

ANNEE 2016

N°

**Accidents hémorragiques suspects d'être liés aux anticoagulants
et/ou aux antiagrégants plaquettaires: étude prospective
monocentrique sur la prise en charge en Médecine d'Urgence**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 23 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Eric DEBERDT

Né le 06/03/1988

A Lyon 4^{ème}

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :

1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 28/02/2017)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Maurice GIROUD

Membres :

Professeur Marc FREYSZ

Professeur Gabriel LAURENT

Docteur Emmanuel DE MAISTRE

Docteur Cindy TISSIER – directrice de Thèse

REMERCIEMENTS

Au Professeur Maurice Giroud

Vous me faites l'Honneur de présider cette thèse.

Au Professeur Marc Freysz

Pour vos enseignements, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Au Professeur Laurent Gabriel

Pour votre science de la lecture de l'ECG. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Emmanuel Demaistre

Pour vos conseils avisés. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Cindy, ma directrice de thèse

Merci pour ta présence, ton investissement et ton soutien. Je n'y serais certainement pas arrivé sans toi.

A mes maîtres de stage

Au Dr R. de Varax, merci d'avoir été si présent lors de ce semestre en Réanimation. Je n'oublierai jamais l'Humanité dont vous faites preuve.

A tous les urgentistes de Dijon, merci de m'avoir initié à la médecine d'urgence et de m'avoir enseigné votre savoir.

Au Pr Mangola, merci pour la confiance que vous m'accordez en m'offrant un poste au sein de votre service.

Aux équipes médicales et paramédicales

De la Cardiologie à Montceau, du Centre Régional Universitaire des Urgences de Dijon, que ce soit du Service d'Accueil des Urgences ou du SMUR, du service de pédiatrie de Sens, du Service de Réanimation Polyvalente du CH de Mâcon, ainsi que les Dr Duclos et Noirot. Merci pour tous vos enseignements, et pour votre accompagnement tout au long de ce cursus.

A Margaux,

Qui m'accompagne depuis bientôt 5 années. Sans toi je ne serais pas le même, merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Qui l'aurait cru, qu'après un baiser devant une BU, nous en serions là aujourd'hui...

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir inculqué vos valeurs et de m'avoir soutenu (et supporté !) durant toutes ces années. Je suis devenu l'homme que je suis grâce à vous.

A ma sœur, Laurence, à Giles, Hugo et Noé, fournisseurs officiels de bière belge.

A mon frère, Olivier, à sa femme, Nausicaa, et à Elliot, sans qui les repas de familles ne seraient plus les mêmes.

A mes grands-parents, de ce monde ou d'ailleurs.

A mes amis chers, Romain, Nico et sa douce, Antonin, Ana et Dime, Meli et Max, Alan, Eric, Pierre, Chichi, Anne-laure, Florian, Hamimi, Philou, et j'en oublie certainement, merci pour tout.

A mes cointernes passés ou présents, à Aulnay, Loïc, Raphaël, Michi, Marta, Arnaud, Charlotte, Aurélien S, Romain, Axel, Léonie, PH, Inès, Marion, Patoche, Julie, Morgane, Aurélien D, Thibaut, Bruno, Quentin, Ayoub, Valérian, Oliver, Pierre, Ludivine, Pierre et Anouchka, Diane, Manon, Romaric, ... et tous ceux que je peux oublier. Merci pour ces moments passés ensemble.

A ma promotion de DESC, Ayoub, Iulia, Sancho, Ben H, Adrien, les deux Aurélien, Romain, Jordan, et Margaux.

« Ich liebe dich wie Apfelmus, so zärtlich wie Spinat. Mein Herz schlägt wie ein Pferdefuß, wenn ich dich seh, du Aas. » General Spontz (Roland Giraud), *Papy fait de la Résistance*, 1983

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à 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 déshonoré et méprisé si j'y manque."

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
MATERIEL ET METHODES	18
1. Schéma de l'étude	18
2. Population de l'étude	18
a. Critères d'inclusion	18
b. Critères de non – inclusion	18
3. Recueil de données	19
a. Données démographiques et caractéristiques de la population	19
b. Caractéristiques du passage aux urgences.....	20
c. Caractéristiques du traitement anticoagulant ou antiagrégant pris par le patient	21
d. Paramètres enregistrés lors du passage aux urgences	21
RESULTATS.....	24
1. Descriptif de la population	24
2. Données pré-hospitalières	24
3. Motif d'admission.....	25
4. Caractéristiques des patients	26
5. Anti-thrombotiques présents dans le traitement des patients	26
6. Indication du traitement anti-thrombotique	28
7. Localisation de l'hémorragie	29
8. Etat clinique initial	31
a. Etat hémodynamique au début de la prise en charge	31
b. Etat neurologique au début de la prise en charge en MU	31
c. Gravité clinique et respect de l'indication	31
9. Données biologiques	32
10. Imagerie.....	32
11. Prise en charge thérapeutique	34
a. Geste hémostatique	34
b. Administration d'un traitement à visée antihémorragique	35
12. Devenir post urgences.....	36
DISCUSSION	37
1. Descriptif de la population	37

2.	Prise en charge pré-hospitalière	37
3.	Caractéristiques des patients	38
4.	Type d'anticoagulant utilisé par les patients.....	38
5.	Localisation de l'hémorragie	39
6.	Etat clinique initial	41
7.	Données biologiques	41
8.	Imagerie.....	42
9.	Prise en charge thérapeutique	42
10.	Devenir post urgences.....	43
11.	Limites et perspectives d'évolution.....	44
	CONCLUSION	45
	BIBLIOGRAPHIE.....	46
	ANNEXES.....	52
	Annexe 1 : Résumé de la prise en charge d'une hémorragie grave sous AVK (HAS ; 2008)	52
	Annexe 2 : résumé de la prise en charge d'un surdosage AVK (HAS, 2008)	53
	Annexe 3 : fiche de recueil	54
	Annexe 4 : codes diagnostiques utilisés pour la recherche informatique	56

ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AH : Accidents Hémorragiques

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

ASAT : Aspartate Amino Transférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

CCP : Concentré de Complexe Pro-thrombinique

CGR : Concentré de Globules Rouges

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPA : Concentré de Plaquettes Activé

CRRA : Centre de Réception et de Régulation des Appels

CRUU : Centre Régional Universitaire des Urgences

FEIBA : Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity

GCS : Glasgow Coma Scale

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

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

INR : International Normalized Ratio

IOA : Infirmier(e) d'Accueil et d'Orientation

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

MU : Médecine d'Urgence

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PAm : Pression Artérielle Moyenne

PFC : Plasma Frais Congelé

TCA : Temps de Céphaline activé

TQ : Temps de Quick

TP : Temps de Prothrombine

SAMU : Service d'Aide Médicale d'Urgence

SAUV : Secteur d'Accueil des Urgences Vitales

SDIS : Service Départemental d'Incendie et de Secours

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SMUR : Service Mobile d'Urgence Réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

INTRODUCTION

Les anticoagulants (AC) et antiagrégants plaquettaires (AAP) font partie des traitements médicamenteux les plus rencontrés dans les services d'urgences, du fait de leurs indications larges et diverses, allant de la fibrillation atriale à la prophylaxie des événements thromboemboliques chez les patients porteurs de valve mécanique. Aussi, les accidents hémorragiques qu'ils entraînent représentent une part non négligeable des passages aux urgences ainsi que des hospitalisations. Une étude anglaise (1) montre que l'aspirine, la warfarine et le clopidogrel sont impliqués dans plus de 30 % des accidents iatrogènes.

Cette problématique a récemment été remise sur le devant de la scène avec la mise sur le marché d'anticoagulants oraux directs (AOD), le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran. Ces AOD agissent soit sur le facteur X (rivaroxaban et apixaban), soit sur le facteur II (dabigatran) (2). Les études princeps, que ce soit pour le dabigatran (3,4), le rivaroxaban (5,6,7) ou l'apixaban (8), montrent un bénéfice de ces anticoagulants en terme d'efficacité par rapport à la warfarine. Ces études notent également une diminution des saignements intracrâniens entre les patients sous AOD et les patients sous antagoniste de la vitamine K (AVK), sans différence de mortalité pour le dabigatran (3). Le principal frein à la prescription de ces AOD est l'absence d'antidote spécifique. Cette problématique n'est plus d'actualité pour le dabigatran, puisque son antidote, l'idarucizumab (9) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 20 novembre 2015. Quant au rivaroxaban et à l'apixaban, un antagoniste est actuellement à l'étude (10,11). Dans l'attente, l'utilisation de concentré de complexe pro-thrombinique (CCP) (12,13) ou de Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) (14) permet d'antagoniser de manière partielle ces anticoagulants.

Afin d'harmoniser les pratiques, le Groupe français d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), en association avec la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), ont émis des propositions sur la prise en charge des hémorragies graves sous AOD (15). Cette prise en charge est divisée en deux conduites à tenir, en fonction de la disponibilité des tests de dosage spécifique pour chaque molécule. Si ce dosage n'existe pas au sein de la structure hospitalière, une procédure « dégradée » est alors mise en place en utilisant des tests de coagulation routiniers. La difficulté réside dans l'interprétation de ces tests, du fait de l'effet des AOD sur ceux-ci (16-18). Il est proposé l'antagonisation en procédure « dégradée » en interprétant le ratio de temps de céphaline activé (TCA) et le temps de Quick (TQ). Les CCP à la dose de 50 UI/kg ou le FEIBA à la dose de 30 à 50 UI/kg sont proposés. En terme d'épidémiologie, il est démontré que les AOD diminuent les risques de saignements, qu'ils soient majeurs, fatals, intracrâniens, ou mineurs (19). Par contre, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour les saignements gastro-intestinaux (19).

La prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK est quant à elle codifiée depuis 2008 selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (20), rappelées en annexe 1 et 2. La prise en charge de ces accidents hémorragiques repose sur l'administration de CCP (21) et de vitamine K selon la localisation du saignement et l'International Normalized Ratio (INR). Le respect des recommandations s'associe à une diminution significative de mortalité (22). Une étude réalisée dans 3 centres hospitalo-universitaires met en évidence que seuls 26% des patients bénéficient d'un traitement approprié par CCP (23). En outre, près de 50% des patients présentant une hémorragie grave attendent plus de 3 heures avant de recevoir ce traitement. Par ailleurs un travail réalisé en 2012 par l'équipe de l'hôpital Tenon (24) montre qu'après la publication des recommandations, la durée de prescription et la prise en charge de ces hémorragies ne sont pas significativement améliorées. Chez les personnes sous AVK, le taux d'incidence des saignements majeurs est estimé à 7,22% par patient – année, tandis que le risque de saignement fatal est estimé à 1,31% (25). Les principaux facteurs de risque sont l'âge supérieur à 75 ans, un INR supérieur à 5 et les 3 mois suivant l'initiation du traitement par AVK (26). L'aspirine est le traitement le plus impliqué dans la iatrogénie, avec une part estimée à 18% des admissions (1). Plus de 70% des patients prennent de l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire à la dose de 75 mg/j. Le saignement le plus fréquent semble être gastro-intestinal.

Quant au clopidogrel, la molécule est impliquée dans 2,4% des effets indésirables iatrogènes (1). En cas de saignement intracrânien, l'usage au préalable de clopidogrel est associé à une augmentation de la morbidité, incluant la neurochirurgie, du pourcentage de saignement et du nombre de transfusions (27). La mortalité chez les patients sous antiagrégants plaquettaires a été largement évaluée. Si plusieurs études démontrent que la mortalité n'est pas modifiée (27,28), d'autres montrent qu'elle est augmentée en cas de traumatisme crânien, que ce soit pour l'aspirine ou le clopidogrel (29–31), la mortalité étant associée au faible score de Glasgow et la sévérité radiologique des lésions.

Concernant la prise en charge des hémorragies graves, une recommandation française a été publiée par un groupe de travail réunissant des experts de la SFAR, du GEHT, de la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) (32). Il est de nouveau recommandé l'administration sans délai de CCP, que ce soit pour une hémorragie grave survenant chez un patient sous AVK ou sous AOD. Par ailleurs, la place de l'acide tranexamique est confortée à la dose de 1g en IV lente dans les 3 heures après le début du choc hémorragique, suivi d'1g perfusé sur 8 heures (33,34). La place de la transfusion, que ce soit de Concentré de Globules Rouges (CGR), de Plasma Frais Congelé (PFC) ou de plaquettes est également précisée, tout comme le ratio entre les CGR et les PFC, qui doit être entre 1:1 et 1:2. Pour les plaquettes, la recommandation précise le seuil transfusionnel à 50 G/l, voire 100 G/l en cas de traumatisme crânien grave. Les experts préconisent également la transfusion de plaquettes chez les patients traités par antiagrégants

plaquettaires, bien que cette transfusion n'ait pas fait la preuve de son efficacité sur la mortalité (35,36). Les recommandations concernant les seuils transfusionnels ont également récemment été remises à jour (37–39). Le seuil transfusionnel de CGR a été revu, il est maintenant de :

- 7 g/dl chez les personnes sans antécédents particuliers
- 10 g/dl chez les personnes atteintes d'insuffisance coronarienne aigüe ou d'insuffisance cardiaque décompensée.

A ce jour, aucune étude observationnelle n'a fait état de la prévalence des accidents hémorragiques suspects d'être liés à la iatrogénie des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires dans notre centre hospitalier. C'est pourquoi la présente étude a été réalisée en qualité d'étude observationnelle prospective monocentrique dans un service d'urgence.

L'objectif principal de l'étude est de décrire l'épidémiologie des accidents hémorragiques suspects d'être liés aux anticoagulants ou aux antiagrégants plaquettaires pris en charge en médecine d'urgence, en phase pré-hospitalière et intra-hospitalière initiale.

Les objectifs secondaires sont la description des caractéristiques sociodémographiques des patients présentant un accident hémorragique, la fréquence et la gravité de ces accidents, les outils diagnostiques utilisés en médecine d'urgence, la prise en charge thérapeutique et l'adéquation de cette prise en charge aux recommandations en vigueur.

MATERIEL ET METHODES

1. Schéma de l'étude

L'étude RAMSES-A2 (**R**ecueil des **A**ccidents hémorragiques en **M**édecine d'urgence **S**uspects d'être liés aux **E**ffets **S**econdaires des **A**nticoagulants et **A**ntiagrégants) a été menée à partir du 1^{er} juillet 2015 jusqu'au 1^{er} mai 2016 dans le Centre Régional Universitaire des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire François Mitterrand de Dijon. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective monocentrique. Une non-opposition orale était recueillie auprès du patient, à qui était donnée une lettre d'information. En cas d'incapacité du patient à donner son consentement oral, celui-ci était demandé aux proches. L'acceptation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été reçue le 28 août 2015 et porte le numéro de déclaration 1884191v0.

2. Population de l'étude

a. Critères d'inclusion

Les patients de plus de 18 ans sous anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires se présentant au CRUU pour une suspicion d'hémorragie ont été inclus. Ils devaient présenter une hémorragie mineure ou majeure, menaçant ou non le pronostic vital. L'hémorragie était constatée ou suspectée par un médecin, qu'il soit médecin généraliste traitant, médecin généraliste libéral appelé en urgence ou faisant partie d'une association libérale (SOS médecin, SOS 21), médecin régulateur du 15 ou du 15 bis, médecin spécialiste libéral ou hospitalier, urgentiste ou autre médecin spécialiste de garde aux urgences du CRUU. Le patient devait avoir été pris charge en Médecine d'Urgence (MU), que ce soit au Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) ou aux urgences, par un urgentiste ou par un confrère de garde au Service d'Accueil des Urgences.

b. Critères de non – inclusion

Les patients âgés de moins de 18 ans, ou les patients présentant une hémorragie sans traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, ou consultant pour une anémie sans hémorragie suspectée ont été exclus. Les patients sortis contre avis médical ainsi que les patients refusant de participer à l'étude n'ont pas été inclus.

3. Recueil de données

Le recrutement a été effectué aux urgences par le remplissage d'une feuille de recueil spécifique (annexe 3). Celle-ci était transmise par l'Infirmière d'Orientation et d'Accueil (IOA) si le motif hémorragique était clairement défini. Cette fiche de renseignement était ensuite complétée par le personnel médical présent aux urgences, que ce soit un étudiant en médecine, un interne en médecine ou un sénior. Une aide ponctuelle des étudiants en pharmacie en stage à l'Unité d'Observation de Courte Durée a été reçue pour compléter les dossiers.

L'exhaustivité du recrutement a été assurée par une requête hebdomadaire sur le logiciel des Urgences (Résurgences[®]) en utilisant les codes diagnostiques recensant les hémorragies de toute origine, les codes incluant la notion d'utilisation d'anticoagulant ou d'antiagrégant au long cours, ou encore les codes évoquant l'effet adverse ou l'effet iatrogène d'un médicament, résumés en annexe 4.

Les données ont donc été extraites de manière prospective avec la feuille de recueil puis de manière rétrospective à partir des dossiers sélectionnés à partir de la requête Résurgences[®]. Les données ont été complétées par l'analyse des comptes rendus médicaux ainsi que des comptes rendus d'imagerie et de biologie disponibles via le logiciel DxCare[®]. A partir de ces données, une base de données a été réalisée et a été secondairement anonymisée, avec un accès limité aux seuls investigateurs de l'étude, en accord avec la CNIL.

Parmi les caractéristiques des patients, les données suivantes ont été recueillies :

a. Données démographiques et caractéristiques de la population

- Date de venue
- Nom
- Prénom
- Sexe
- Date de naissance
- Age
- Poids
- Taille
- Nom du Médecin Traitant (pour contact afin de déterminer le devenir à 6 mois)
- Antécédents, notamment
 - o Insuffisance rénale
 - o Démence étiquetée – troubles cognitifs

- Insuffisance hépatique
- Cirrhose hépatique
- Ethylisme chronique
- Antécédent de lésion à risque de saignement majeur
 - Ulcère gastro duodéal
 - Varices œsophagiennes
 - Hémorragie digestive basse
 - Hémorragie intracrânienne
 - Epistaxis
 - Hématurie
 - Cancer évolutif
- Allergies

b. Caractéristiques du passage aux urgences

- Modalités de venue du patient
 - Venu par lui-même
 - Régulation – centre 15
 - Médecin traitant
 - Médecin généraliste membre d’une association libérale (SOS médecins ; SOS 21)
 - Service intra hospitalier
 - Autre Centre Hospitalier
 - Autre profession médicale
- Moyen de transport utilisé
 - Voiture personnelle
 - Ambulance privée, régulée ou non par le CRRA
 - Ambulance du SDIS
 - Ambulance ou moyen SMUR primaire ou secondaire

c. Caractéristiques du traitement anticoagulant ou antiagrégant pris par le patient

- Type de traitement
- Posologie
- Indication du traitement et le respect de celle-ci selon les recommandations en vigueur
- Date d'instauration du traitement
- Heure supposée de dernière prise
-

d. Paramètres enregistrés lors du passage aux urgences

- Localisation du saignement
- Pression artérielle (systolique, diastolique et moyenne), fréquence cardiaque, Saturation pulsée en Oxygène, score de Glasgow
- Signes d'hypo-perfusion (marbrures, temps de recoloration cutanée supérieur à 3 secondes, froideurs des extrémités, ...)
- Valeur de l'Hémoglobine (Hb) capillaire obtenue par Hemocue®
- Biologie réalisée, avec ou sans groupage sanguin et avec ou sans recherche d'anticorps irréguliers
- Biologie plasmatique
 - o Hémoglobine (g/dl)
 - o Plaquettes (/mm³)
 - o TP (%) et INR
 - o TCA (s) et ratio TCA
 - o Activité anti Xa (UI/ml)
 - o Créatinine (μmol/l)
 - o Clairance rénale (ml/min) CKD-EPI
 - o ASAT et ALAT (UI/l)
 - o Dosage Rivaroxaban (ng/ml) ; Apixaban (ng/ml) ; Dabigatran (ng/ml)
- Réalisation d'une imagerie
 - o Tomodensitométrie
 - o Echographie
- Localisation de l'hémorragie à l'imagerie
 - o Localisation exacte
 - o Intracrânienne, intra abdominale, intra thoracique
- Geste hémostatique réalisé :
 - o En cas d'hématurie

- Sondage urinaire double courant
 - Lavage vésical
 - En cas d'hématémèse
 - Prise en charge endoscopique
 - Ligature par voie endoscopique, aux urgences ou au bloc opératoire
 - Sonde de Blackmore
 - En cas d'épistaxis
 - Mouchage
 - Glaçage
 - Compression bidigitale
 - Tamponnement antérieur
 - Méchage narine hémorragique
 - Méchage des deux narines
 - Tamponnement postérieur
 - Sonde double ballonnet
 - En cas d'hémoptysie
 - Fibroscopie bronchique avec geste aux urgences ou au bloc opératoire
 - En cas de saignement cutané
 - Suture
 - Agrafes
 - Colle dermique
- Administration d'un antagoniste – traitement pro-coagulant et dose administrée pour chaque molécule
 - Vitamine K
 - CCP
 - FEIBA
 - Sulfate de protamine
 - Acide tranexamique (Exacyl®)
 - Idarucizumab (Praxbind®)
- Durée avant l'administration d'un éventuel antagoniste
- Si nécessité de transfusion de produits sanguins labiles
 - Type de produit transfusé et dose
 - Dosage de l'Hb après transfusion (1^{ère} valeur après transfusion)
- Si avis et/ou conduite à tenir demandé au biologiste du laboratoire d'hémostase
- Si hospitalisation

- Type de service
 - Réanimation
 - Soins intensifs
 - Bloc d'urgence
 - Radiologie interventionnelle
 - Chirurgie
 - Médecine
- Durée d'hospitalisation
- Transfusion durant hospitalisation
- Décès lors de l'hospitalisation
- Gestion du traitement anticoagulant
- Orientation à la sortie
- Devenir à 3 mois et réadmissions

L'analyse statistique a été réalisée par le test exact de Fischer (ou approché du Chi-2) et la différence entre chaque groupe a été considérée comme significative pour $p < 0,05$.

RESULTATS

1. Descriptif de la population

Sur les 736 patients de l'étude, 51,2% sont des hommes, soit un sex-ratio de 1,05. La répartition selon les tranches d'âge (figure 1) montre que plus de 80% des patients inclus dans l'étude ont plus de 70 ans. En effet, 42,4% des patients sont âgés de 71 à 85 ans et 39,9% ont plus de 85 ans. Les patients plus jeunes (moins de 70 ans) représentent 17,7% des patients (2,6% ont entre 40 et 55 ans, et 15,1% entre 56 et 70 ans). L'âge médian est de 83 ans.

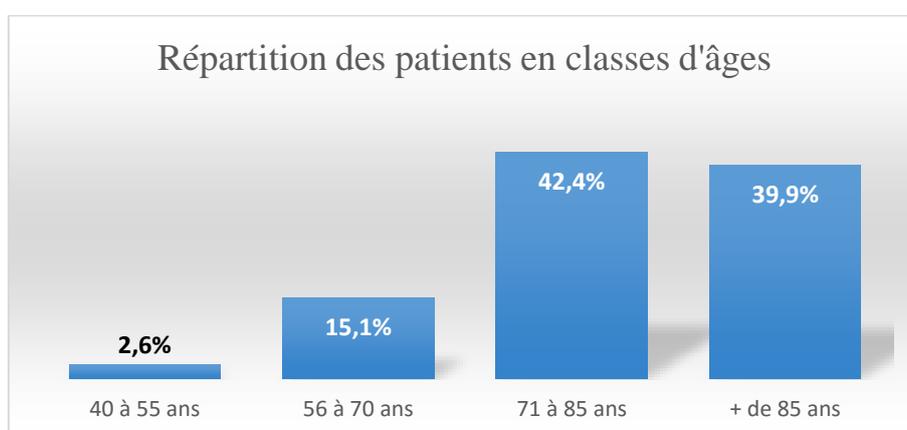


Figure 1 : Répartition des patients selon la classe d'âge (n=736)

2. Données pré-hospitalières

Parmi la population de l'étude, 105 (13,7%) sont venus d'eux-mêmes aux urgences, alors que 76 (9,9%) ont été adressés par leur médecin traitant et 42 (5,5%) l'ont été par un médecin généraliste libéral membre d'une association (SOS 21 ou SOS médecins). En outre, 495 patients (64,4%) ont été adressés aux urgences par le centre de réception et de régulation des appels (CRRA). Seuls 2% des patients ont bénéficié d'un transfert médicalisé inter-hospitalier via le SMUR (SMUR secondaire) et 1 transfert a été réalisé sans que la régulation ne soit informée. Un transfert inter-hospitalier non médicalisé a été décidé pour 19 patients (2,5%) après régulation. Huit transferts non médicalisés et non régulés (1%) ont été réalisés. Enfin, 5 patients (0,7%) ont été adressés aux urgences par un service intra-hospitalier du CHU de Dijon et 4 patients ont été adressés par d'autres professions médicales (spécialiste libéral) ou paramédicales (dentiste).

Parmi les 45 patients (6,1%) pris en charge par le SMUR, 15 (soit 33,3%) l'ont été dans le cadre d'un transfert médicalisé (SMUR secondaire) alors que 30 patients (66,7%) l'ont été lors d'une

intervention à domicile ou sur la voie publique (SMUR primaire). La répartition des différents moyens de transports engagés est montrée dans la figure 2.

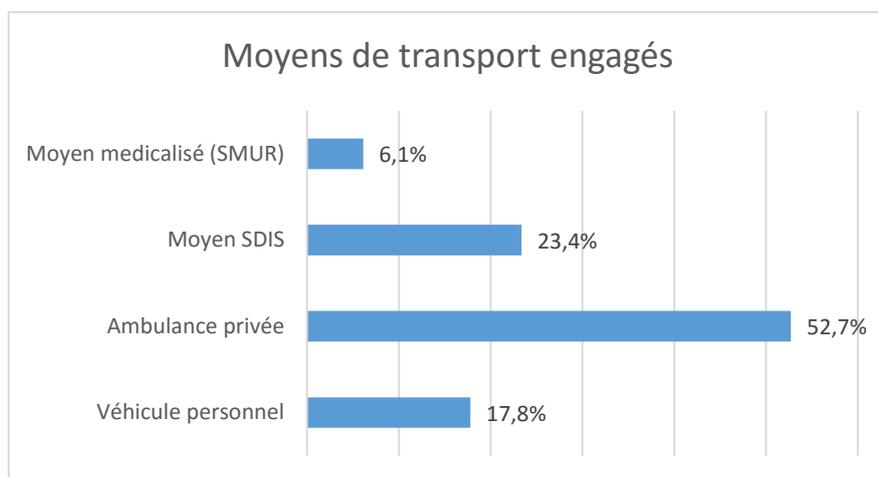


Figure 2: Répartition des moyens de transports engagés après appel au CRRA (n=736)

En outre, 388 patients (52,7%) ont été transportés aux urgences par des ambulances privées dont les 4/5 (83,2%) ont été régulés. Concernant les autres moyens de transports, 131 patients (17,8%) sont venus avec un véhicule privé, 172 patients (23,4%) ont été transportés par une ambulance du SDIS.

La prise en charge est considérée comme immédiate si elle a débutée en phase pré-hospitalière par le SMUR ou si le patient est immédiatement installé dans un box de consultation aux urgences, notamment au déchoquage (SAUV). Après inscription administrative, la prise en charge aux urgences est considérée comme immédiate pour 157 patients (21,3%).

3. Motif d'admission

De nombreux motifs d'admission codés par l'IOA en phase d'accueil sont retrouvés. Cependant on note parmi les plus fréquents les motifs « chute » et « traumatisme crânien » chez 297 patients (40,4%) et un motif ORL (épistaxis, gingivorragie, otorragie, ...) chez 186 patients (25,3%). Un motif cutané (plaie, hématome) est retrouvé pour 53 patients (7,2%), un motif digestif (douleur abdominale, hématurie, diarrhée, méléna, rectorragie) chez 62 patients (8,4%) et un motif urologique (hématurie, rétention aiguë d'urine, sonde à demeure arrachée) chez 59 patients (8,0%). Un motif neurologique (anisocorie, faiblesse d'un membre, coma, suspicion d'AVC,...) est quant à lui retrouvé pour 30 patients (4,1%).

4. Caractéristiques des patients

Parmi les 730 patients pour lesquels l'information est disponible, 3,6% des patients présentent des antécédents allergiques. D'autre part, l'étude met en évidence que 53 patients (7,2%) ont un antécédent d'insuffisance rénale chronique. 1,4 % ont un antécédent de cirrhose hépatique, et 7,2% un cancer évolutif connu. L'éthylisme chronique est déclaré chez 4,1% des patients, tandis que la démence ou les troubles cognitifs avérés sont retrouvés chez 10,5% des malades.

Certains patients se sont présentés aux urgences pour une hémorragie probablement d'origine iatrogène, alors qu'ils ont un antécédent de lésion hémorragique. Ainsi, 8 patients (1,1%) ont un antécédent d'ulcère gastro duodénal, 1 (0,1%) de varice œsophagienne et 15 (2,0%) d'hémorragie digestive basse. Enfin un antécédent d'hémorragie intracrânienne, d'épistaxis, ou d'hématurie est retrouvé chez respectivement 2,6%, 6,7% et 2,3% des malades.

5. Anti-thrombotiques présents dans le traitement des patients

La répartition des différents anti-thrombotiques appartenant au traitement habituel des patients est rapportée dans la figure 3.

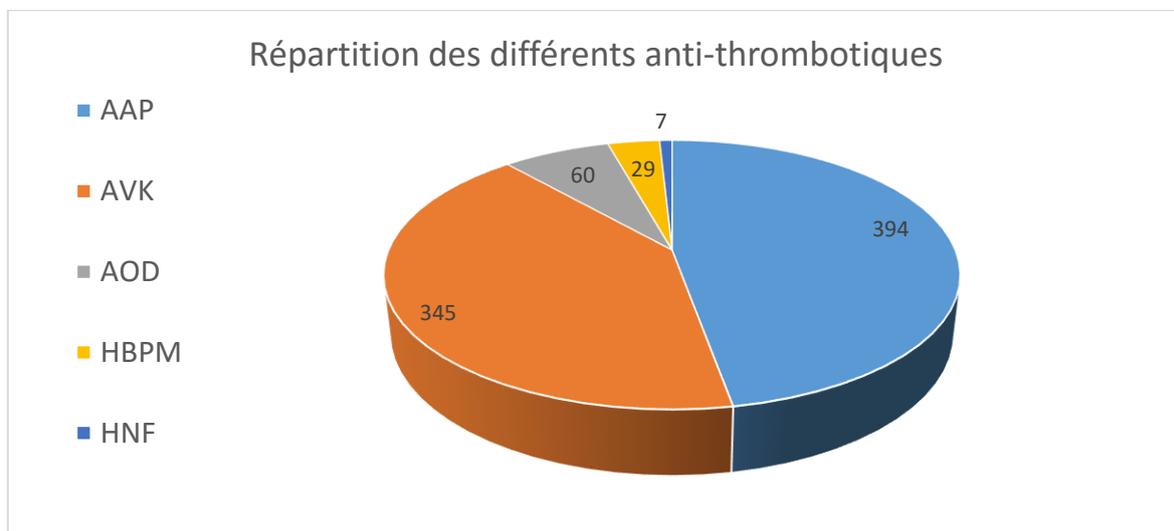


Figure 3: Implication potentielle de chaque classe d'anti-thrombotiques dans les accidents hémorragiques colligés (n = 736)

Un traitement par AVK est retrouvé pour 46,7% des patients de l'étude, répartis entre warfarine (19%), fluindione (24,9%) et acénocoumarol (0,5%). La notion d'AVK est mentionnée sans que la

molécule soit précisée pour 2,4% des patients. Parmi les 60 patients sous AOD (8.2%), 32 (4,3%) sont sous rivaroxaban, 21 (2,9%) sous apixaban et 7 (1%) sous dabigatran.

Parmi les 29 patients (3,9%) sous héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'indication est curative pour 21 d'entre eux, préventive pour 6 autres et non renseignée pour 2 patients. Les molécules incriminées dans les accidents hémorragiques sont l'énoxaparine et la tinzaparine pour respectivement 13 et 11 patients. L'héparine non fractionnée (HNF) est présente dans 7 dossiers suspectés d'accidents hémorragiques (1%), dont 5 où l'anticoagulation sous cutanée est curative.

Concernant les AAP, 394 dossiers (53,5%) mentionnent un tel traitement, avec en chef de file l'aspirine (44,3%), puis le clopidogrel (11,5%) et enfin le ticagrelor (0,4%). L'aspirine est le seul AAP en cause dans 306 cas, tandis que le clopidogrel est le seul dans 67 dossiers (9,1%). L'association aspirine – clopidogrel est retrouvée pour 18 malades (2,4%), alors que l'association aspirine – ticagrelor est retrouvée pour 2 patients (0,3%).

L'association de 2 anti-thrombotiques, appartenant au traitement habituel des patients de l'étude est rapportée dans la figure 4.

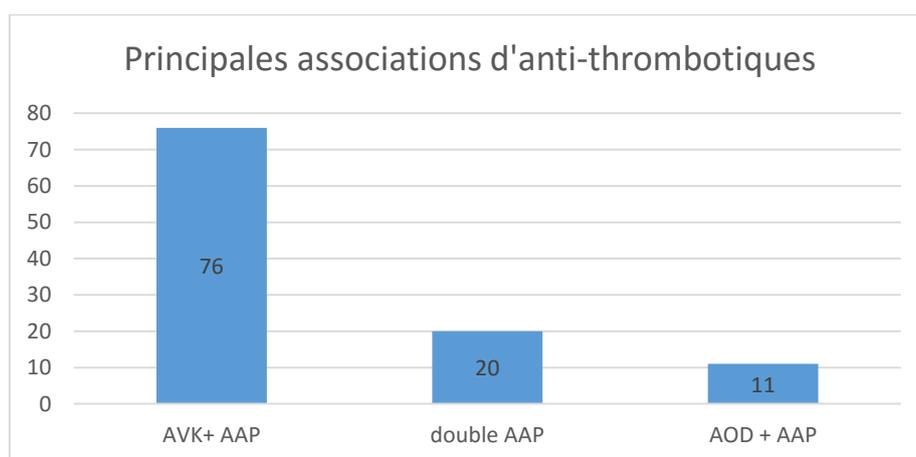


Figure 4: Principales associations anticoagulants-antiagrégants rencontrées (n = 107)

L'association entre les AVK et les AAP est notifiée pour 76 patients (10,3%). L'association d'un AVK et d'une double antiagrégation est relevée dans 3 dossiers (0,4%). Un AOD est également associé à un AAP dans 11 cas (1,5%).

On note également qu'une HBPM est associée avec un AVK pour 7 patients (1%) et à un AVK et un AAP dans 3 dossiers (0,4%). Seul 1 patient est sous HBPM et AOD. Quant à l'HNF, elle est associée dans 1 dossier avec un AAP et dans un dossier (dans un contexte d'angioplastie) avec une 2 AAP. L'HNF est associée dans 1 dossier avec un AVK, et à un AVK et un AAP dans 2 dossiers.

6. Indication du traitement anti-thrombotique

L'indication du traitement anticoagulant ou antiagrégant est renseignée dans 641 dossiers (87,1%). Pour les autres 95 dossiers restant, cette information reste indisponible dans le dossier Résurgence® ou dans le dossier DxCare®. La répartition des indications de traitement anti-thrombotique des patients de l'étude est résumée dans la figure 5.

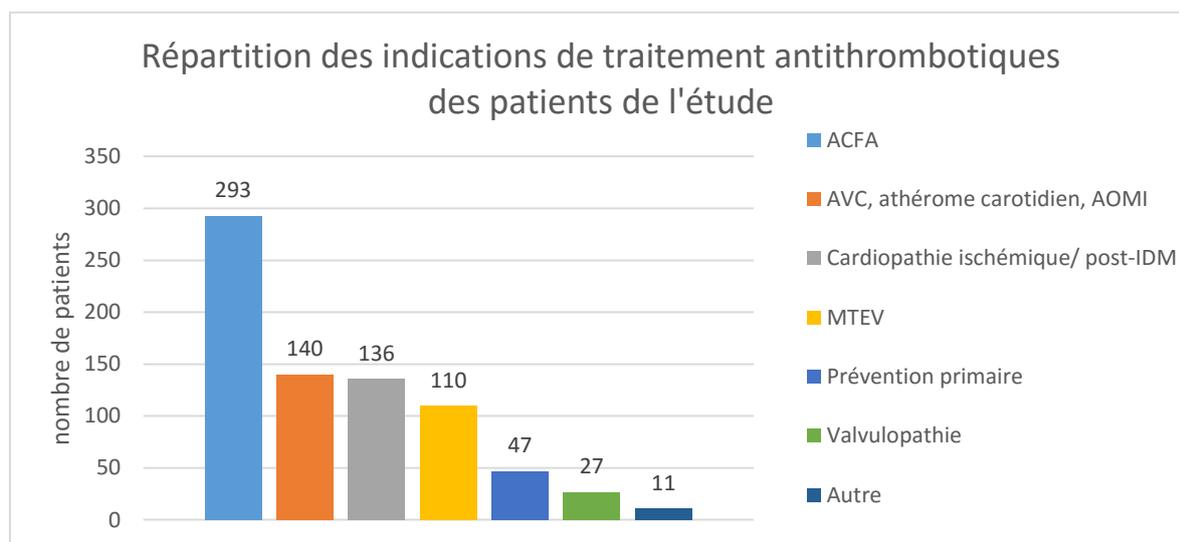


Figure 5: Classification des indications des traitements anti-thrombotiques des patients (n=641)

Ainsi, 293 patients (39,8%) ont une indication de traitement secondaire à une fibrillation auriculaire, 140 (19%) la prévention d'autres accidents emboligènes (AVC, athérome carotidien, AOMI), 136 (18,5%) une cardiopathie ischémique et 110 (14,9%) une maladie thromboembolique veineuse. Parmi les patients traités pour une MTEV, 90 (81,8%) sont traités de manière curative. Enfin, 47 patients (6,4%) ont un traitement instauré en prévention primaire, 27 (3,7%) pour une valvulopathie, 11 (1,5%) pour une autre indication. Certains patients présentent plusieurs indications.

Après analyse détaillée, l'indication du traitement anti-thrombotique est respectée pour 74,6% des patients. Parmi les 187 patients pour lesquels l'indication ne semble pas respectée à posteriori, 56 patients (29,9%) semblent ne présenter aucune indication de traitement, 45 (24,1%) présentent une contre-indication relative (insuffisance rénale modérée, cirrhose, risque de chute important, ...) et 4 (2,1%) une contre-indication absolue (insuffisance rénale terminale, insuffisance hépatique). En outre, 26 patients (4,7%) semblent bénéficier d'un traitement dont l'indication initiale est respectée, mais avec une problématique de durée de traitement excessive.

La fréquence du "sexe masculin" n'est pas statistiquement différente selon que l'indication de prescription d'anti-thrombotique est respectée ou non (52,1% vs 48,7%, $p=0,4175$) sous-tendant que le respect des indications de prescriptions d'anti-thrombotique n'est pas influencée par le sexe des patients. L'heure supposée de dernière prise est connue pour 80,4% des patients et remonte à moins de 12 heures dans 53,7% des cas.

7. Localisation de l'hémorragie

Environ 94,2% des patients présentent un saignement extériorisé [figure 6]. Les patients n'ayant pas de saignement extériorisé présentent une hémorragie intracrânienne, ou un hématome de paroi.

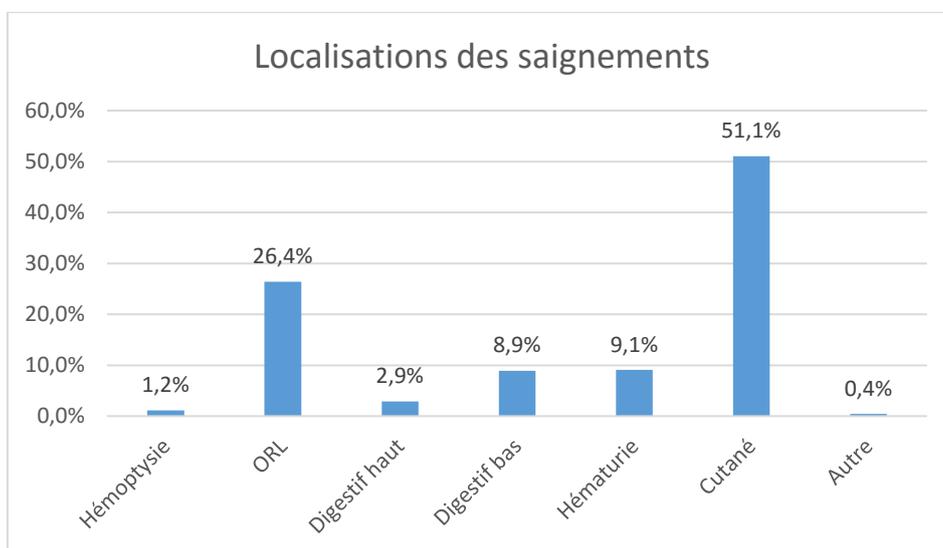


Figure 6: Principales localisations du saignement extériorisé sur la population de l'étude toutes molécules confondues (n=693)

La localisation du saignement extériorisé est principalement cutanée (51,1%) que ce soit d'origine traumatique (chute, accident domestique, accident de la voie publique, ...) ou spontanée (hématome). D'autre part 26,4% présentent un saignement ORL (principalement des épistaxis), 9,1% une hématurie, 8,9% un saignement digestif bas (méléna ou rectorragie), 2,9% un saignement digestif haut (hématémèse). Enfin, 1,2% des patients ont été pris en charge pour une hémoptysie.

La répartition des localisations des saignements extériorisés et internes pour chaque classe médicamenteuse est rapportée à la figure 7.

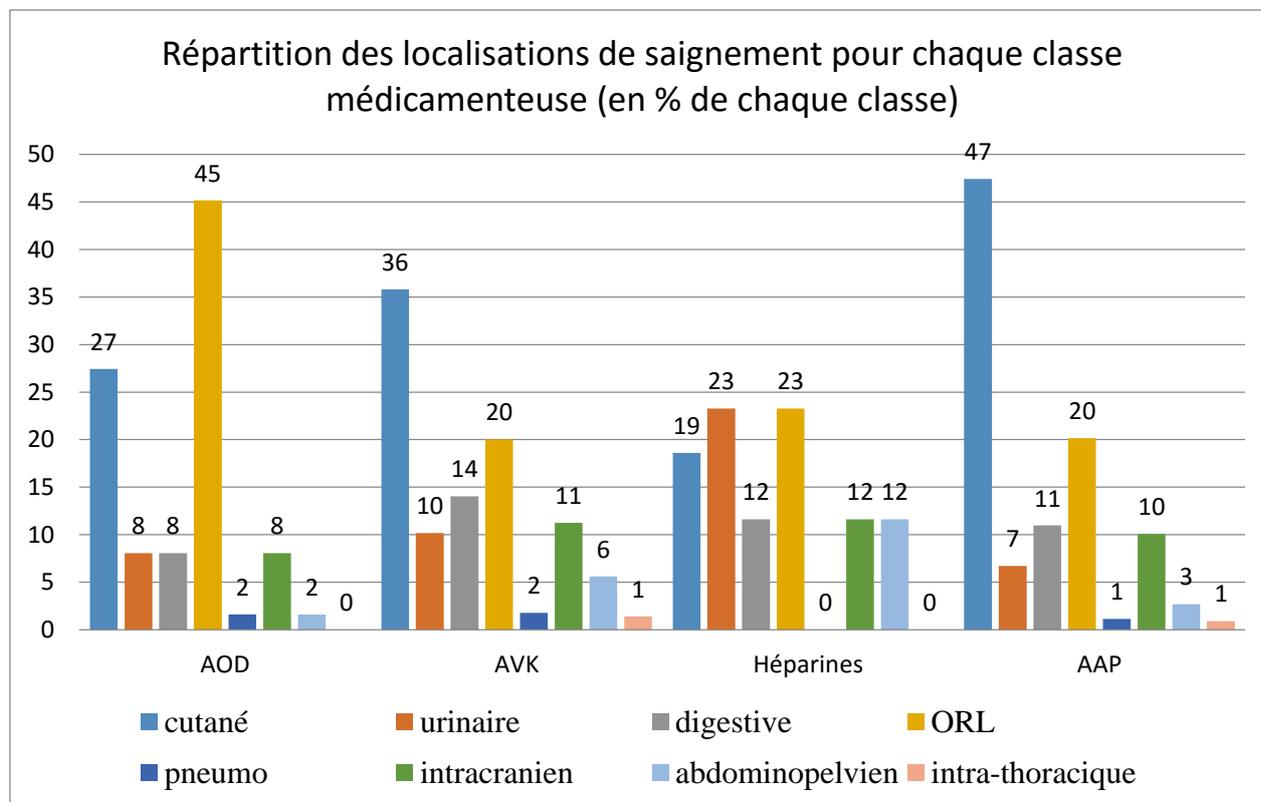


Figure 7 : Répartition des localisations des saignements pour chaque classe d'anti-thrombotique entre les saignements extériorisés et internes (crânien, abdominopelvien, intra-thoracique) en % de chaque classe.

Parmi les AOD, la localisation principale du saignement est ORL. Pour les AVK et les AAP, la localisation principale est cutanée, et pour les héparines, elle se répartit à proportion égale entre les saignements urinaires et ORL. La visualisation à l'imagerie d'un saignement intracrânien semble moins représentée dans le groupe des AOD. La présence d'un saignement digestif est moins fréquente dans le groupe des AOD par rapport aux autres. Aucune analyse comparative statistique n'a été réalisée dans ce travail préliminaire mais est envisagée dans la suite du travail.

8. Etat clinique initial

a. Etat hémodynamique au début de la prise en charge

Seulement 19 patients (2,6%) présentent des signes cliniques d'hypoperfusion (cyanose, pâleur, extrémités froides, temps de recoloration cutanée supérieur à 3s, ...) En ce qui concerne l'hémodynamique, la tension artérielle systolique est inférieure à 90 mmHg pour 13 patients (1,8%) et inférieure ou égale à 110 mmHg pour 11,7% des patients. En outre, 24 patients (3,3%) présentent une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg. Environ 26% des patients présentent une tachycardie supérieure à 90 bpm et 15% une SpO₂ inférieure à 94%. Parmi ces derniers, 13,8% avaient un apport en oxygène, que ce soit via un dispositif non invasif (lunettes, masque moyenne ou haute concentration, ventilation non invasive) ou invasif (ventilation mécanique secondaire à une intubation oro-trachéale). Enfin, parmi les 109 patients avec une SpO₂ inférieure à 94%, 86,2% n'ont pas reçu d'oxygène en pré-hospitalier. Sur les 618 malades avec une SpO₂ supérieure ou égale à 94%, 4,2% ont bénéficié d'une oxygénothérapie.

b. Etat neurologique au début de la prise en charge en MU

Un score de Glasgow (GCS) inférieur à 9 est retrouvé pour 1,6% des patients, un score entre 9 et 12 pour 1,2%, un score de 13 ou 14 pour 6,4%, et un score de 15 pour 90,7% des patients.

c. Gravité clinique et respect de l'indication

La gravité hémodynamique appréciée par la PAm < 65 mmHg ou par la présence de signes d'hypoperfusion périphériques n'est pas statistiquement différente selon que l'indication de prescription d'anti-thrombotique est respectée ou non (3,7% vs 2,2%, p=0,315 dans le cas d'une PAm < 65 mmHg et 3,1% vs 1,1%, p=0,651 dans le cas de la présence de signes d'hypoperfusion), c'est-à-dire qu'un patient dont la prescription d'anti-thrombotique n'est pas justifiée ne présente pas d'hémorragie plus grave (sur le plan hémodynamique) que les patients pour laquelle elle est justifiée.

La gravité neurologique appréciée par le GCS < 15 n'est pas statistiquement différente selon que l'indication de prescription d'anti-thrombotique est respectée ou non (9,7% vs 8,6%, p=0,651).

9. Données biologiques

Une hémoglobine capillaire mesurée par Hemocue® est réalisée à l'arrivée pour 282 patients. Parmi eux, l'Hb capillaire moyenne sur 3 mesures est \leq à 7 g/dl, entre 7 et 10 g/dl exclus, et \geq à 10 g/d pour 9,2%, 18,1% et 72,7% des patients respectivement. L'Hb capillaire est complétée par une mesure de l'Hb sanguine (n=596 patients). Comme montré dans la figure 7, l'hémoglobine sanguine est \leq à 7 g/dl, entre 7 et 10 g/dl et \geq à 10 g/dl pour respectivement 5,4%, 12,9% et 81,7% des patients.

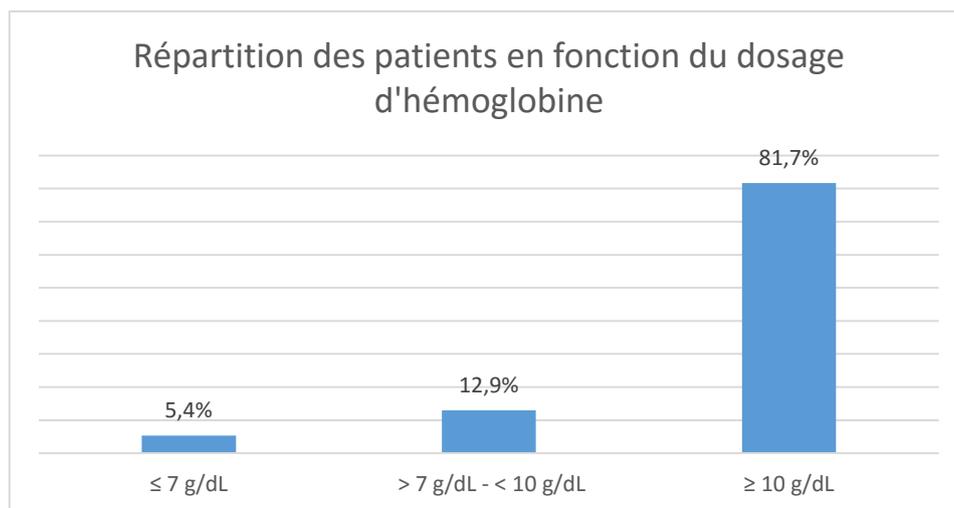


Figure 8: Répartition des patients en fonction des dosages d'hémoglobine selon les seuils transfusionnels recommandés (n=596)

Un examen biologique sanguin est réalisé pour 82,6 % des patients. Un groupage sanguin et une recherche d'anticorps irréguliers est effectuée chez 22,9 % des patients. Parmi les autres examens biologiques, une numération plaquettaire a été réalisée chez 594 patients. Seulement 1% des patients ont une numération plaquettaire inférieure à 50 000/mm³. D'autre part, 343 INR ont été réalisés et 29,4% se révèlent en zone infrathérapeutique ($<$ à 2), 42% se situent entre 2 et 3, et 28,6 % sont supérieurs à 3.

10. Imagerie

Une imagerie est réalisée au CRUU pour 54,6% des patients, représentant 444 examens au total. Certains patients ont par ailleurs bénéficié de plusieurs types d'imagerie. Parmi celles-ci, on distingue 351 tomodensitométries crâniennes (79,1%), 40 scanners abdominaux (9%), 16 scanners thoraciques (3,6 %) et 16 scanners pelviens (3,6 %) 9 échographies abdominales (2%), 4 échographies rénales

(0,9%) et 1 échographie pulmonaire (0,2 %). Sept autres imageries (1,6 %) ont été réalisées notamment des échographies de parties molles ou une imagerie par résonance magnétique.

Un saignement a été visualisé pour 109 imageries soit environ 1/4 des examens réalisés (24,5%). La localisation des saignements visualisés est résumée dans la figure 8.

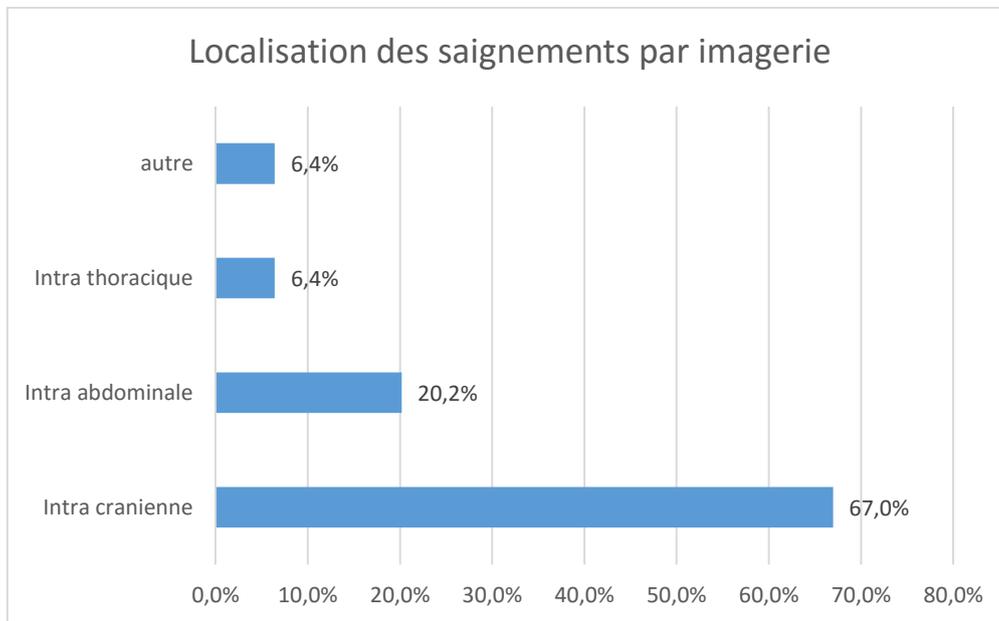


Figure 9: Localisation des saignements visualisés par les examens d'imagerie pratiqués en MU (n=444)

Parmi les 109 imageries « positives », attestant d'une imagerie, la localisation du saignement est intracrânienne (67%) majoritairement, intra-abdominale (20,2%) intra-thoracique (6,4%), et autre (principalement cutané et musculaire) dans 6,4% des cas. Ainsi une hémorragie a été visualisée sur 20,8% des 351 scanners cérébraux réalisés. Une hémorragie est visible pour 31,9% des 69 imageries abdomino-pelviennes (scanner, échographie abdominale et échographie rénale) et dans 41,2% des 17 imageries thoraciques (scanner thoracique et échographie pulmonaire).

11. Prise en charge thérapeutique

a. *Geste hémostatique*

La répartition des gestes hémostatiques réalisés en MU est rapportée dans la figure 9.

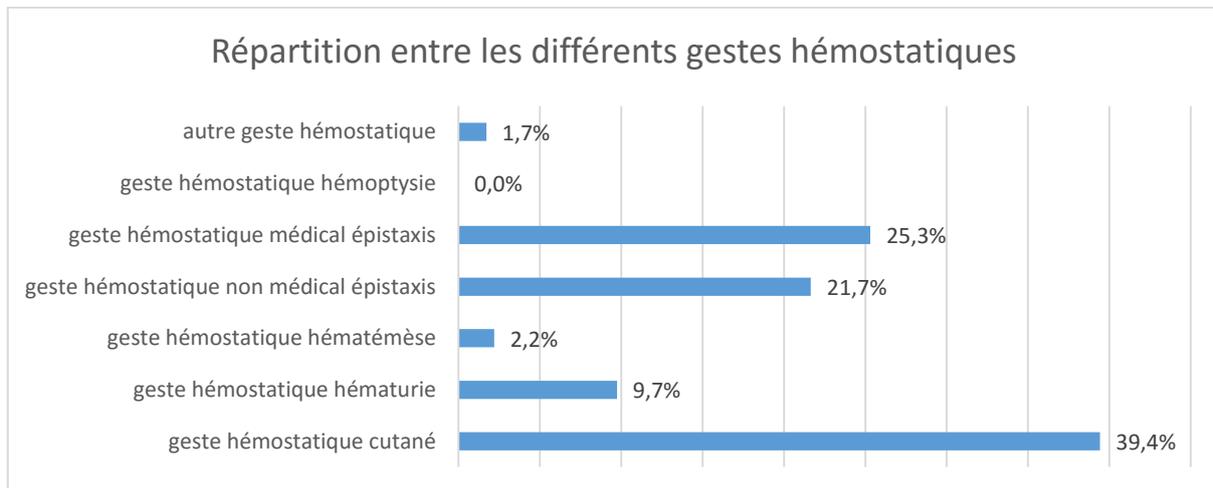


Figure 10: Répartition des gestes hémostatiques réalisés en médecine d'urgence dans la population étudiée (n=411)

La réalisation d'au moins un geste hémostatique aux urgences est retrouvée chez 340 patients (46,3%) dont 39,4% un geste hémostatique cutané (suture, pose d'agrafe, application de colle biologique). Sur l'ensemble des gestes réalisés aux urgences, 40 sont réalisés (9,7%) chez les patients se présentant pour hématurie (sondage urinaire double-courant et/ou un lavage vésical). Ainsi, sur les 63 hématuries, environ 63% ont bénéficié de ces gestes.

Concernant la prise en charge des 20 hémorragies digestives hautes, 45% ont bénéficié d'un geste hémostatique rapide (fibroscopie aux urgences ou au bloc opératoire d'urgence), ce qui représente 9 gestes (soit 2,2% du total des gestes réalisés).

Concernant la prise en charge d'une hémorragie d'origine ORL, 138 patients sur les 183 présentant une épistaxis ont bénéficié d'un geste hémostatique, soit 63,5% des patients. Ainsi sur l'ensemble des 411 gestes hémostatiques réalisés aux urgences, les gestes non médicaux (mouchage, glaçage, compression bidigitale, tamponnement antérieur) et les gestes médicaux (Méchage unilatéral ou bilatéral par Mérocel®, sonde double ballonnet) représentent respectivement 21,7% et 25,3% des gestes.

Aucun geste hémostatique n'a été réalisé pour les 8 hémoptysies prises en charge dans le service.

b. Administration d'un traitement à visée antihémorragique

Un traitement antagoniste ou pro-coagulant, parmi la vitamine K, le CCP, le FEIBA, l'acide tranexamique, ou encore l'idarucizumab a été administré chez 108 patients de l'étude (14,7%) ; dont 83 (76,9%) de la vitamine K et 65 (60,1%) du CCP ou du FEIBA. Après analyse fine des dossiers des patients ayant reçu un antagoniste, la dose moyenne administrée est de $8,25 \pm 3,33$ mg [IC : 1 – 20], et $24,6 \pm 7,36$ UI/l [IC : 20 – 50] pour la vitamine K et le CCP respectivement.

L'antagonisation a été effectuée en accord avec les recommandations HAS et les recommandations d'experts pour 59 dossiers (54,6%). Quant à la neutralisation des AOD, elle a été réalisée pour 7 patients, et en accord avec les recommandations pour 6 d'entre eux. Une patiente a bénéficié de l'antidote spécifique du dabigatran (idarucizumab).

L'administration d'un pro-thrombotique est considérée comme retardée dans 106 cas (98,1%). En ce qui concerne la durée avant administration depuis leur arrivée aux urgences, 16 patients (15,1%) ont bénéficié d'une administration entre 20 et 60 minutes, 15 patients (14,2%) entre 1 et 2h, 75 patients (70,8%) plus de 2h après leur arrivée aux urgences. Néanmoins, après analyse statistique, le taux d'hospitalisation n'est pas statistiquement différent selon que l'administration de thérapeutiques pro-thrombotiques est retardée (\geq à 2h) ou précoce ($<$ 2h) (92% vs 78,8%, $p=0,056$). La mortalité n'est statistiquement pas différente quand l'administration d'un pro-thrombotique est plus précoce ($<$ 2h) que quand elle ne l'est pas (22% vs 8%, $p=0,062$).

La transfusion de produits sanguins labiles concerne 57 patients (7,7%) Parmi eux, 55 (96,5%) ont reçu un ou plusieurs CGR, 11 (19,3%) un ou plusieurs PFC, et 7 (12,3%) des CPA. Le nombre moyen de CGR reçus est de $2,6 \pm 0,93$ poches [IC : 1 – 6]. L'indication d'administration des PSL est considérée comme adaptée selon les recommandations pour 82,5% des patients transfusés.

12. Devenir post urgences

Sur 736 patients de l'étude, 345 (46,8%) ont été hospitalisés. Parmi eux, 11 patients (3,2%) l'ont été en réanimation, 34 (9,9%) en soins intensifs, 8 (2,3%) transférés directement au bloc opératoire d'urgence, 2 (0,6%) en radiologie interventionnelle, 106 (30,7%) en chirurgie, et 184 (53,3%) en secteur d'hospitalisation conventionnelle. La durée moyenne de séjour est de $7,25 \pm 9,91$ jours [IC : 1 – 98 j]. Durant l'hospitalisation, 25 patients (3,4%) vont décéder. La poursuite ou une nouvelle transfusion concerne 6,9% des patients hospitalisés.

La mortalité est de 3,4% sur l'ensemble de la population de l'étude et atteint 7,2% parmi les patients hospitalisés. L'analyse statistique montre que l'hospitalisation est statistiquement plus fréquente quand l'indication de prescription d'anti-thrombotique est respectée que quand elle ne l'est pas (51,2% vs 34,2%, $p=6 \times 10^{-5}$). La mortalité intra-hospitalière cependant n'est pas statistiquement différente selon que l'indication de prescription d'anti-thrombotique était respectée ou non (4,1% vs 1,6%, $p=0,115$).

DISCUSSION

1. Descriptif de la population

L'âge des patients inclus est relativement élevé, puisqu'environ 80% des patients ont plus de 70 ans. Cette donnée s'explique du fait de l'augmentation des comorbidités et de la prévalence des pathologies cardiovasculaires (40) chez les personnes âgées. L'âge médian dans notre étude est de 83 ans. Ce résultat est plus élevé comparativement aux données de la littérature, où les patients admis pour effet indésirable médicamenteux présentent un âge médian de 76 ans (1). L'étude de Desmettre et al. (23) retrouve un sex ratio de 1,15, alors que le nôtre est de 1,05, ce qui tend néanmoins à montrer que les hommes semblent légèrement plus touchés par les accidents iatrogènes. Ce ratio est également retrouvé dans d'autres études sur la iatrogénie (41,42).

L'incidence des accidents hémorragiques a été a de nombreuses fois étudiée, que ce soit pour les accidents secondaires aux AVK (25,43,44), aux AOD (45–47) ou aux antiagrégants plaquettaires (48), ainsi que l'association de plusieurs de ces molécules (49) mais les résultats sont difficilement comparables avec notre étude, du fait de designs d'études bien différents. En effet, l'étude de Hylek et al. (43) ne s'intéresse qu'aux accidents hémorragiques majeurs sous AVK dans la première année de traitement chez les personnes âgées, tandis que celle de Hansen et al. (49) n'évalue le risque hémorragique que chez les patients traités par une bi antiagrégation plaquettaire, alors que la présente étude s'intéresse à la prévalence des accidents hémorragiques suspects d'être liés à la iatrogénie des anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.

2. Prise en charge pré-hospitalière

En phase pré-hospitalière, 52,7% des patients inclus ont été transportés au Centre Régional Universitaire des Urgences par ambulance privée, pour la majorité des cas après régulation médicale. Ce moyen de transport dominant dans notre étude atteste du caractère non vital (ne nécessitant pas de prise en charge médicalisée par le SMUR) des patients après régulation, confirmé après analyse de l'état clinique initial des patients, puisque seulement 2,6% des patients présentent des signes d'hypoperfusion, 3,3% une hypotension initiale à l'arrivée aux urgences et 2,8% un score de Glasgow inférieur à 13. Le doute bénéficiant au patient et à condition d'avoir une équipe disponible, le médecin régulateur peut envoyer une équipe médicalisée en renfort après bilan des ambulances privées ou pompiers qui attesteraient de paramètres hémodynamiques plus péjoratifs (50,51). De ce fait, dans notre étude, la faible proportion de patients présentant des éléments de gravité initiale en termes hémodynamiques, de

troubles neurologiques ou respiratoires, la proportion de transferts non médicalisés ainsi que le nombre d'interventions médicalisées primaires s'explique aisément. En effet, seulement 45 patients (6,1% du panel) ont été pris en charge par le SMUR, dont 30 en intervention primaire et 15 en transferts inter-hospitaliers.

3. Caractéristiques des patients

Dans le présent travail, certaines données telles que les antécédents d'hémorragie ou de pathologie à risque d'hémorragie grave ne sont malheureusement colligées que de façon très parcellaire dans les dossiers médicaux. Cependant, 2,6% des patients ont un antécédent d'hémorragie intracrânienne, et se présentent aux urgences pour une suspicion d'hémorragie secondaire à des AC ou AAP, alors que ces AC sont théoriquement contre-indiqués en cas d'antécédent d'hémorragie grave ayant menacé le pronostic vital. Cependant, à la relecture des dossiers, l'indication du traitement anti-thrombotique était discutée au cas par cas entre les différents spécialistes en cas d'antécédent d'hémorragie grave, notamment intracrânienne.

4. Type d'anticoagulant utilisé par les patients

Dans notre étude, 53,5% des accidents hémorragiques probablement iatrogènes sont suspects d'être liés à un effet secondaire des AAP seul ou avec une autre molécule, ce qui est en accord avec les données de la littérature dans laquelle l'aspirine semble impliquée dans 18% des admissions pour iatrogénie, le clopidogrel dans 2,4%, alors que la warfarine dans 10,5% des admissions (1). Néanmoins, la proportion d'accidents hémorragiques secondaires aux AC est plus importante dans notre étude (46,7% pour les AVK, 8,2% pour les AOD), possiblement liée au fait de l'âge avancé des patients inclus (médiane d'âge de 83 ans versus 76 ans pour Pirmohamed et al.) et une prévalence de la fibrillation atriale importante, qui est à mettre en relation avec l'âge puisque 2/3 des patients présentant une fibrillation auriculaire en France ont plus de 75 ans (52).

D'autre part, 8,2% des patients sont sous AOD, ce qui semble relativement faible. Malgré les biais d'exhaustivité de l'étude, la prescription d'AOD ne semble pas être généralisée dans notre département. Parmi les patients sous AOD, 2,9% et 4,3% sont respectivement sous apixaban et rivaroxaban, ce qui semble en accord avec les recommandations proposées suite aux études princeps (4-7) en comparaison des patients sous dabigatran (1%). Dans notre étude, 20 (2,7%) patients ont dans leur traitement habituel une association d'au moins deux anti-thrombotiques, cette association étant connue pour exposer à un

sur-risque hémorragique jusqu'à trois fois plus important (49). L'association d'un AVK et d'un AAP est liée à une augmentation du risque hémorragique (53,54). Ainsi, 76 (10,3%) patients ont cette association dans leur traitement habituel. Cette proportion est proche de celle retrouvée dans l'étude de Desmettre et al. (23), où 14% des patients présentent une association d'un AVK et d'un AAP.

L'indication des traitements est notifiée pour 87,1% des patients de notre étude, plus faible que dans l'étude de Desmettre et al (23) qui retrouve cette information pour 95% des patients. Rappelons que le recueil des données s'est fait *via* un questionnaire papier et les données d'intérêt de l'observation médicale colligées dans le dossier médical, données complétées en temps réel durant une activité clinique probablement soutenue aux urgences. Une requête informatique complémentaire a permis de « rattraper » certains dossiers sous-codés selon les codes CIM-10 entrés par les médecins dans la conclusion du dossier informatique. Concernant l'indication du ou des anti-thrombotiques, le sexe du patient ne semble avoir aucune incidence sur le respect de cette indication.

En outre, l'indication ne semble pas respectée pour un quart des patients, avec même une suspicion d'absence d'indication pour 29,9% de ces patients après relecture des dossiers. Cette proportion semble importante, mais reste en deçà d'autres données issues d'études portant sur les prescriptions de traitements cardiovasculaires chez les personnes âgées (55). De ce fait, les critères STOPP utilisés dans l'étude Gentes et al. (55) s'avèrent plus rigoureux que nos critères, pouvant sous-estimer le taux de prescriptions erronées.

5. Localisation de l'hémorragie

Dans notre étude, 94,2% des patients présentent un saignement extériorisé, les autres étant adressés ou transférés d'autres centres hospitaliers pour des suspicions d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. La majorité des saignements extériorisés sont des saignements cutanés (51,1%), pour la plupart non graves et ne nécessitant qu'un geste hémostatique sous anesthésie locale pour moins de la moitié d'entre eux (45,2%). Les dossiers de plaies hémorragiques sans geste hémostatique ont été volontairement conservés dans les patients inclus, du fait de la mobilisation de ressources, de temps, de personnel et de matériel qu'ils génèrent. En effet, 160 de ces patients ont bénéficié d'une imagerie. Il s'agit le plus souvent d'une imagerie cérébrale (144 patients) lorsque les patients présentent un traumatisme crânien associé, recommandée dans les 6 h suivant le traumatisme s'il n'existe aucun trouble neurologique (56).

D'autre part, les hémorragies ORL, notamment les épistaxis, représentent 26,3% des patients, dont 63,5% bénéficieront d'un geste hémostatique aux urgences. Ce résultat est difficilement comparable, la prévalence des hémorragies ORL dans le contexte d'un traitement anti-thrombotique consultant aux

urgences étant insuffisamment connue. Les gestes non-médicaux que sont le mouchage, le glaçage, la compression bi-digitale et le tamponnement antérieur, réalisables immédiatement par les patients eux-mêmes (souvent conseillés dès la régulation), et les gestes médicaux (méchage d'une ou deux narines, tamponnement postérieur, sonde double ballonnet) ont été différenciés. La proportion de gestes médicaux est plus importante que les gestes non médicaux (25,3% versus 21,7%), probablement du fait qu'elle soit mieux notifiée lors de la prise en charge aux urgences alors que les gestes effectués à domicile restent peu colligés.

Les hématuries représentent 9,1% des accidents hémorragiques dans notre étude. Il est prouvé que le traitement anticoagulant ne prédispose pas aux hématuries (57), mais que celles-ci sont symptomatiques de lésions du tractus uro-génital. Ainsi, il est probable que parmi ces patients, un certain nombre aient une lésion urologique préexistante. Après relecture des dossiers, la prise en charge semble correcte puisque 63% des patients présentant une hématurie ont bénéficié d'un sondage double courant associée à un lavage vésical, les autres ne le nécessitent pas dans la majorité des cas.

Concernant les hémorragies digestives hautes ou basses, qui représentent 11,8% des patients de notre étude, 45% des patients présentant une hématomèse ont bénéficié d'un geste d'hémostase rapide. L'incidence relativement faible (143 pour 100000 personnes par an) des hémorragies digestives hautes (58) et basses (20 à 27 pour 100000 personnes par an) (59) explique le peu de données obtenues sur cette pathologie.

Enfin, 1,2% des hémorragies de notre étude concernent les hémoptysies, dont aucune n'a bénéficié d'un geste hémostatique aux urgences. Ce faible chiffre est là aussi expliqué par la faible incidence des hémoptysies qui ne représentent que 0,2% des hospitalisations, avec parmi ces hémoptysies qu'une faible proportion (3,5%) secondaire à un traitement anticoagulant (60).

Dans notre étude, la localisation principale est différente selon la classe d'anti-thrombotique. En effet, parmi les AOD, les hémorragies ORL semblent prédominantes, alors que l'hémorragie cutanée est prépondérante pour les AVK et les AAP. Quant aux héparines, les saignements urinaires et ORL sont plus fréquents. Concernant les hémorragies internes visibles à l'imagerie, le saignement intracrânien semble moins représenté dans le groupe des AOD. D'autre part, le saignement digestif est également moins fréquent dans le groupe des AOD, mais ces résultats doivent être pondérés par une analyse statistique comparative, ce qui fait l'objet d'un travail parallèle.

6. Etat clinique initial

Sur le plan hémodynamique, peu de patients de l'étude présentent des critères de gravité. Seulement 1,8% des patients présentent une PAS inférieure à 90 mmHg, seuil en dessous duquel les défaillances organiques sont notables (61,62). En outre, une étude sur 1227 patients a montré qu'une PAS inférieure à 90 mmHg était présente chez 7% des patients traumatisés et prédisait la réalisation d'un geste d'hémostase (63).

Avec un seuil à 110 mmHg (64), il apparaît que 11% des patients inclus dans notre étude sont sujets à une hémodynamique instable, ce qui est plus conséquent. Néanmoins, ces valeurs seuils sont difficilement transposables à notre étude, où les patients présentent des hémorragies traumatiques et non-traumatiques. D'autre part, l'instabilité hémodynamique évoquée chez 26,3% des patients présentant une tachycardie paraît discutable, la fréquence cardiaque dépendant d'autres facteurs comme la douleur (non évaluée dans cette étude) ou la fièvre et la présence de traitement à visée cardiotrope (62).

Dans notre étude, les hémorragies intracrâniennes sont peu présentes, et d'origine traumatique le plus souvent. Seuls 1,6% des patients traumatisés crâniens ont un score de Glasgow inférieur à 9 et sont considérés comme graves.

De façon globale, la gravité clinique des patients ne diffère pas selon que l'indication des anti-thrombotiques était respectée ou non. Cependant la prescription de thérapeutiques non indiquées expose à la iatrogénie et à la toxicité du traitement qui selon les comorbidités et la fragilité du patient, peut conduire à une hospitalisation plus longue, une prise en charge plus agressive et ainsi peut conduire à un sur-risque de décès (65).

7. Données biologiques

L'hémoglobine était inférieure à 7 g/dl pour 5,4% des dossiers, sous-tendant une nouvelle fois la faible proportion de patients classés en hémorragies graves, menaçant le pronostic vital. Il est assez étonnant de voir le faible pourcentage d'anémie ainsi que le faible pourcentage de patients hypotendus. Il est possible que ces données soient faussées par la surreprésentation des hémorragies cutanées.

Chez les patients sous AVK, plus d'un quart des patients avaient un INR supérieur à 3 et présentent un sur-risque hémorragique. L'instabilité de l'INR est elle aussi associée à un sur-risque hémorragique (66) L'augmentation de l'INR est associée avec une augmentation des hémorragies cérébrales (67–69), principalement quand l'INR est supérieur à 4.

8. Imagerie

Les recommandations françaises sur le traumatisé crânien insistent sur la réalisation du scanner cérébral (56). Ainsi, le nombre de scanners cérébraux est surreprésenté du fait de l'inclusion d'un nombre important de traumatismes crâniens (297 patients). Néanmoins, une hémorragie cérébrale est visible pour 1/5 des scanners cérébraux réalisés, proportion variable selon les études, allant de 8 à près de 42% (70–72). Du fait de l'incidence des hémorragies d'origine traumatique et le fait que le CHU de Dijon soit un *trauma center* de niveau 1, la proportion d'imageries cérébrales anormales peut être augmentée.

Les autres imageries réalisées, qu'elles soient abdomino-pelviennes ou thoraciques, retrouvent respectivement 31,9% et 41,2% d'hémorragies, soit une rentabilité semblant faible. Sans toutefois remettre en cause l'indication d'imagerie en cas de suspicion d'hémorragie non visible, la littérature attestant d'une sensibilité et d'une spécificité de 90,9% et 99% pour le scanner abdominal avec temps artériel, veineux et portal en ce qui concerne la détection des hémorragies digestives basses (73), il est nécessaire de prendre en compte le risque radiologique, qui n'est pas négligeable bien qu'allant en diminuant avec l'âge (74).

9. Prise en charge thérapeutique

Concernant l'antagonisation des AVK par de la vitamine K et/ou du CCP, il apparaît que le taux d'adéquation aux recommandations en vigueur est de 55% dans notre travail, ce qui est plus élevé que dans l'étude de Desmettre et al. (23) (26%). Cependant près d'un patient sur deux ne bénéficie pas d'une antagonisation correcte, et que des efforts doivent encore être faits pour généraliser l'antagonisation quand elle est nécessaire, avec respect des doses de vitamine K et de l'indication du CCP. La dose de CCP est globalement respectée.

L'antagonisation des AOD est globalement bien réalisée puisque 6 patients sur 7 ont bénéficié d'un traitement adapté aux recommandations en terme de doses.

Néanmoins, le délai avant antagonisation s'avère être réalisé au-delà de 2 heures dans la majorité des cas mais n'est pas relié pas à une augmentation statistiquement significative du nombre d'hospitalisation ($p=0,056$). Ce résultat s'explique probablement par le faible nombre de patients ayant bénéficié d'une antagonisation inclus. Un point discutable est l'absence de diminution de mortalité quand les patients sont antagonisés plus précocement ($<2h$), résultat pouvant être considéré comme

contradictoire avec d'autres travaux (75). Le faible nombre de patients bénéficiant d'une antagonisation précoce s'explique aisément par la gravité apparente, menaçant plus facilement le pronostic vital.

L'acide tranexamique n'a été utilisé que pour 4 patients, ce qui est nettement insuffisant à la vue de son efficacité prouvée dans les accidents hémorragiques traumatiques ou non à la condition d'être administré précocement (33,34). Sa place doit donc être affirmée au sein de notre service d'urgence. Aucune prescription de fibrinogène n'a été colligée dans notre étude, sous-tendant une sous-utilisation de ce produit malgré les recommandations (32).

Concernant les transfusions de PSL, une bonne adéquation entre les seuils transfusionnels d'hémoglobine préconisés (37) et les pratiques transfusionnelles aux urgences est visible, puisque 82,5% des patients ont bénéficié de la transfusion de CGR en accord avec ces seuils. Cependant, le ratio de PFC transfusés semble insuffisant par rapport au ratio recommandé (32) en cas d'hémorragie grave, ce qui nécessite une amélioration.

10. Devenir post urgences

Près d'un patient sur deux présentant une hémorragie suspecte d'être liée à un effet secondaire des anti-thrombotiques est hospitalisé dans notre étude. Il est difficile de comparer cette donnée avec d'autres études, puisque le présent travail est un travail préliminaire analysant le pourcentage d'hospitalisation toutes molécules confondues alors qu'une étude comparative du taux d'hospitalisation ou de mortalité doit être réalisée entre chaque groupe d'anti-thrombotiques seuls ou en association. Ces données en sous-groupe feront l'objet d'un travail ultérieur avec l'analyse de l'impact médico-économique et la morbi-mortalité globale des anti-thrombotiques. Quand l'indication ne semble pas respectée, attestant d'une iatrogénie potentiellement grave, le taux d'hospitalisation semble plus faible dans notre étude, ce qui semble peu logique et nécessite une analyse plus poussée des profils de patients hospitalisés en termes d'âge et de comorbidités.

La mortalité globale est de 3,4%, probablement sous-estimée du fait de la sur représentation des hémorragies cutanées. La mortalité des patients hospitalisés est quant à elle de 7,2%, mortalité globale « toutes molécules anti-thrombotiques confondues », qui là aussi nécessite une analyse de la mortalité intra-hospitalière en sous-groupes afin d'être comparée à d'autres études (19,48).

Environ 3% des patients ont été hospitalisés en réanimation, concordant avec le faible taux de patients présentant des signes de gravité à l'arrivée aux urgences. Cependant, ce pourcentage atteint 13,1% si l'on ajoute les hospitalisations en soins intensifs (Unité Neuro-Vasculaire, Unité Médico-Chirurgicale). Le taux de patients hospitalisés dans un service conventionnel avant une dégradation

éventuelle et leur transfert secondaire en réanimation ou aux soins intensifs n'a pas été recherché. Cette donnée pourrait attester de l'efficacité de la prise en charge globale aux urgences et rendrait compte de l'évolution des patients. La durée d'hospitalisation moyenne est de 7,25 jours, conformément à la littérature (1).

11. Limites et perspectives d'évolution

Cette étude présente un biais d'exhaustivité patent puisque les données analysées sont issues d'une part de la fiche remplie de manière prospective par les différents praticiens (sénior, internes, externes en médecine ou en pharmacie), mais aussi d'autre part de l'analyse des dossiers informatiques. Ainsi, l'appréciation de la iatrogénie doit être inscrite dans le dossier par le médecin effectuant le codage diagnostique, et dépend donc de son analyse. L'activité probablement soutenue aux urgences a empêché chaque intervenant de remplir correctement les différentes données, que ce soit sur la fiche de renseignement ou sur le dossier médical informatisé des urgences.

En outre, cette étude est monocentrique, les résultats ne peuvent être généralisés à tous les services d'urgence du fait de la disparité de moyens, d'exercice (sans SAMU) et de territoire.

L'antagonisation est à même de fortement évoluer sur les prochaines années, d'une part car les AOD sont amenés à prendre une place bien plus prépondérante dans l'anticoagulation des patients, comme l'atteste l'étude de l'évolution de l'initiation de la prescription d'un anticoagulant (76), et d'autre part car les antidotes spécifiques des AOD apparaissent sur le marché (9,10)

La sensibilisation des urgentistes aux recommandations de bonne pratique en matière de prise en charge des accidents hémorragiques et notamment d'antagonisation des anticoagulants selon des recommandations doit être poursuivie comme cela a été possible avec les AVK.

Ce travail préliminaire est un état des lieux conséquent sur les pratiques professionnelles mais l'analyse détaillée des taux d'hospitalisation, de mortalité et des critères démographiques par classe de molécule devra être effectuée en termes de morbi-mortalité et d'impact médico-économique, ce qui fera l'objet d'un travail ultérieur. De plus, la mortalité à 3 et 6 mois devra être également colligée.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR Mr DEBERDT Eric

CONCLUSIONS

Cette étude a pour objectif principal de décrire l'épidémiologie des accidents hémorragiques (AH) suspects d'être liés aux anticoagulants (AC) et/ou aux antiagrégants plaquettaires (AAP) pris en charge en médecine d'urgence (MU) au CHU de Dijon. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle monocentrique incluant les patients pris en charge en MU pour une hémorragie mineure ou majeure, sous AC et/ou AAP, sur 10 mois entre le 01/07/2015 et le 01/05/2016.

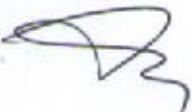
Environ 4/5 des 736 patients inclus ont plus de 70 ans. Environ 47% des patients sont sous AVK, 8.2 % sous AOD, 3,9 % sous HBPM, 1 % sous HNF, 53,5% sous AAP. L'indication de ces traitements semble respectée *a posteriori* pour trois-quarts des patients. Le saignement extériorisé est cutané (51%), ORL (26%) ou digestif (12%). L'état clinique au début de prise en charge est précaire pour une faible proportion de patients avec une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg (3,3% des patients), un score de Glasgow inférieur à 15 (7% des patients), une fréquence cardiaque supérieure à 90bpm (26% des patients) et 1/5 ont une hémoglobine inférieure à 10g/dL.

Près de 55% patients bénéficient d'une imagerie en MU. Seules 106 imageries sur les 444 réalisées visualisent le saignement, au niveau crânio-cérébral (67%), abdominal (20.2%) et thoracique (6,4%). Un geste hémostatique au moins a été réalisé en MU chez 340 patients, et 15% des patients ont reçu un antagoniste ou un pro-coagulant (conformément aux recommandations dans 54,6% des cas). En outre, 7,7% des sujets ont reçu une transfusion de produits sanguins labiles, dont l'indication est respectée pour 82,5 % d'entre eux. Environ 47% des patients ont été hospitalisés (durée moyenne de séjour de 7,25j) et 3,4% sont décédés.

Ces résultats représentent un état des lieux exhaustif de l'épidémiologie des AH iatrogènes, mais évolueront probablement à l'avenir, du fait des prescriptions émergentes d'AOD comparées aux AVK et de la prise en charge spécifique liée à la disponibilité d'antidotes spécifiques. La sensibilisation des urgentistes aux recommandations de prise en charge reste donc primordiale et un travail ultérieur évaluera les pratiques professionnelles selon chaque molécule en termes de morbi-mortalité et d'impact médico-économique.

Le Président du jury, 30.08.2016

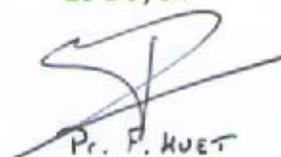
M. Giroux
Professeur Maurice Giroux
NEUROLOGUE
N° 21/011842
CHU - BOUCAGE CENTRAL
14 rue Paul Gaffare
21070 DIJON Cedex



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 30 Août 2016

Le Doyen



Pr. F. HUERT

BIBLIOGRAPHIE

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
2. Meddahi S, Samama M-M. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *J Mal Vasc*. 2014;39(3):183-94.
3. 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(12):1139-51.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
6. Investigators TE. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510.
7. Investigators TE-P. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
9. Pollack CVJ, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-20.
10. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2413-24.
11. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19(4):446-51.
12. Grottke O, Aisenberg J, Bernstein R, Goldstein P, Huisman MV, Jamieson DG, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care Lond Engl*. 2016;20(1):115.
13. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):217-24.
14. Khoo T-L, Weatherburn C, Kershaw G, Reddel C j., Curnow J, Dunkley S. The use of FEIBA® in the correction of coagulation abnormalities induced by dabigatran. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):222-4.

15. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - 2013. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013;32(10):691-700.
16. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):371-8.
17. Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost JTH*. 2011;9(1):133-9.
18. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(9):1545-53.
19. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014;124(15):2450-8.
20. Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. 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 HAS 2008. *J Mal Vasc*. 2008;33, Supplement 2:S70-1.
21. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol*. 2008;83(2):137-43.
22. Tazarourte K, Riou B, Tremey B, Samama C-M, Vicaut E, Vigué B, et al. Guideline-concordant administration of prothrombin complex concentrate and vitamin K is associated with decreased mortality in patients with severe bleeding under vitamin K antagonist treatment (EPAHK study). *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(2):R81.
23. Desmettre T, Dubart A-E, Capellier G, Fanara B, Puyraveau M, Kepka S, et al. Emergency reversal of anticoagulation: The real use of prothrombin complex concentrates: A prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res*. 2012;130(3):e178-83.
24. Mewasing B-I, Pernet J, Gast C, Raynal P-A, Yordanov Y, Pateron D, et al. Évolution dans la prise en charge des accidents hémorragiques liés aux antivitamines K et traités par du concentré de complexes prothrombiniques : la gestion du traitement médicamenteux par les urgentistes s'est-elle améliorée au fil du temps ? *Ann Fr Médecine Urgence*. 2015;5(1):9-15.
25. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):893-900.
26. Tremey B. Hémorragies sous antivitamine K : Quand le temps est compté, Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. *J Eur Urgences*. 2009;22:S1-4.
27. Jones K, Sharp C, Mangram AJ, Dunn EL. The effects of preinjury clopidogrel use on older trauma patients with head injuries. *Am J Surg*. 2006;192(6):743-5.

28. Bonville DJ, Ata A, Jahraus CB, Arnold-Lloyd T, Salem L, Rosati C, et al. Impact of preinjury warfarin and antiplatelet agents on outcomes of trauma patients. *Surgery*. 2011;150(4):861-8.
29. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. *J Trauma*. 2008;65(4):785-8.
30. Ohm C, Mina A, Howells G, Bair H, Bendick P. Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2005;58(3):518-22.
31. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth Jr WT, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior Antiplatelet Therapy, Platelet Infusion Therapy, and Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(3):221-8.
32. Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Réanimation*. 2015;1(1):62-74.
33. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2010;376(9734):23-32.
34. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9771):1096-1101.e2.
35. Downey DM, Monson B, Butler KL, Fortuna GR, Saxe JM, Dolan JP, et al. Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications? *Am Surg*. 2009;75(11):1100-3.
36. Martin M, Conlon LW. Does Platelet Transfusion Improve Outcomes in Patients With Spontaneous or Traumatic Intracerebral Hemorrhage? *Ann Emerg Med*. 2013;61(1):58-61.
37. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 16 juill 2016]. Disponible sur: <http://sfar.org/transfusion-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives/>
38. Benhamou D. Transfusion de plasma thérapeutique: produits, indications. Actualisation 2012. *Transfus Clin Biol*. 2012;19(4):253–262.
39. Haute Autorité de Santé - Transfusion de plaquettes : produits, indications [Internet]. [cité 16 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2571571/fr/transfusion-de-plaquettes-produits-indications
40. Driver JA, Djoussé L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2467.
41. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(5):369-77.
42. 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(9025):423-8.

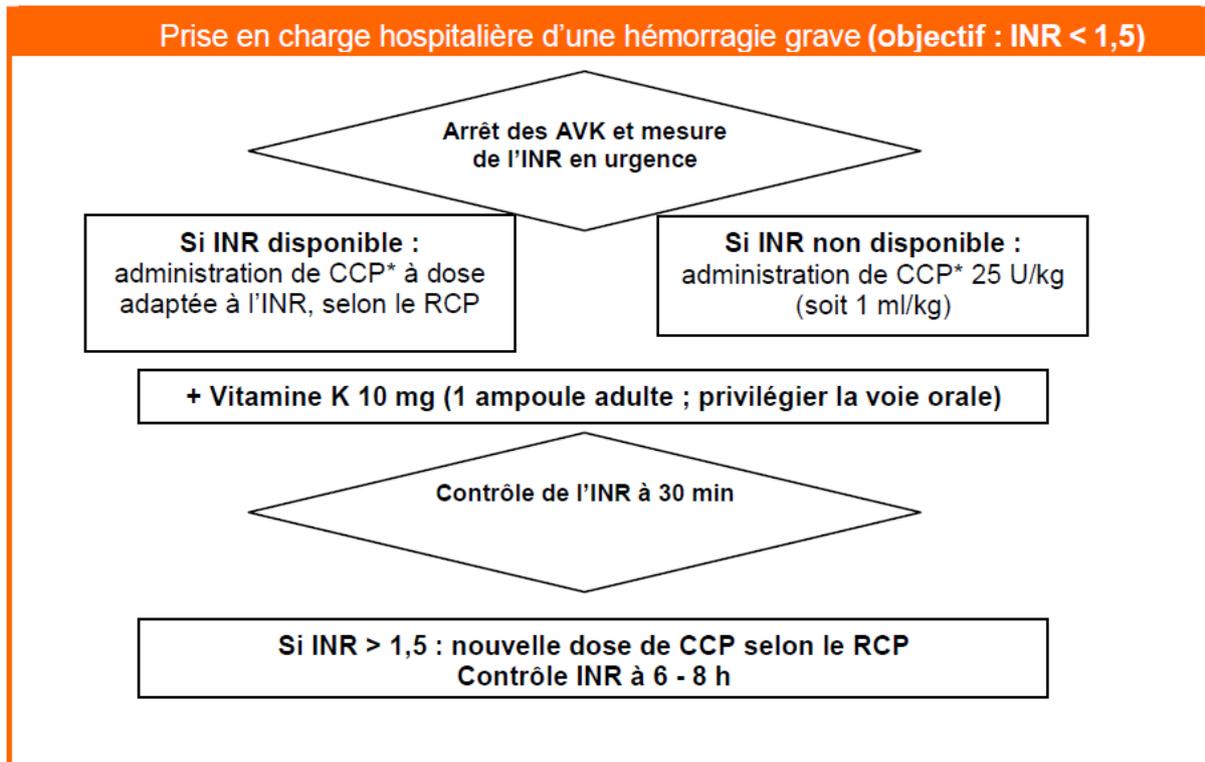
43. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.
44. Mountain D, Sistenich V, Jacobs IG. Characteristics, management and outcomes of adults with major trauma taking pre-injury warfarin in a Western Australian population from 2000 to 2005: a population-based cohort study. *Med J Aust*. 2010;193(4):202-6.
45. Kany C. Etude descriptive des accidents hémorragiques sous nouveaux anticoagulants oraux au service d'accueil des urgences du CHU de Besançon entre janvier 2012 et janvier 2014 [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Franche-Comté. Faculté de médecine et de pharmacie; 2014.
46. Derlon V, Corbonnois G, Martin M, Toussaint-Hacquard M, Audibert G. Hémorragies cérébrales et nouveaux anticoagulants. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2014;33(9-10):540-7.
47. Flaker G, Lopes RD, Hylek E, Wojdyla DM, Thomas L, Al-Khatib SM, et al. Amiodarone, Anticoagulation, and Clinical Events in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(15):1541-50.
48. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1998;280(22):1930-5.
49. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
50. Freysz M, Tissier C. Prise en charge du traumatisé grave en phase extrahospitalière. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesug025-65333](http://www.em-premium.com/data/traitesug025-65333) [Internet]. 29 mai 2015 [cité 31 août 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/979235/resultatrecherche/30#bib0080>
51. Poidevin P, Laer VV, Assez N, Mauriau-court P, Bourzat A, Goldstein P. Rôle de la régulation dans la prise en charge du traumatisé crânien grave. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues07507658v0019i0499001483](http://www.em-premium.com/data/revues07507658v0019i0499001483) [Internet]. [cité 31 août 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.proxy-scd.u-bourgogne.fr/article/7096/resultatrecherche/48>
52. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet J-P, Diévar-t F, de Groote P, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(2):115-24.
53. Holmes DR, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):95-109.
54. Hermosillo AJ, Spinler SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother*. 2008;42(6):790-805.
55. Gentes É, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Grande fréquence des prescriptions médicamenteuses à visée cardiovasculaire potentiellement inappropriées dans la population âgée. *Presse Médicale*. 2015;44(2):e41-50.
56. comité de pilotage, Jehlé E, Honnart D, Grasleguen C, Bouget J, Dejoux C, et al. Traumatisme crânien léger (score de Glasgow de 13 à 15) : triage, évaluation, examens complémentaires et prise en charge précoce chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte: Société française de médecine d'urgence. *Ann Fr Médecine Urgence*. 2012;2(3):199-214.

57. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med.* 1994;154(6):649-52.
58. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, et al. Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(2):175-81.
59. Kumar R, Mills AM. Gastrointestinal Bleeding. *Emerg Med Clin.* 2011;29(2):239-52.
60. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Benoit F, Camus P, et al. Épidémiologie, pronostic et devenir des hémoptysies : étude à 5 ans de la base nationale du PMSI. *Rev Mal Respir.* 2015;32, Supplement:A9.
61. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2010;14:R52.
62. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation.* 2008;77(3):363-8.
63. Lipsky AM, Gausche-Hill M, Henneman PL, Loffredo AJ, Eckhardt PB, Cryer HG, et al. Prehospital hypotension is a predictor of the need for an emergent, therapeutic operation in trauma patients with normal systolic blood pressure in the emergency department. *J Trauma.* 2006;61(5):1228-33.
64. Hasler RM, Nüesch E, Jüni P, Bouamra O, Exadaktylos AK, Lecky F. Systolic blood pressure below 110 mmHg is associated with increased mortality in penetrating major trauma patients: Multicentre cohort study. *Resuscitation.* 2012;83(4):476-81.
65. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2004;170(11):1678-86.
66. Neree C. Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: A cross-sectional study in general practice. *Eur J Gen Pract.* 2006;12(4):163-8.
67. Fang MC, Chen J, Rich MW. Atrial Fibrillation in the Elderly. *Am J Med.* 2007;120(6):481-7.
68. Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004;126(6):1938-45.
69. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004;164(8):880-4.
70. Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K, Clement C, Lesiuk H, Laupacis A, et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. *Lancet Lond Engl.* 2001;357(9266):1391-6.
71. Oertel M, Kelly DF, McArthur D, Boscardin WJ, Glenn TC, Lee JH, et al. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg.* 2002;96(1):109-16.

72. Smits M, Dippel DWJ, de Haan GG, Dekker HM, Vos PE, Kool DR, et al. External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury. *JAMA*. 2005;294(12):1519-25.
73. Laing CJ, Tobias T, Rosenblum DI, Banker WL, Tseng L, Tamarkin SW. Acute Gastrointestinal Bleeding: Emerging Role of Multidetector CT Angiography and Review of Current Imaging Techniques. *RadioGraphics*. 2007;27(4):1055-70.
74. Brenner DJ, Hall EJ. Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-84.
75. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Rapid warfarin reversal in anticoagulated patients with traumatic intracranial hemorrhage reduces hemorrhage progression and mortality. *J Trauma*. 2005;59(5):1131-1137-1139.
76. Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés) [Internet]. [cité 5 sept 2016]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/868704-Etude-nacora-br-du-projet-nacora-nouveaux-anticoagulants-oraux-et-risques-associes.html>

ANNEXES

Annexe 1 : Résumé de la prise en charge d'une hémorragie grave sous AVK (HAS ; 2008)



Annexe 2 : Résumé de la prise en charge d'un surdosage AVK (HAS, 2008)

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 ≥ 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

Annexe 3 : Fiche de recueil

<u>REGISTRE DES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES</u>		Etiquette Patient
<u>EN MEDECINE D'URGENCE</u>		
<i>Responsables : Drs C.TISSIER- E.DEBERDT - E.DEMAISTRE</i>		
<u>Motif de consultation au SAU</u>	Téléphone patient	<u>Médecin Traitant</u>
		Ville : Téléphone :
<u>Qui adresse le patient ?</u>		
Tiers/lui-même	<input type="checkbox"/>	SAMU-Centre 15 <input type="checkbox"/>
SOS Médecin	<input type="checkbox"/>	SAMU 15-bis <input type="checkbox"/>
Médecin traitant	<input type="checkbox"/>	Autre Centre Hospitalier <input type="checkbox"/>
<u>Mode de transport du patient :</u>		
Véhicule perso/tiers	<input type="checkbox"/>	Ambulance privée <input type="checkbox"/>
		Pompiers <input type="checkbox"/>
		SMUR <input type="checkbox"/>
<u>Caractéristiques patient</u>		
• Poidskg	Taille :cm	IMC :kg/m ²
• Antécédents		
> Insuffisance rénale chronique		<input type="checkbox"/>
> Cancer évolutif		<input type="checkbox"/>
> Insuffisance hépatique / cirrhose / hépatite chronique		<input type="checkbox"/>
> Ethylisme chronique actif	<input type="checkbox"/>	Sevré <input type="checkbox"/>
> Antécédent saignement, majeur ou mineur		<input type="checkbox"/>
Si oui localisation :		
• Allergies	Oui - Non	si oui, lesquelles :
<u>Localisation du saignement suspectée :</u>		
Digestive	<input type="checkbox"/>	Urinaire <input type="checkbox"/>
ORL	<input type="checkbox"/>	Cutanée <input type="checkbox"/>
Cérébrale	<input type="checkbox"/>	Broncho-pulmonaire <input type="checkbox"/>
Plèvre / Péricarde / Péritoine	<input type="checkbox"/>	Autre (préciser) :
<u>Origine du saignement :</u>		
Traumatique	<input type="checkbox"/>	Non-traumatique <input type="checkbox"/>
<u>Biologie effectuée</u> Oui - Non		
<u>Imagerie effectuée</u> Oui - Non Si oui, hémorragie visualisée <input type="checkbox"/>		
<u>Appel/Avis Hémostase demandé</u> Oui - Non		

Traitement anti-agrégant et/ou anticoagulant habituel(s) : oui / non

	Dosage (mg)	Nombre prise/jour (1x - 2x)	Heure dernière prise	Indication*	Indication respectée ? O/N	Date début MM-AA
Aspirine						
Plavix® (Clopidogrel)						
Brique® (Ticagrelor)						
Efient® (Prasugrel)						
Coumadine® (Warfarine)						
Previscan® (Fluindione)						
Sintrom®/ MiniSintrom® (Acénocoumarol)						
HBPM/HNF						
Pradaxa® (Dabigatran)						
Xarelto® (Rivaroxaban)						
Eliquis® (Apixaban)						

Geste hémostatique au SAU Oui - Non

Si oui, lequel :

Administration Antagoniste

Oui - Non

Si oui, lequel :

Vit. K PPSB Protamine Exacyl® Autre

Administration Produits Sanguins Oui - Non

Si oui : CGR (_ poches) PFC (_ poches) CPA (_ poches) Fibrinogène (_ g)

Destination post-Urgences immédiat

Bloc Opératoire Radiologie interventionnelle
Soins Intensifs/Réanimation Service de chirurgie
Service de Médecine UHCD
Retour à domicile Décès au SAU

Feuille à remettre dans le dossier papier - Merci

Annexe 4 : Codes diagnostiques utilisés pour la recherche informatique

Items	Codes	Détails
Obstétrique	N93.9	Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision
	O20.9	Problème de grossesse 1er trimestre, hémorragie du début de la grossesse, saignement, douleur
	O46.9	Problèmes de grossesse 3ème trimestre (saignement douleur, perte de liquide amniotique) hémorragie précédant l'accouchement, sans précision
	O67.9	Hémorragie pendant l'accouchement, sans précision
Gastro-entérologie	I98.20	Varices oesophagiennes au cours de maladies classées ailleurs, hémorragiques
	K62.5	Hémorragie de l'anus et du rectum
	K92.0	Hématémèse, vomissement de sang
	K92.1	Mélæna, sang dans les selles
	K25.4	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie
	K26.4	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie
	K27.4	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie
	K27.9	Ulcère digestif, de siège non précisé, non précisé comme étant aigu ou chronique, sans hémorragie ni perforation
Neuro-cérébrale	R04.1	Hémorragie de la gorge
	I60.5	Hémorragie sous-durale traumatique
	I60.8	Autres hémorragies sous-arachnoïdiennes
	I60.9	Hémorragie sous-arachnoïdienne, sans précision
	I61.0	Hémorragie intracérébrale hémisphérique, sous-corticale
I61.1	Hémorragie intracérébrale hémisphérique, corticale	

	I61.9	Hémorragie intracérébrale, sans précision
	I62.0	Hémorragie sous-durale (aiguë) (non traumatique)
	I62.9	Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision
	S06.4	Hémorragie épidurale
	S06.40	Hémorragie épidurale, sans plaie intracrânienne
	S06.41	Hémorragie épidurale, avec plaie intracrânienne
	S06.50	Hémorragie sous-durale traumatique, sans plaie intracrânienne
	S06.51	Hémorragie sous-durale traumatique, avec plaie intracrânienne
	S06.6	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique
	S06.80	Autres lésions traumatiques intracrâniennes, sans plaie intracrânienne
Secondaire	T79.2	Hémorragie traumatique secondaire et récidivante
	T81.0	Hémorragie et hématome compliquant un acte à visée diagnostique et thérapeutique, non classés ailleurs
Autres	H11.3	Hémorragie conjonctivale
	R04.0	Épistaxis
	R31	Hématurie, sans précision
	R42	Hémoptysie
	R58.0	Hémorragie, non classée ailleurs
Iatrogénie	T390	Intoxication par salicylés
	T455	Intoxication par anticoagulants
	T887	Intoxication accidentelle et/ou iatrogène, effet adverse médicamenteux
	Y442	Effets indésirables des anticoagulants au cours de leur usage thérapeutique
	Z921	Antécédents personnels d'utilisation (actuelle) à long terme d'anticoagulants
	Z922	Antécédents personnels d'utilisation (actuelle) à long terme d'autres médicaments

TITRE DE LA THESE : Accidents hémorragiques suspects d'être liés aux anticoagulants et/ou aux antiagrégants plaquettaires: étude prospective monocentrique sur la prise en charge en Médecine d'Urgence.

AUTEUR : ERIC DEBERDT

RESUME : La prise en charge des accidents hémorragiques (AH) est bien codifiée mais l'incidence de ces accidents en médecine d'urgence (MU) est variable selon la littérature. La présente étude a pour objectif de décrire l'épidémiologie et la prise en charge des AH suspects d'être liés aux anticoagulants (AC) ou aux antiagrégants plaquettaires (AAP) dans notre service.

Cette étude prospective observationnelle monocentrique a inclus les patients sous AC et/ou AAP pris en charge en MU pour une hémorragie entre le 01/07/2015 et le 01/05/2016.

Parmi les 736 patients, 46,7% sont sous AVK, 8,2% sous AOD, 3,9% sous HBPM, 1% sous HNF et 53,5% sous AAP. L'indication des traitements semble respectée pour 74,6% des patients. L'hémorragie est principalement cutanée, ORL et digestive. 3,3% des patients présentent un état hémodynamique précaire, 7% un CGS<15 et 1/5 ont une hémoglobininémie<10g/dL. 28.9% des patients sous AVK ont un INR>3. Un quart des 444 imageries réalisées en MU visualisent un saignement, intracrânien dans 73% des cas. 14,7% des patients ont bénéficié de l'administration d'un antagoniste, conformément aux recommandations pour 54,6% d'entre eux. 3,4% des patients décéderont. 13% des patients sont hospitalisés en réanimation, soins intensifs, radiologie interventionnelle ou bloc opératoire.

La littérature est riche de registres sur les AH iatrogènes et la comparaison s'avère difficile. Il s'agit du premier recueil attestant de la iatrogénie des AC/AAP et des pratiques professionnelles dans cette problématique dans notre service. Une analyse comparative plus fine de la mortalité et de la prise en charge entre les sous-groupes de molécules sera réalisée.

MOTS-CLES : Médecine d'Urgence – Epidémiologie – Accidents hémorragiques – Iatrogénie – Anticoagulants – Antiagrégants plaquettaires