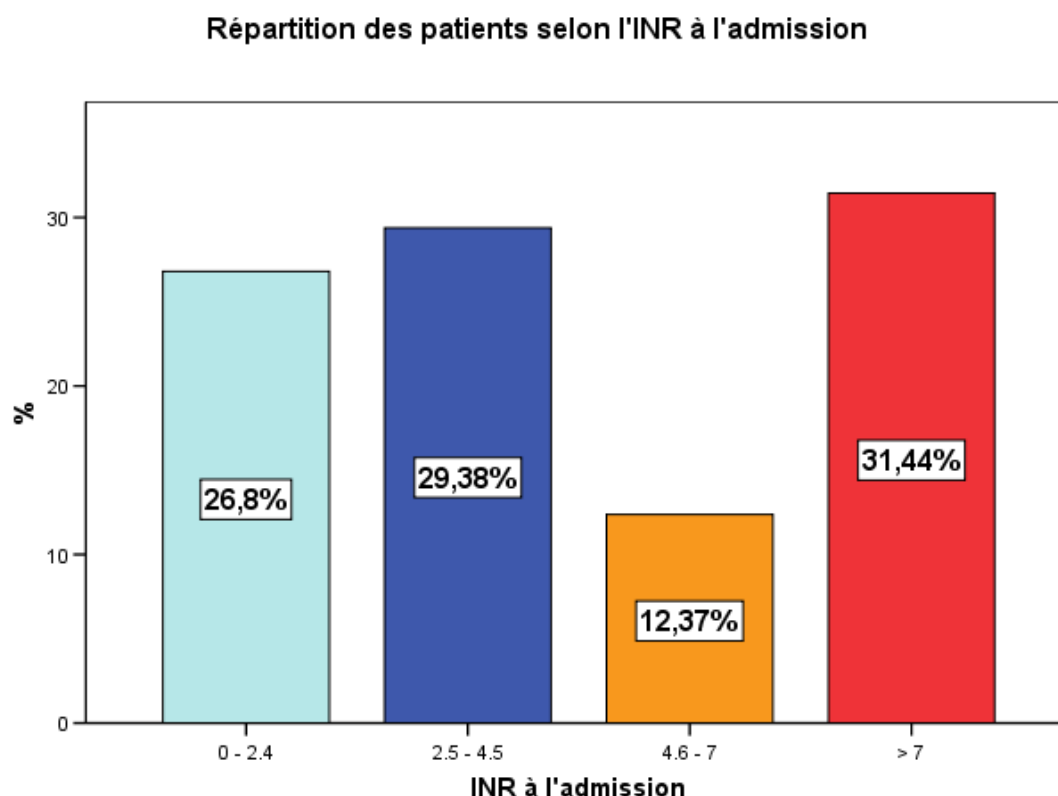


Figure IV : Répartition des patients selon l'INR à l'admission

Considérant la population de patient ayant présenté une hémorragie majeure, cette répartition est quasi identique (Figure V).

Répartition des INR à l'admission dans le groupe des hémorragies majeures

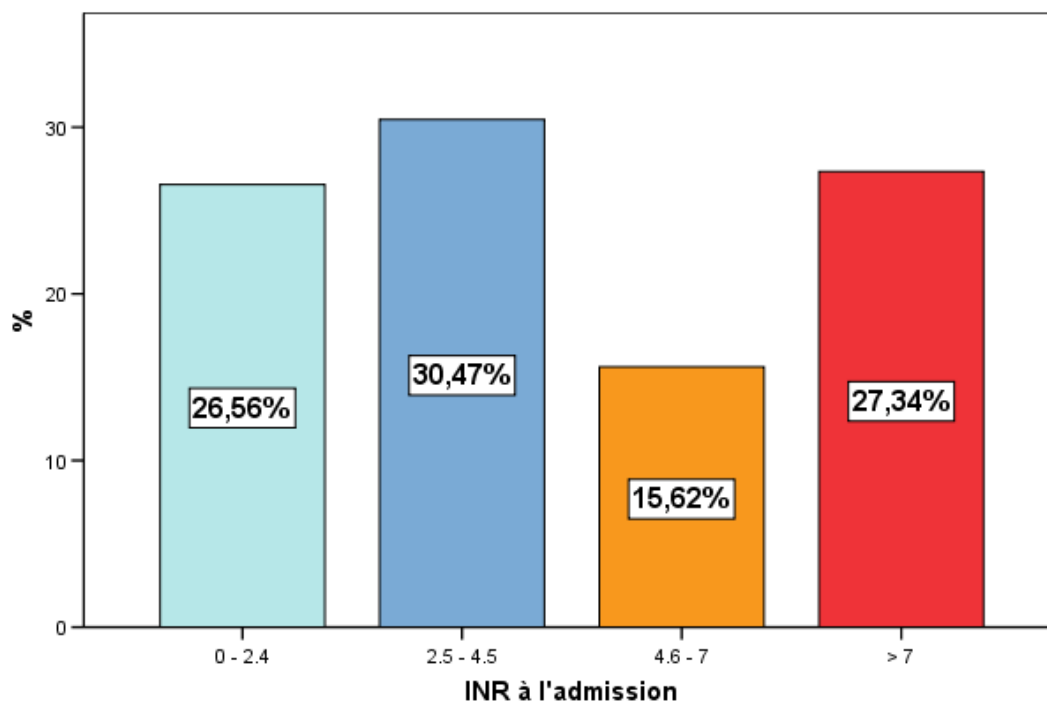


Figure V : Répartition des INR à admission dans le groupe des hémorragies majeures

Fonction rénale

La clairance de la créatinine estimée moyenne est de $56,0 \pm 53,3$ ml/min, en cohérence avec notre population âgée.

2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE REVERSION

i. CCP

Les doses médianes de CCP utilisées sont significativement augmentées passant de 18,7 UI/kg en phase I à 25 UI/kg pour la phase II, conformément aux recommandations.

Les posologies sont nettement plus adaptées quelque soit le type d'hémorragie majeure avec 20vs25UI/kg pour les hémorragies digestives, 10vs25UI/kg pour les hémorragies intra- ou rétro-péritonéales et 25vs25UI/kg pour les hémorragies thoraciques.

ii. Vitamine K

Parmi les 194 patients, seuls 67% (n=130) ont bénéficié d'un traitement par vitamine K en association au traitement par CCP. Par contre, nous avons observé une proportion significativement plus importante de prescription dans le cadre des hémorragies majeures et des actes chirurgicaux ou invasifs passant de 62 à 84% et 11 à 43% respectivement.

La voie d'administration est majoritairement intraveineuse pour 68% des patients avec une dose médiane de 10 mg en phase I et II.

iii. PFC et culots globulaires

En phase I, 3 (4%) patients avaient reçu une administration de PFC. Cette stratégie n'apparaît que pour 1 patient en phase II.

Parmi les patients, 53 (27,3 %) des patients ont reçu une transfusion de culots globulaires avec une médiane de 1 culot.

3. MORTALITE HOSPITALIERE

Le taux de mortalité est de 22,7% des patients (n=44). La mortalité hospitalière est élevée chez 31% des patients avec une HIC et 18% des patients dans le groupe des non HIC.

4. BONNES PRATIQUES

i. Etiologies des réversions (Tableau I)

	Phase I	Phase II
Hémorragie majeure n (%)	53 (70,6%)	75 (63%)
Chirurgie ou acte invasif urgent n (%)	9 (12%)	23 (19,3%)
Surdosage asymptomatique n (%)	3 (4%)	5 (4,2%)
Hémorragie mineure n (%)	6 (8%)	11 (9,2%)
Autre n (%)	4 (5,3%)	5 (4,2%)

Tableau I : Etiologies de la prescription de CCP

Même si la proportion reste faible, on retrouve encore en phase II des prescriptions de CCP hors recommandations pour des cas de surdosages asymptomatiques et des hémorragies mineures. Regardant l'évolution de ces deux non indications d'utilisation du CCP en fonction du temps, on observe une réelle chute à partir de 2010, qui se confirme en 2011(données non incluses dans ce travail), puisque 1 seul cas de prescription hors recommandations pour surdosage asymptomatique est retrouvé (Figure VI).

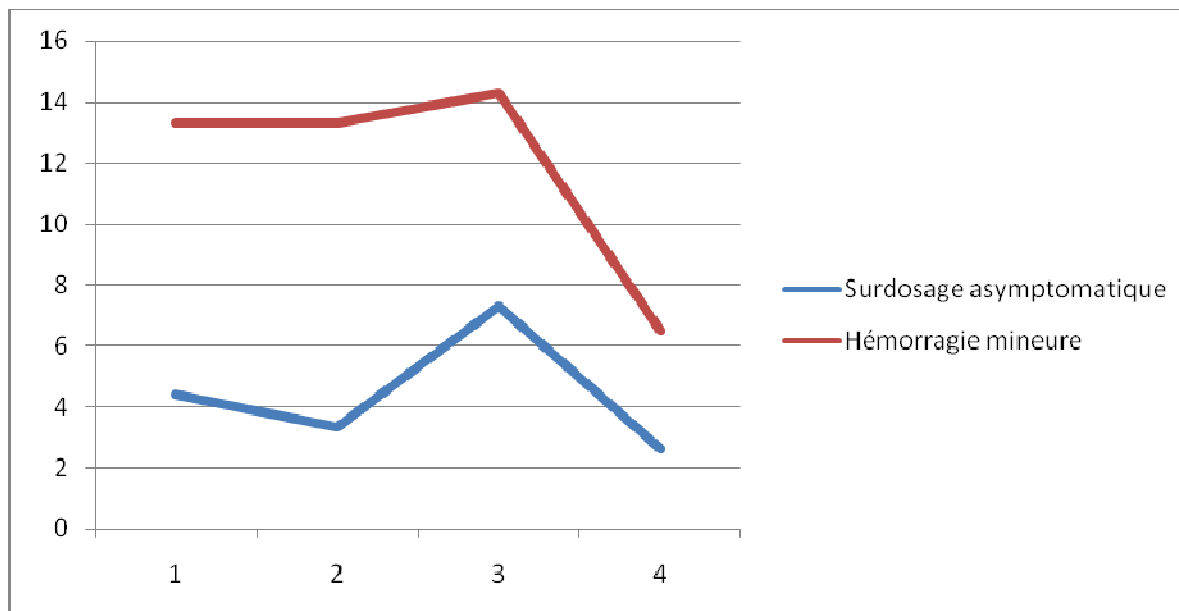


Figure VI : Evolution de la prescription de CCP hors indication en fonction du temps

ii. Evaluation de l'adhésion aux recommandations : CCP et Vitamine K

➤ Schéma de prescription

Concernant l'adhésion aux recommandations, nous avons considéré comme bonne stratégie thérapeutique de réversion, une posologie de $CCP \geq 25UI/kg$, l'administration concomitante de vitamine K (quelque soit la dose et la voie), et contrôle de l'efficacité du traitement par la réalisation de l'INR de contrôle.

On peut constater une nette amélioration des pratiques entre les 2 phases de l'étude, avec l'association de CCP et de vitamine K aux bonnes posologies, passant de 24% à 60% ($p < 0.001$). Mais des que l'on ajoute le critère de réalisation de l'INR de contrôle (INRc), la bonne stratégie combinée n'est complètement réalisée que dans 49% des cas d'hémorragie majeure.

	Hémorragie majeure		Chirurgie ou acte invasif		p
	Phase I N(%) N=53	Phase II N(%) N=75	Phase I N(%) N=9	Phase II N(%) N=23	
CCP >= 25 UI/kg	17(32)	52(69)	2(22)	11(47,8)	<0.001
Vit K	33(62)	63(84)	1(11.1)	10(43.5)	<0.01
INRc	44(83)	63(84)	0(0)	9(39)	NS
CCP + Vit K	13(24)	45(60)	0(0)	7(30.4)	<0.001
CCP + Vit k + INRc	12(22)	37(49)	0(0)	6(26%)	NS

Tableau II : comparaison des schémas de prescription dans les bonnes indications.

➤ Posologies selon les indications

	Hémorragie majeure		Chirurgie ou acte invasif	
	Phase I (n=53)	Phase II (n=75)	Phase I (n=9)	Phase II (n=23)
CCP (UI/Kg)				
Mediane (min-max)	16,6(5-25)	25(12-40)	16,3(11-25)	23(10-30)
VITAMINE Kn(%)	33 (62,3%)	63 (84%)	1(11,1%)	10 (43,5%)
Posologie (UI/kg)	4,9 ±5,4	8,1±4,1	1,1± 3,3	4,1 ± 4,9

Tableau III : comparaison des posologies de CCP et vitamine K dans les bonnes indications

On observe une augmentation significative de la posologie de CCP en phase II et une augmentation de la fréquence d'administration de vitamine K dans les bonnes indications de réversion.

5. DELAI DE PRISE EN CHARGE (Annexe 6)

Les délais entre admission et diagnostic excèdent encore deux heures dans les hémorragies majeures.

Les délais entre diagnostic et administration de traitement restent encore à peu près d'une heure.

6. EVALUATION DU TRAITEMENT

i. Taux d'INR de contrôle/ INR initial (Tableau IV et Figure VII)

Moyenne + Ecart-type	Phase I (n=75)		Phase II (n=119)	
	INRi	INRc	INRi	INRc
Hémorragie majeure	5,5± 3,3	1,8± 0,9	5,6± 4,4	1,6± 1,8
Hémorragie intracrânienne	4,6± 3,2	1,5 ± 0,6	2,7± 1,2	1,1±1,1
Hémorragie digestive	5,3± 2,7	2,0± 1,2	8,3±5,4	2,3± 3,3
Chirurgie ou acte invasif urgent	3,8± 4,2	1,5± 0,3	5,1± 4,8	1,1± 0,5

Tableau IV : comparaison des INR dans les bonnes indications

Dans les hémorragies majeures, l'INR de contrôle est plus bas en phase II. L'INR de contrôle moyen est de 1,6± 1,8 pour une médiane de 1,20 alors qu'en phase I, il est de 1,8 ± 0,9 pour une médiane de 1,50.

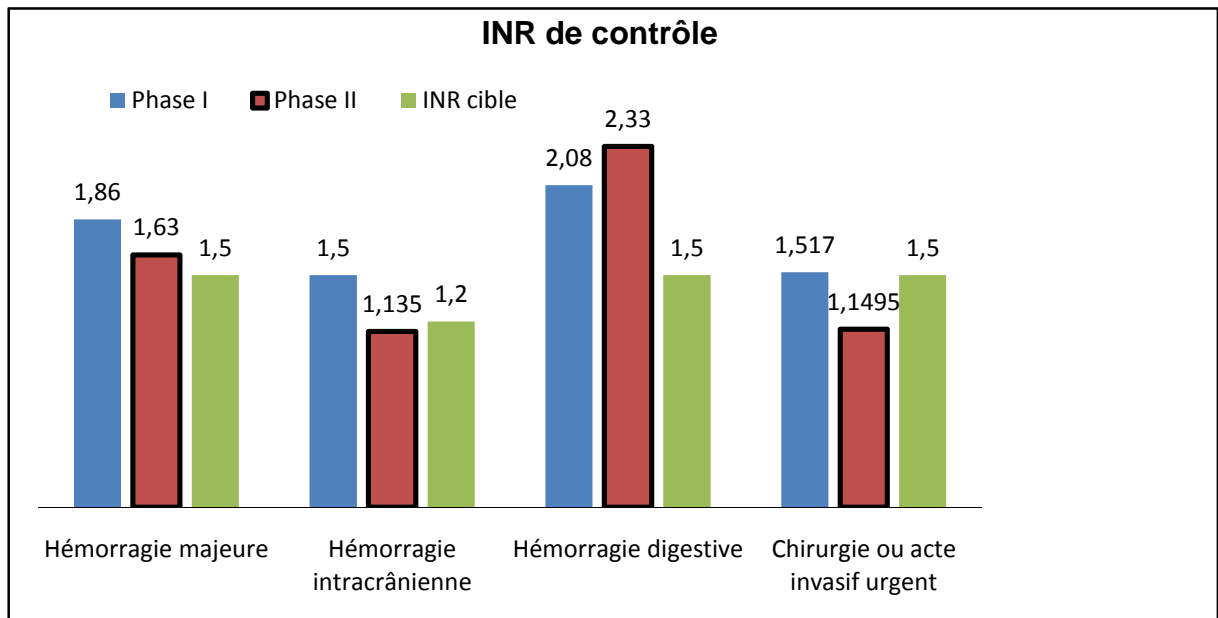


Figure VII : Comparaison des INR moyens de contrôle et comparaison avec l'INR cible en vert.

En phase II, on se rapproche de l'INR cible dans les hémorragies majeures sauf pour les hémorragies digestives.

Par contre, en phase II, l'INR cible est atteint dans les hémorragies intracrânienne (INR cible < 1,2) et avant une chirurgie ou un acte invasif urgent (INR cible < 1,5).

Dans notre série, l'INR cible (<1.5) est atteint dans la majorité des cas quelque soit la posologie de CPP, de façon plus importante pour la posologie de 25UI/kg mais sans atteindre de significativité (p=0.68)

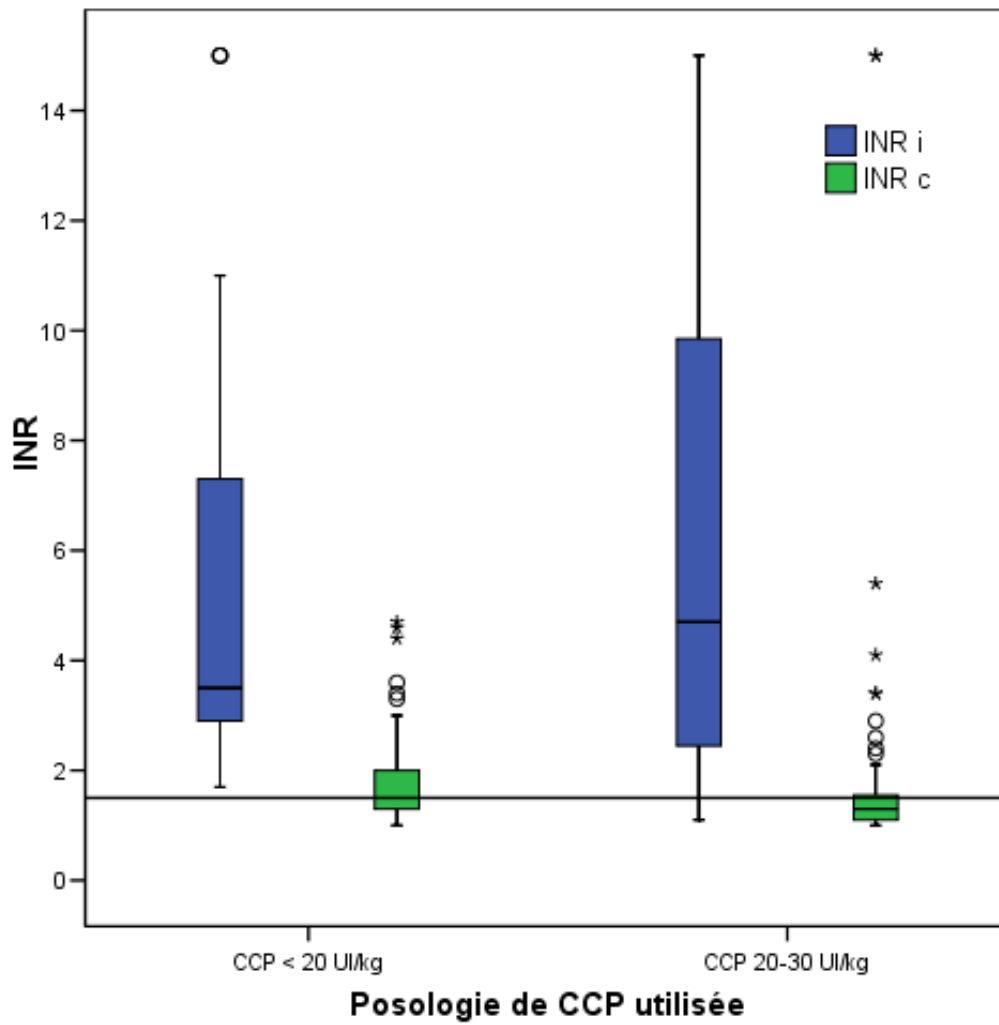


Figure VIII: valeur de l'INR de contrôle en fonction de la posologie de CCP

ii. Mortalité (Tableau V)

	Phase I (n=75)	Phase II (n=119)
Hémorragie majeure	34% (n=18)	25,3% (n=19)
<i>Hémorragie intracrânienne</i>	42,9% (n=9)	39,3% (n=11)
<i>Hémorragie digestive</i>	35,3% (n=6)	11,1% (n=2)
<i>Hémorragie intrathoracique</i>	40% (n=2)	12,5% (n=1)
Chirurgie ou acte invasif urgent	0% (n=0)	13% (n=3)

Tableau V : Evaluation de la mortalité hospitalière

La mortalité a diminué en phase II dans les hémorragies majeures avec 25,3% (n=19) contre 34% des patients en phase I (n=18), de façon non significative et il n'a pas été retrouvé de corrélation entre mortalité et bonnes pratiques dans notre travail.

IV. DISCUSSION

Cette étude sur l'utilisation du CCP dans un service d'urgence est à notre connaissance, la plus large cohorte publiée à ce jour avant et après les recommandations françaises publiées en 2008.

1. POPULATION ETUDIEE

La population étudiée est une population de personnes âgées. En effet, l'âge est, pour plusieurs raisons, un facteur de risque hémorragique (11). Dans cette série, 82,1% des personnes incluses avaient plus de 65 ans.

Les AVK, anticoagulants de choix dans la prévention des risques thromboemboliques, sont largement utilisés pour traiter les troubles du rythme type fibrillation auriculaire. Cette indication fibrillation auriculaire est ainsi retrouvée dans 62,4% des cas.

L'association d'antiagrégant plaquettaire chez 17.5% des patients est également un facteur de risque hémorragique bien connu. La proportion plus importante en phase 2 témoigne probablement de l'évolution des pratiques en matière de cardiopathies ischémiques associant de plus en plus anticoagulant et antiagrégant plaquettaire.

Ces chiffres sont retrouvés dans plusieurs études (12, 13, 14, 15), notamment pour l'âge et l'indication du traitement par AVK. Pour exemple, lors de la première phase de l'étude BOAT, 82 % des personnes avaient plus de 65 ans.

Le traitement antagoniste utilisé était le Kaskadil© puis le Kanokad© uniquement depuis 2010 dans notre centre ; ce sont des concentrés de quatre facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX, X) dont la posologie est exprimée en quantité en facteur IX en UI/Kg. Le Kanokad© est le dernier CCP à avoir eu l'AMM (novembre 2008).

On ne dispose pas de données cliniques permettant de comparer l'efficacité de Kanodad© à celle des autres CCP. Sa seule différence par rapport aux autres CCP réside dans le fait qu'il ne contient pas d'héparine, ce qui pourrait être utile chez les patients ayant des antécédents de thrombopénies induite à l'héparine (20).

La fluindione (Préviscan®) est l'AVK le plus prescrit, ce qui se retrouve dans les données épidémiologiques françaises. Dans une enquête réalisée dans des pharmacies d'officine par l'AFCRPV (Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance) en 2000 puis en 2003, le Préviscan® était respectivement prescrit dans 67,8 % et 72,3 % des cas. Pourtant le traitement AVK de référence dans les études est la Warfarine (Coumadine®).

A l'admission des patients, la majorité des motifs d'entrées, recueillis par l'infirmière d'accueil ne témoignent pas toujours de la gravité clinique des patients. En effet, 24% des patients arrivent avec un motif non référencé dans notre étude et seulement 20% des patients présentent un saignement.

Deux tiers des cas d'utilisation de CCP aux urgences pour réversion d'un traitement par AVK le sont pour une hémorragie majeure, principalement intracérébrale et digestive. Cela met en exergue la sévérité de ces situations et le

pronostic sombre de ces situations cliniques, attesté par la mortalité hospitalière élevée de 31% et 18% pour les HIC et Non-HIC respectivement.

Les principales complications des patients recevant un traitement par AVK sont gastro-intestinales (30-60%) ou intracérébrales (17-30%) (15-39). La mortalité à 30 jours des HIC sous AVK décrite dans la littérature est de 50% (40). Chez les patients anticoagulés pour une fibrillation atriale, l'HIC est responsable d'environ 90% des décès par hémorragie sous warfarine (31). Dans notre étude, la mortalité retrouvée est plus faible, mais elle n'était pas conçue pour détecter une relation entre traitement inapproprié et mortalité. L'utilisation du CCP semble sécurisante, aucun patient n'a présenté d'évènement thromboembolique documenté.

Les signes neurologiques focaux représentent 13% des patients et les signes neurologiques non focaux représentent 7% des patients ce qui fait pour les signes neurologiques 20% des patients. De nombreux articles décrivent la prise en charge des hémorragies cérébrales sous AVK et confirment la mortalité élevée (16, 17). Les décès liés au traitement sont imputables dans 90 % des cas à une complication hémorragique cérébrale (18), ce qui justifie un dépistage précoce des éléments orientant vers le diagnostic. Cela implique, d'une part, l'efficacité du tri par l'IOA et d'autre part, la recherche rapide de signes neurologiques par le médecin.

La notion de traitement par AVK doit être renseignée devant tout symptôme neurologique, voire atypique chez un patient de plus de 70 ans.

2. PRISE EN CHARGE DES ACIDENTS HEMORRAGIQUES GRAVES

i. Options thérapeutiques

Au plan thérapeutique, plusieurs options sont envisageables, allant d'une chirurgie en urgence, en passant par l'administration de vitamine K et/ou de CCP. Ces modalités thérapeutiques peuvent être associées, ce qui complexifie la prise en charge.

La réversion en urgence de l'activité des AVK doit être réalisée dès que le diagnostic d'hémorragie est confirmé en cas d'hémorragie mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, de traumatisme majeur ou en cas de nécessité de réaliser un acte invasif ou une chirurgie urgente (16). L'objectif du traitement antagoniste est de normaliser la coagulation (évaluée par la mesure de l'INR) le plus rapidement possible afin de réduire la perte de sang, et par conséquent d'améliorer le pronostic en termes de morbidité et de mortalité.

En théorie, il existe plusieurs options thérapeutiques potentielles de réversion d'un traitement anticoagulant, comprenant l'administration de vitamine K, de plasma frais congelé (PFC), de CCP qui contiennent les facteurs de coagulation II, VII, IX et X, ou de facteurs de coagulation uniques comme le facteur VII activé recombinant (rFVIIa). Parmi les différentes alternatives possibles, l'association vitamine K et CCP est la plus performante (17,18).

La vitamine K est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de coagulation : II, VII, IX, X. Elle est indiquée dans les carences en vitamine K (carence d'apport ou d'absorption) et également dans les hypoprothrombinémies d'origine médicamenteuse (traitement par AVK). On l'utilise ainsi dans le traitement des surdosages et/ou des accidents hémorragiques sous

AVK. L'administration de vitamine K est essentielle et s'explique par les propriétés pharmacologiques des facteurs de coagulation. Avec une demi-vie de 4 à 6 heures, le facteur VII est le facteur limitant la durée d'action de l'association de facteurs exogènes. La vitamine K, active à partir de 4 à 6 heures après son administration, prend le relais des facteurs exogènes pour permettre le maintien d'une hémostase correcte. Elle doit donc être administrée en même temps que le concentré de facteurs vitamine-K dépendant (19). L'utilisation de la voie entérale permet, lorsqu'elle est disponible, de s'affranchir de la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique pour une même efficacité (20). Dans notre étude, on constate que la fréquence d'administration de vitamine K a augmenté, elle passe en effet de 62,3% (n=33) à 84% (n=63) et de 11,1% (n=1) à 43,5% (n=10) dans les chirurgies ou actes invasifs urgents. Par contre la voie intraveineuse reste privilégiée, ainsi 87,3% et 90% des patients en phase II ont respectivement reçu de la vitamine K par voie veineuse pour les hémorragies majeures et les chirurgies ou actes invasifs urgents.

Jusqu'au milieu des années 80, le PFC était utilisé en France en première intention dans la prise en charge des hémorragies sous AVK. En effet, la pharmacocinétique et les modalités d'emploi de la vitamine K étaient mal connues et les effets indésirables du complexe prothrombinique humain étaient mal contrôlés. Depuis, le PFC est délaissé au profit des CCP.

En effet, des études ont montré la supériorité des CCP sur le PFC (21-24). Le concentré de complexe prothrombinique corrige plus rapidement l'INR (22). La durée d'administration est moins longue, et le volume nécessaire pour corriger l'INR est beaucoup moins important par rapport au PFC. Ceci diminue le risque de surcharge vasculaire (en particulier chez les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque). Un volume de 5 à 8 mL/Kg de PFC est classiquement recommandé pour antagoniser

l'effet des AVK. L'apport d'une même quantité de facteurs vitamine K dépendants nécessite un volume de plasma soixante fois supérieur au CCP. Enfin les CCP sont plus rentables en terme de coût que le PFC (25). On constate que dans cette étude, le PFC n'a effectivement plus sa place dans la prise en charge des réversions.

ii. Objectif principal : adhésion aux recommandations pour la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK

Les recommandations actuelles concernant la réversion du traitement anticoagulant sont basées sur la gravité de la situation. En cas d'hémorragie grave, une réversion rapide de l'INR est nécessaire pour arrêter le saignement. Les recommandations récentes de 2012 (38) aux États-Unis suggèrent l'utilisation de CCP en cas d'hémorragie grave, voire mortelle. De même, les directives européennes et australiennes préconisent l'utilisation de CCP en cas de saignements majeurs, en raison de leur rapidité d'efficacité (28-29). En France les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 ont clarifié la prise en charge des surdosages et accidents hémorragiques survenant sous AVK et encadrent la prescription de CCP (7).

Les recommandations préconisent la prescription de CCP à 25 UI/kg soit 1 ml/kg en 3 minutes, et de 5 mg de vitamine K en cas de chirurgie ou acte invasif urgent à risque hémorragique et non programmé ou 10 mg en cas d'hémorragie grave. L'administration de vitamine K se fait de préférence par voie orale. Cette prescription doit être effectuée en l'absence d'INR s'il n'est pas disponible, et dès que le diagnostic d'urgence vitale ou d'hémorragie menaçant le pronostic vital ou fonctionnel est posé. L'INR est contrôlé une heure après l'administration. S'il est supérieur à 1,5 une nouvelle administration de CCP peut se discuter en fonction du tableau clinique. L'INR est ensuite contrôlé à 6 heures, 12 heures et 24 heures.

Dans notre étude, la prescription de CCP respecte les recommandations de la HAS dans 70,8 % des cas dans le groupe phase I. La différence constatée étant statistiquement significative, cela montre l'effet bénéfique du protocole sur l'adhésion aux recommandations de la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK. Dans les hémorragies graves nous avons regroupé: les signes neurologiques focalisés avec chute, les hématomes intracérébraux, les hémopéritoinés, les hématomes rétropéritonéaux, les hémorragies digestives hautes, les hémorragies digestives basses, les hémothorax, les hémoptysies et les hémorragies digestives basses et hautes.

L'implication des soignants dans le protocole paraît être une bonne méthode pour améliorer le taux de prescriptions conformes. Le médecin renseigne le poids du malade, l'indication de traitement par CCP et la dose de CCP. L'infirmier vérifie la conformité de la dose de CCP (25 UI/kg) et de vitamine K. Un troisième niveau de contrôle, toujours grâce au protocole qui apporte plus de renseignements, est effectué par le pharmacien hospitalier lors de la délivrance du médicament.

Dans une étude multicentrique réalisée dans six services d'urgences (30), Tremey et al. a évalué l'impact d'un programme d'enseignement sur la prise en charge des hémorragies graves sous AVK. Une première étude rétrospective a été réalisée en janvier 2003 suivie d'une deuxième, prospective, en janvier 2005.

Entre les deux phases de recueil des données, une session de 2 heures de formation sur la gestion des hémorragies graves sous AVK a été exécutée par un médecin. 87 patients ont été inclus avant, et 97 après. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes de patients. Les auteurs constatent une hausse significative de l'association vitamine K / CCP entre 2003 et 2005. De 20 %, le chiffre passe à

54 %. L'utilisation de la vitamine K seule diminue également entre ces deux dates (passage de 38 à 15 %). Cette étude confirme donc que les recommandations sont peu suivies et que l'adéquation à ces recommandations peut être améliorée par une formation.

Par contre, on constate que les non-indications de prescription de CCP que sont les surdosages asymptomatiques et les hémorragies mineures ne sont pas nulles malgré la procédure de prescription, la tendance à la baisse demande confirmation.

Le message important de notre étude est une amélioration significative des recommandations suite à la mise en place de notre procédure de prescription qui associe à la fois les indications de traitement en fonction des situations cliniques rencontrées, une procédure détaillée et une traçabilité, ce qui permet de lever toute « subjectivité » aux prescriptions médicales dans ce domaine particulier.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer le manque d'application des recommandations : difficultés de reconnaissance précoce de la gravité, absence de notion d'un traitement par AVK chez le patient, population âgée avec des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ne connaissant pas son traitement de fond (9). En pratique clinique le choix entre différentes options de traitement prête souvent à confusion. En effet, un risque « ressenti » à l'antagonisation peut être plus important que le risque réel. De plus, les services d'urgences présentent des spécificités organisationnelles contraignantes pour l'application de recommandations 24h sur 24, par la multiplicité des intervenants, médecins de l'équipe des urgences ou praticiens extérieurs y prenant des gardes. Ceci est un facteur supplémentaire dans les difficultés d'harmonisation et d'homogénéisation des pratiques au sein de ces services.

3. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Notre étude a montré une amélioration significative des posologies de CCP administré en phase II en cas d'hémorragie majeure avec une dose médiane de 25 UI/kg. Cette posologie a montré que l'INR cible était atteint dans la majorité des cas, ceci quelque soit les valeurs de l'INR à admission. De nombreuses études ont montré l'efficacité d'une dose probabiliste de 25 UI/kg pour atteindre l'INR cible (<1.5) (12, 41). Dans l'étude de Khorsand, la comparaison d'une dose probabiliste de 25 UI/kg de CCP avec une dose adaptée selon l'abaque du laboratoire n'a pas montré de différence significative d'efficacité pour atteindre l'INR cible (70-80%). Il n'y a aucune relation entre résultat de l'INR cible et l'INR initial. C'est pourquoi il n'y a pas besoin d'attendre le résultat d'INR initial pour débiter l'administration de CCP. Dans notre étude, très peu de patients ont bénéficié d'une stratégie de réversion avant obtention du résultat d'INR initial. La mesure d'un INR de contrôle est un élément essentiel de la stratégie de réversion, elle prouve l'efficacité de cette thérapeutique. Dans notre série 15% des patients n'ont pas eu de réalisation d'un INR de contrôle.

4. OBJECTIFS SECONDAIRES : ETUDE DU DELAI D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT

Nous ne constatons pas d'amélioration du délai de d'administration du traitement par rapport à l'arrivée du patient.

Pourtant, les recommandations sont claires quant à la nécessité d'initier le traitement sans délai, même en l'absence d'INR, en cas de suspicion d'hémorragie grave sous AVK. On constate notamment dans cette étude que le délai entre l'arrivée du patient aux urgences et l'heure d'administration du CCP est globalement trop long (> 3heures) pour la phase I et la phase II.

Dans le cas des HIC un patient sous AVK a un risque 8 à 10 fois supérieur de présenter une HIC par rapport à un patient non anticoagulé (33), d'autre part l'HIC est à une mortalité élevée (32). La progression de l'hématome intra cérébral chez les patients sous AVK prend généralement environ 24 heures, avec une détérioration neurologique observée dans les 24 à 48 premières heures (34). L'augmentation de la mortalité chez les patients recevant des AVK semble liée à l'augmentation de l'expansion de l'hématome à l'hôpital et non au volume initial de l'hématome au moment de l'admission (35). Une normalisation rapide de l'INR limite la croissance de l'hématome(36). Ces résultats soulignent l'importance de la réversion du traitement anticoagulant rapidement lors de l'admission de ces patients.

Le délai de traitement représente donc un axe de travail important afin d'améliorer la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK et devra faire partie d'un indicateur d'amélioration des pratiques dans notre centre.

Ce long délai d'administration du traitement s'explique probablement par une mauvaise évaluation initiale de la gravité à l'accueil. Une meilleure familiarisation de ces patients, dès leur arrivée, par une intervention conjointe médico-infirmier(e), notamment par le tri et la recherche de traitement AVK, permettrait d'améliorer le délai de prise en charge. Ces données incitent à sensibiliser une nouvelle fois cette démarche pluridisciplinaire de formation du personnel soignant en parallèle de la formation médicale.

5. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude a de nombreuses limites et biais. Notre cohorte représente les cas patients sous AVK qui ont reçus du CCP pour reversion de l'anticoagulation. La traçabilité du CCP étant obligatoire, nous permettait d'obtenir une exhaustivité maximale. D'un autre coté, les patients qui ont présenté une hémorragie grave sous AVK et chez qui le CCP n'a pas été utilisé sont exclus de notre base de données. Ces cas sont représentés par des limitations thérapeutiques ou des patients ayant reçu uniquement de la vitamine K. Notre série ne concerne que les patients admis aux urgences et ne reflètent pas toutes les situations pour lesquelles du CCP a été prescrit au sein de l'hôpital. Cette étude n'apporte pas la preuve qu'un traitement approprié serait plus efficace en terme de mortalité, mais elle était purement observationnelle et non faite pour rechercher ce type d'impact.

V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Notre étude a montré qu'une procédure spécifique contraignante reprenant également indications et non indications des CCP, permettait une amélioration significative des bonnes pratiques de réversion des hémorragies sous AVK, avec 60% d'adhésion à l'association CCP et vitamine K aux bonnes posologies. L'adjonction de réalisation d'un INR de contrôle fait chuter cette adhésion à 49%.

Nous avons également montré que nos délais de prises en charge étaient particulièrement longs et un travail spécifique est nécessaire dans le service pour réduire ces délais à tout prix, en travaillant sur l'identification en amont des patients sous AVK dès l'accueil et permettre ainsi une évaluation médicale urgente comme une douleur thoracique.

Les prochains travaux devront comporter impérativement cette notion de délais pour vérifier l'impact d'une bonne stratégie sur la mortalité.

REFERENCES

1. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced overanticoagulation annotation. *British Journal of Haematology*2001 ; 114 : 271-280.
2. Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy.
3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) [en ligne]. ©2009. [consulté le : 21/09/2011]. Disponible sur:<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Les-antivitamine-K-AVK-Mise-au-point>
4. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of Internal Medicine* 2007 ; 167(13) :1414-1419.
5. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology*2011 ; 154 :311-324.
6. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007. (Publication en cours).
7. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitaminesK en ville et en milieu hospitalier [en ligne]. ©2008. [consulté le :21/09/2011]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>
8. Vigué B, Tremey B, Tazarourte K. Hémorragies sous antivitamines K : les freins à la prescription du CCP, mythes et réalités. *Journal européens des urgences* 2007 ; 1 : IS1-IS9.
9. Dassonville Guillaume. Analyse de la prescription de CCP au service d'accueil des urgences. Etude rétrospective à propos de 257 cas. Th : Med : Lille ; 2009.

10. Desmettre T, Dubart AE, Cocquart J, Honnart D, Leconte P, Adami C, et al. Accidents hémorragiques sous antivitamine K nécessitant la prescription de concentrés de complexes prothrombiniques (CCP). Résultats d'une étude multicentrique descriptive. *Réanimation* 2010 ; 19(S1) : SP 273.
11. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clinical Interventions in Aging* 2009 ; 4 : 165-177.
12. Vigué B. Bench-to-bedside review :Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. *Critical Care* 2009 ; 13 : 209.
13. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007 ; 115 : 2689-2696.
14. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. *Journal of general internal medicine* 1998 ; 13(5) : 311-316.
15. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *The lancet* 1996 ; 348 : 423-428.
16. Tazarourte K, Tremey B, Vigué B. [Urgent neurosurgery and oral anticoagulation: Delay is not necessary.] *Neurochirurgie* 2008 Dec
17. Imberti D, Barillari G, Biasioli C, Bianchi M, Contino L, Duce R, et al. Prothrombin complex concentrates for urgent anticoagulation reversal in patients with intracranial haemorrhage. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2007 ; 36 : 259-265.
18. Dentali F, Crowther MA. Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonists. *Hematology American Society of Hematology Education Program Book* 2008 ; 1:266-270.
19. Koutrouvelis A, Abouleish A, Indrikovs A, Alperin J. Case scenario: Emergency reversal of oral anticoagulation. *Anesthesiology* 2010 ;113(5) :1192-1197.

20. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamine K in patients on anticoagulant therapy : a practical guide. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2004 ; 4 : 43-55.
21. Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992 ; 23 : 972-977.
22. Chong CT, Lew TW, Kuperan P, Tan JJ, Tan HL, Kwek TK. Rapid reversal of coagulopathy in warfarin-related intracranial haemorrhages with prothrombin complex concentrates. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010 ; 38 : 474-480.
23. Bershad EM, Suarez JL. Prothrombin complex concentrates for oral anticoagulant therapy-related intracranial hemorrhage: a review of the literature. *Neurocritical Care* 2010 ;12 : 403-413.
24. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation : A review of the literature. *American Journal of Hematology* 2008 ; 83 : 137-143.
25. Guest JF, Watson HG, Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United kingdom. *Clinical Therapeutics* 2010 ; 32(14) : 2478-2493.
26. Palareti G. Bleeding with anticoagulant treatments. *Hämostaseologie* 2011 ; 31(4).
27. Rane A, Lindh J. D. Pharmacogenetics of anticoagulants. *Human Genomics and Proteomics* 2010 ; 2 : 754919.
28. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma : an updated European guideline. *Critical Care* 2010 ; 14 : R52.
29. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *The Medical Journal of Australia* 2004 ; 181(9) : 492-497.
30. Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation-related severe bleeding in the emergency department. *Intensive Care Medicine* 2009 ; 35 : 1444-1448.

31. Avis de la commission de transparence de l'HAS du 18 février 2009 www.has-sante.fr/portail/jcms/c_763774/kanokad(consulté le 13/03/2011).
32. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *The American Journal of Medicine* 2007 ; 120 : 700-705.
33. Själander A, Engström G, Berntorp E, Svensson P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *Journal of Internal Medicine* 2003 ; 254 : 434-438.
34. Sjöblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001 ; 32(11) : 2567-2574.
35. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 ; 63(6) : 1059-1064.
36. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006; 37(6) : 1465-1470.
37. Desmettre T, Dubart AE, Capellier G, Fanara B, Puyraveau M, Kepka S, Coquart J, Sheppard F, Tazarourte K. Emergency reversal of anticoagulation: the real use of prothrombin complex concentrates. A prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thrombosis Research* (accepted, in press)
38. Ageno W, Gallus AS, Wittkowski A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy, antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e44s-e88s.
39. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice ? *JAMA* 2003;290:2685-92.

40. Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ et al . Treatment of warfarin associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo ClinProc* 2007;82:82-92.

41. Khorsand N., Veeger M, Overdick M, Huisman W, van Hest RM et al. Fixed versus variable dose of prothrombin complex concentrate for counteracting vitamin k antagonist therapy. *Transfus Med* 2011;21:116-23.

ANNEXES

Annexe 1 – Les anti vitamines K

1. Mécanismes d'action :

Les AVK sont les seuls traitements anticoagulants oraux utilisables en pratique clinique.

Cinq AVK sont disponibles en France : deux dérivés de l'indanédione (Préviscan et Pindione) et trois dérivés de la coumarine (Sintrom, Coumadine, Apegmone).

Les AVK agissent en bloquant le cycle d'oxydation réduction de la vitamine K.

Ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases qui réduisent la vitamine K après son oxydation lors de la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X.

Les AVK empêchent donc la carboxylation, étape indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation (II, VII, IX, X) d'où la baisse de leur concentration plasmatique. La demi-vie de ces facteurs varie de 8 à 45 heures, l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

Le métabolisme des AVK est essentiellement hépatique et leur élimination est urinaire.

2. Surveillance biologique du traitement par AVK:

L'adaptation de la dose et la surveillance des AVK se fait par la mesure d'un des temps de Quick (TQ). L'INR est le rapport TQ malade/TQ témoin élevé à une puissance donnée, fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée, variable d'un lot à l'autre et surtout d'un laboratoire à l'autre.

Seul l'INR doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK. Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le taux de prothrombine (TP), autre expression du TQ.

En l'absence d'AVK, la valeur de l'INR est de 1. L'INR augmente avec la dose d'AVK.

Pour obtenir un niveau moyen d'anticoagulation (suffisant dans la plupart des cas), l'INR doit être compris entre 2 et 3. Dans certains cas à haut risque thrombogène, l'INR sera maintenu entre 3 et 4,5. Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente de façon exponentielle au dessus de 3.

Au cours d'un traitement chronique, l'INR doit être déterminé à intervalles réguliers (tous les 15 jours ou tous les mois au minimum).

Annexe 2 - Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique (recommandations HAS avril 2008)

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

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

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

- de l'existence d'un risque hémorragique court terme
- des signes d'alerte

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

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

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

Annexe 3 – Définition d'une hémorragie grave et recommandations HAS avril 2008 de la prise en charge d'une hémorragie grave

1. Définition d'une hémorragie grave:

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

2. Conduite à tenir devant une hémorragie grave sous AVK:

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

Annexe 4 – Formulaire de prescription de CCP au CH de Béthune

Centre Hospitalier de Béthune - Service Pharmacie
KANOKAD® (Complexe prothrombique humain ou PPSB) 500 UI/20 ml
ORDONNANCE NOMINATIVE OBLIGATOIRE

Service : _____ UF : _____ Coût d'un flacon : 250 € HT

ETIQUETTE

PATIENT

PATIENT :

POIDS : Kg

INR Initial :

Mécanisme
hémorragique :

Spontané

Post traumatique

PRESCRIPTION

DATE : ____ / ____ / ____ HEURE : ____ H ____

INDICATION : Traitement et prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global en facteurs vitamine K dépendants tel que le surdosage en AVK, quand une correction urgente du déficit est requise.

SI AUTRES INDICATIONS : VOIR AU VERSO

INDICATIONS KANOKAD®

Hémorragie majeure

Chirurgie ou acte invasif urgent

KANOKAD™

+++ Avant résultat INR si Urgence Vitale +++

1: PPSB 25UI / kg = 1ml / kg (bolus 3 minutes)

2: Vitamine K1 : 10 mg IVD

3: Contrôle INR à H1
INR < 1,5 (ou <1,2 si Neurochir)

NON

↓

Nouvelle administration PPSB
(à discuter en fonction
tableau clinique et objectif)

OUI

↓

STOP

4: Contrôle INR à H6, H12, H24

COLLER ETIQUETTE DE RAPPEL SUR BON DE LABORATOIRE POUR INR DE CONTROLE

NON INDICATIONS KANOKAD®

Hémorragie mineure

Surdosage asymptomatique

1. INR cible (2-3) (Contrôle INR H24)

INR INITIAL			
INR < 4	4<INR<6	6<INR<10	INR>10
Pas de suit de prise Pas de Vit K	Suit de prise Pas de Vit k	Arrêt AVK Vit K : 2mg PO	Arrêt AVK Vit K : 5mg PO

2. INR cible (2,5-4,5) (Contrôle INR H24)

INR INITIAL		
INR < 6	6<INR<10	INR>10
Pas de suit de prise Pas de Vit K	Suit de prise Avis spécialisé	Avis spécialisé Hospitalisation

Selon les recommandations de l'HAS Avril 2008 : 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

DONC POSOLOGIE = 1 Flacon pour 20 kg de poids SOIT : FLACONS

Prescripteur : _____ Signature

DISPENSATION

Date de dispensation	Quantité (nb flacons)	N° lot	Nom et signature

Annexe 5 – Tableau global des caractéristiques cliniques des patients

Variables	Phase 1 (n=75)	Phase 2 (n=119)
Age (années), moyenne \pm SD	75.3 \pm 9.6	75.3 \pm 13
Age >65 ans , n (%)	63 (80)	97 (81.5)
Femmes, n(%)	41 (54.7)	72 (60.5)
Poids (kg), moyenne \pm SD	71.1 \pm 13.1	72.9 \pm 13.2
Motifs d'admission, n (%)		
Saignement	15 (20)	24 (20.2)
Bilan de coagulation anormal	4 (5.3)	6 (5)
Anémie	4 (5.3)	7 (5.9)
Chute/traumatisme	6 (8)	20 (16.8)
Signes neurologiques	15 (20)	24 (20.2)
Signes digestifs non hémorragiques	13 (17.3)	10 (8.4)
Autres motifs	18 (24)	27 (22.7)
Indication de l'anticoagulation, n (%)		
Fibrillation Atriale	49 (65.3)	72 (60.5)
Embolie pulmonaire	8 (10.7)	10 (8.4)
Thrombose veineuse périphérique	8 (10.7)	16 (13.4)
AVC	1 (1.3)	2 (1.7)
Remplacement valve cardiaque	4 (5.3)	6 (5)
Autre	5 (6.7)	10 (8.4)
Association avec antiagrégant plaquettaire, n (%)	10 (13.3)	24 (20.2)
Motifs de réversion, n (%)		
<u>Hémorragie majeure</u>	53 (70.7)	75 (63)
Intracranienne	21	28
Non intracranienne	32	47
Hémorragie digestive	17	18
Hématome musculaire	2	12
Intra ou rétropéritonéale	5	7
Thoracique	5	8
Autres	3	2
<u>Chirurgie ou acte invasif</u>	11 (14.7)	17 (14,3)
<u>Hémorragie mineure</u>	4 (5.3)	17 (8.7)
Stomatologique ou ORL	2	3
Urogenital	1	6
Autres	1	8
<u>Surdosage asymptomatique</u>	4 (5.3)	5 (4,2)
<u>Autres situations</u>	4 (5,3)	5 (4.2)

Annexe 6 - Tableau général évaluant l'effet du traitement sur le taux d'INR et la mortalité et délais de prise en charge dans les hémorragies majeures

Variables	Délais											
	INRi moyenne \pm SD		INRc moyenne \pm SD		INRc<1.5 N (%)		Arrivée- Diagnostic Médiane (min-max)		Diagnostic- traitement Médiane (min-max)		Mortalité	
	PI	PII	PI	PII	PI	PII	PI	PII	PI	PII	PI	PII
HIC	5 \pm 3	4.8 \pm 4.2	1.7 \pm 0.9	1.7 \pm 2	20 (52.6)	26(60.5)	117 (0-2105)	124 (6-3110)	60 (0-2700)	45 (5-210)	15(39.5)	13 (30)
Non-HIC	6.3 \pm 4.2	6.8 \pm 4.5	2 \pm 1	1.5 \pm 0.7	5 (41.7)	25 (78.1)	126 (73-17286)	140 (10-94)	45 (0-180)	116 (20-960)	2(16.7)	6 (8.8)

HIC PHASE 1 N=38, Non-HIC PHASE 1 N=12, HIC PHASE I (PI) N= 43, Non-HIC PHASE II (PII) N= 32

Annexe 7 – Autorisations

COMITÉ D'ETHIQUE CLINIQUE DU CHU DE BESANÇON

Séance du 20 janvier 2010

1°) Impact d'une protocolisation multidisciplinaire sur la prise en charge en urgence des accidents hémorragiques graves sous traitement par antivitamine K nécessitant l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques (Etude BOAT). Protocole présenté par le Docteur Thibaut DESMETTRE.

Les services d'accueil des urgences sont les principaux prescripteurs de Concentrés de Complexes Prothrombiniques (CCP) qui sont utilisés lors des accidents hémorragiques survenant chez les patients prenant un traitement anti-coagulant.

Or, il s'avère que moins de 10 % de ces prescriptions sont conformes aux recommandations actuelles, ce qui tient à la fois à la complexité de l'utilisation des CCP et à la multiplicité des intervenants dans un service d'urgence. Ces difficultés sont susceptibles de s'accroître en raison du vieillissement de la population et donc de l'augmentation de la fréquence de prescription des anti-coagulants.

Le but de cette étude est de mettre en place un protocole susceptible d'améliorer la mise en oeuvre des CCP, en associant les médecins et les pharmaciens concernés dans plusieurs établissements (étude multicentrique).

La méthodologie employée est celle de l'audit clinique, et l'étude comporte deux phases:

- Une première phase (BOAT I), rétrospective et déjà effectuée a permis de recueillir des données issues de 257 dossiers de patients ayant reçu des CCP, ce recueil ayant été effectué par des étudiants en médecine ou en pharmacie et ayant donné lieu à une saisie anonymisée des données permettant l'analyse des résultats.

- Une deuxième phase (BOAT II) actuellement en cours consiste à élaborer des procédures, et une phase de recueil prospectif des données est prévue.

Cette étude s'inscrit dans une démarche de certification et d'évaluation des pratiques professionnelles.

Lors de la discussion qui s'engage, il apparaît que l'intérêt de cette étude est évident, et que des relations se sont déjà instaurées avec les autres centres qui doivent participer (CHU de Dijon et de Nantes, CH de Béthune). Une implication conjointe des médecins et des pharmaciens de ces établissements est un facteur important d'amélioration des pratiques, et la méthodologie proposée paraît bien adaptée.

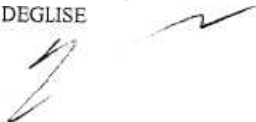
Une formulaire d'information doit être remis aux patients lors de l'étude prospective par les étudiants qui recueillent les données, et qui sont susceptibles d'apporter des informations supplémentaires.

Aucun problème d'ordre éthique n'est finalement soulevé, et le Comité d'Ethique Clinique donne un avis favorable à la réalisation de ce protocole.

Conclusion

Le Comité d'Ethique Clinique du CHU de Besançon donne un avis favorable à la mise en oeuvre du projet BOAT.

Le Président du CEC
Jean DEGLISE



Le Secrétaire du CEC
Jean-Luc CHOPARD



AUTEUR : Van Leeuwen Virginie

Date de soutenance : 26 juin 2012

Titre de la Thèse : Impact d'une procédure formalisée sur la prise en charge en urgence des accidents hémorragiques graves sous AVK.

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : Des Médecine Générale

Mots-clés : Accidents hémorragiques graves, AVK, CCP, protocole multidisciplinaire

Résumé:

INTRODUCTION : L'utilisation de CCP associé à de la vitamine K (vit k) est l'option thérapeutique principale en cas d'hémorragie grave survenant chez des patients sous AVK. Nous avons établi lors d'un premier registre (2007-2008) que cette stratégie thérapeutique combinée n'était réalisée que dans 30% des cas. Une procédure standardisée des prises en charge des accidents hémorragiques sous AVK, inspirée des recommandations HAS 2008, a été mise en place. L'objectif de ce travail est d'évaluer son impact sur les prises en charges aux urgences et l'amélioration de l'adhésion aux recommandations.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude d'impact monocentrique de type « avant-après » rétrospective réalisée au SAU du CH de Béthune du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010. Les critères d'inclusion sont: tout patient âgé ≥ 18 ans ayant reçu du CCP aux urgences. Etait considéré comme bonnes pratiques, le respect des indications de CCP ainsi qu'une posologie adaptée ($\text{CCP} \geq 25\text{UI/Kg} + \text{vit K}$) avec contrôle de l'INR. L'objectif secondaire est d'observer les différents délais de diagnostic et de prescription du CCP dans les hémorragies graves. Un avis favorable du comité d'éthique a été obtenu. Ce travail fait partie d'un registre multicentrique BOAT (Bleeding under Oral Anticoagulation Therapy).

RESULTATS : 194 patients ont été étudiés, dont un groupe 1 (G1) pré-protocole de 75 patients et un groupe 2 (G2) post-protocole de 119 patients. Les patients étaient âgés de plus de 65 ans pour 82 % d'entre eux. Les hémorragies majeures ont concerné 53 (70.7%) patients pour G1 et 75 (63%) pour G2. L'amélioration des pratiques a été significative concernant les posologies correctes de CCP passant de 34% à 69% et la prescription concomitante de Vit K passant de 62% à 84% des cas. La bonne stratégie combinée ($\text{CCP} \geq 25\text{UI/kg} + \text{Vit K} + \text{INR}$ contrôle) s'améliore nettement passant de 24% à 49%. Pour les hémorragies graves, les délais entre admission et diagnostic excèdent souvent 2 h (heure) et l'administration nécessite encore près d'1 h. La mortalité hospitalière reste élevée avec 34% pour G1 et 25% pour G2.

CONCLUSION : La mise en place de la procédure d'administration du CCP a permis d'améliorer significativement l'adhésion aux recommandations. La bonne stratégie combinée n'est encore réalisée que dans 49% des cas. Des progrès considérables sont encore à réaliser dans le contrôle de l'efficacité du traitement et le raccourcissement des délais de diagnostic et prise en charge, gage probable d'amélioration de survie.

Composition du Jury :

Président : Professeur Durocher

Assesseurs : Professeur Jude et Professeur Asseman

