

# Évaluation des facteurs de risque des accidents hémorragiques et de leur évitabilité chez des patients sous antivitamines K (AVK)

● Dr Valérie GRAS (*Centre Régional de Pharmacovigilance – Amiens*)



## Place iatrogène prépondérante des AVK

- 900 000 patients en France (>1% population)
  - ➔ bénéfice clairement prouvé
  - ➔ vieillissement de la population
- Bénéfice contrebalancé par les risques
  - ➔ hémorragiques (notamment en surdosage)
  - ➔ thrombotiques (en cas de sous-dosage)
- Étude 1998 du réseau des CRPV
- Hémorragies sous AVK = **1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisation pour accident iatrogène médicamenteux**

# Etude CHU Amiens

**2004 - Nouvelle campagne  
AFSSaPS de sensibilisation  
au bon usage des AVK**

1

Elaboration d'un schéma commun  
des RCP des AVK

2

Révision de l'information : pour les  
professionnels et les patients

3

Elaboration d'un carnet de suivi  
des AVK

## IDEE

*Identifier les facteurs les plus  
impliqués dans le risque  
hémorragique*

*= identifier les patients les  
plus à risque*

## Réflexions CRPV

- Nombreux facteurs de risque hémorragique...
- INR élevé = risque hémorragique +++
- **Malgré INR très élevé, tous les patients ne saignent pas**

# Méthode

## Population étudiée

- Patients adultes sous AVK
- Hospitalisés CHU
- INR  $\geq 5$  ou TP  $\leq 10\%$
- Inclusion 600 patients sur 2 ans

## Critères de jugement

### *principale*

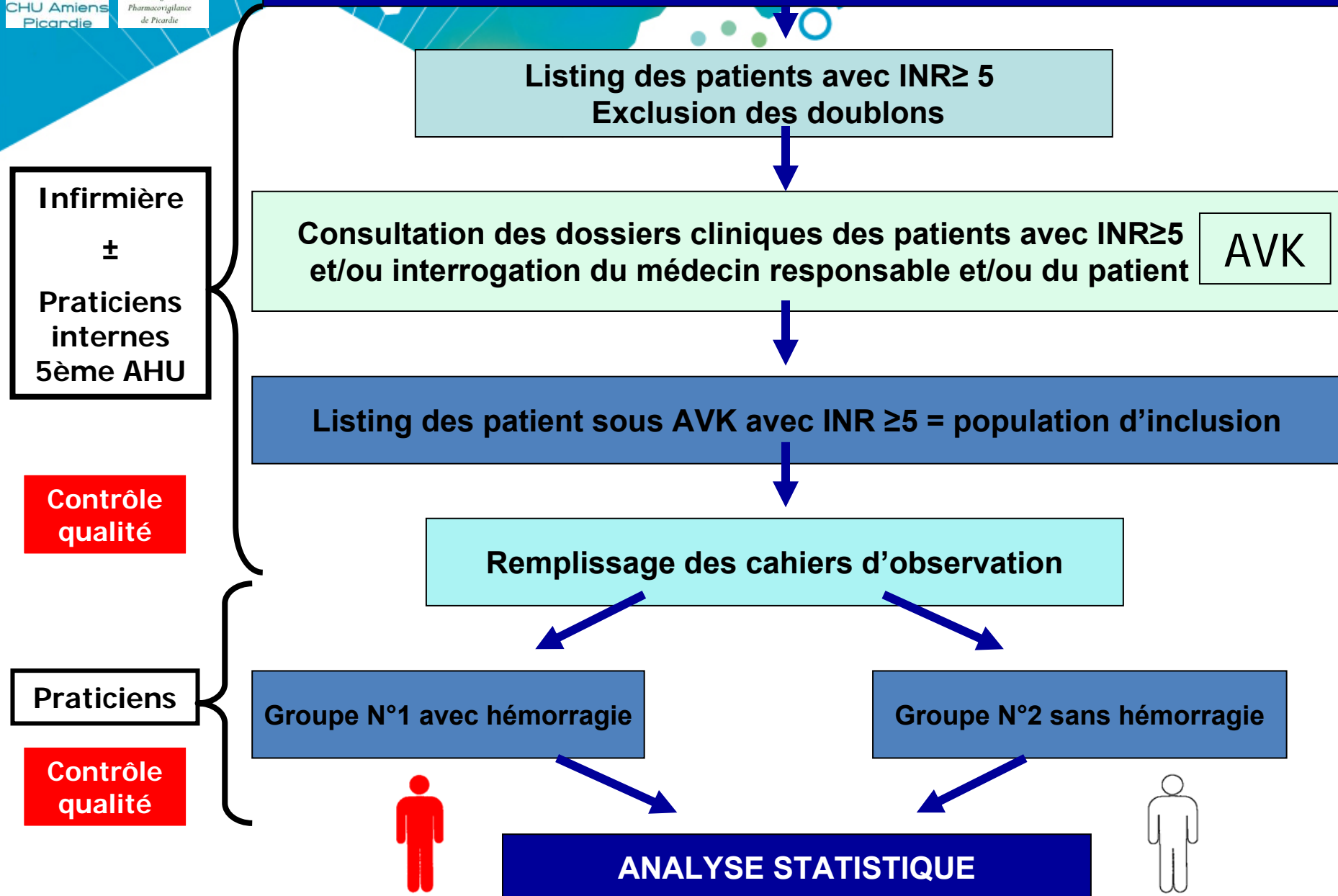
- Variable inexpliquée (présence ou absence de saignement)
- Variables explicatives :
  - Caractéristiques patient
  - Caractéristiques traitement

### *secondaire*

- Evaluer l'évitabilité des hémorragies de l'étude

**Etude pilote P1 en 2005**  
***293 patients***

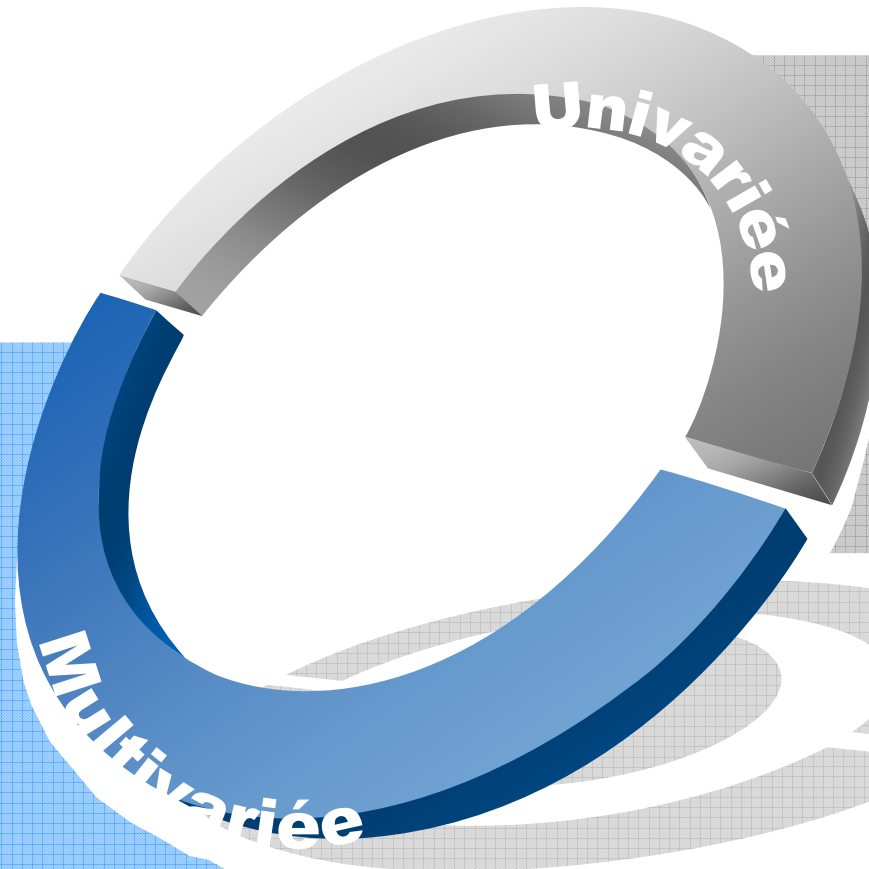
## Consultation du listing des INR du laboratoire d'Hématologie CHU NORD



# Analyse statistique

- Analyse  
factorielle des  
correspondances  
multiples

- Analyse de  
régression  
logistique

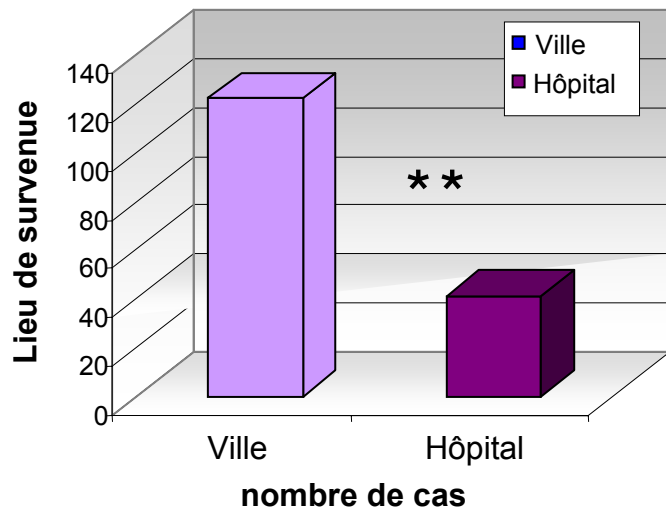


- Comparaison entre  
les caractéristiques  
des 2 populations  
(avec et sans  
hémorragie)

# Principaux Résultats

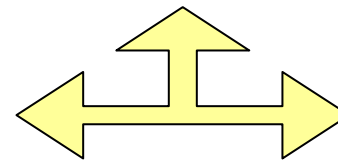
Cohorte du  
01/01/2006 au  
01/01/2008

906 patients avec AVK et  $INR \geq 5$

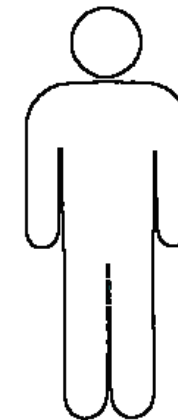


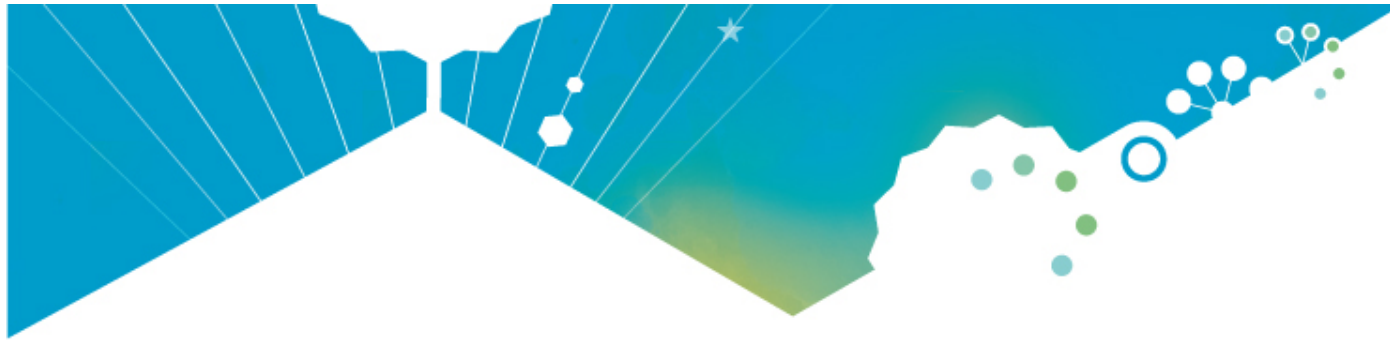
\*\*  $p < 0.01$

241



665



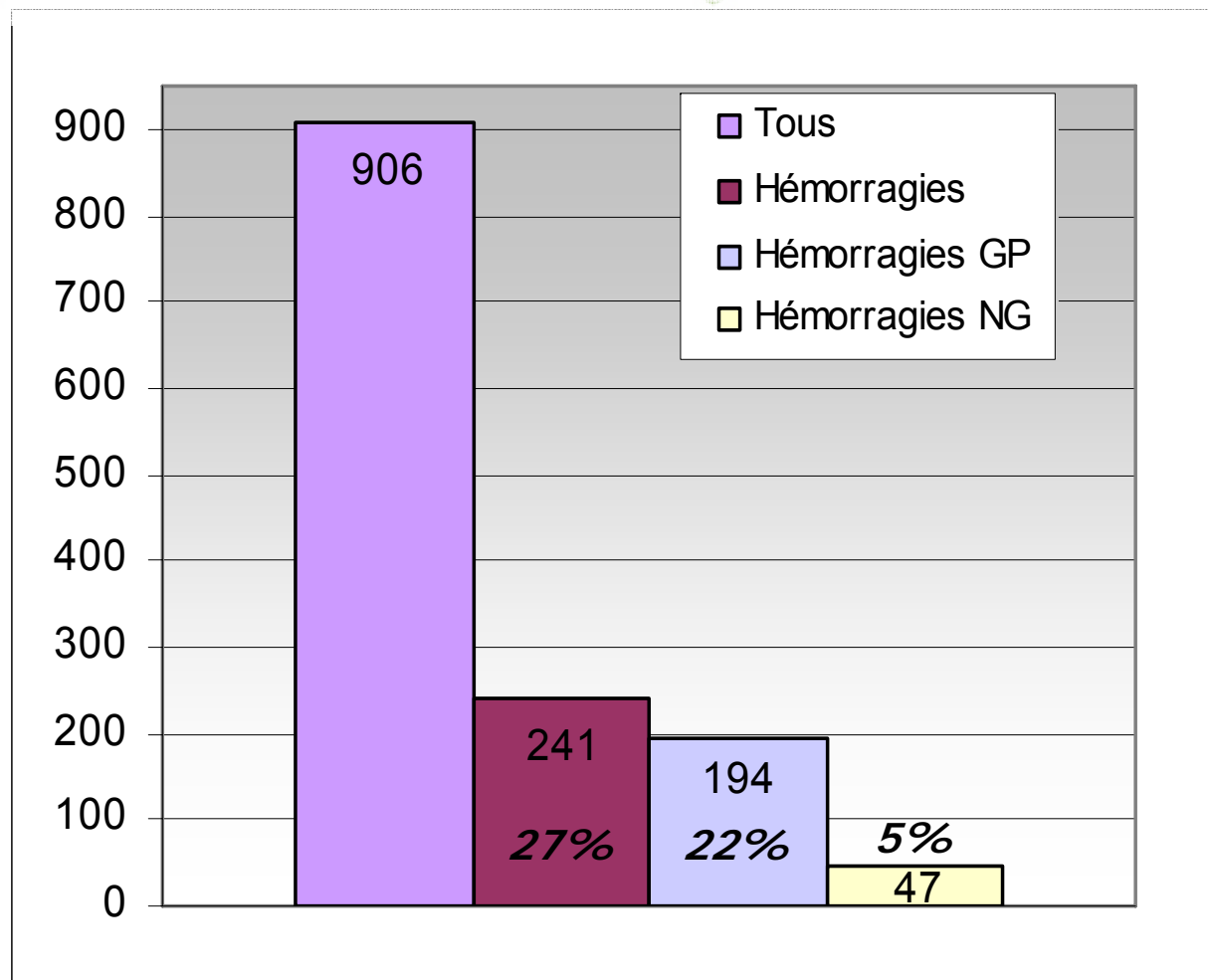


# Caractéristiques des hémorragies





## Répartition selon la gravité

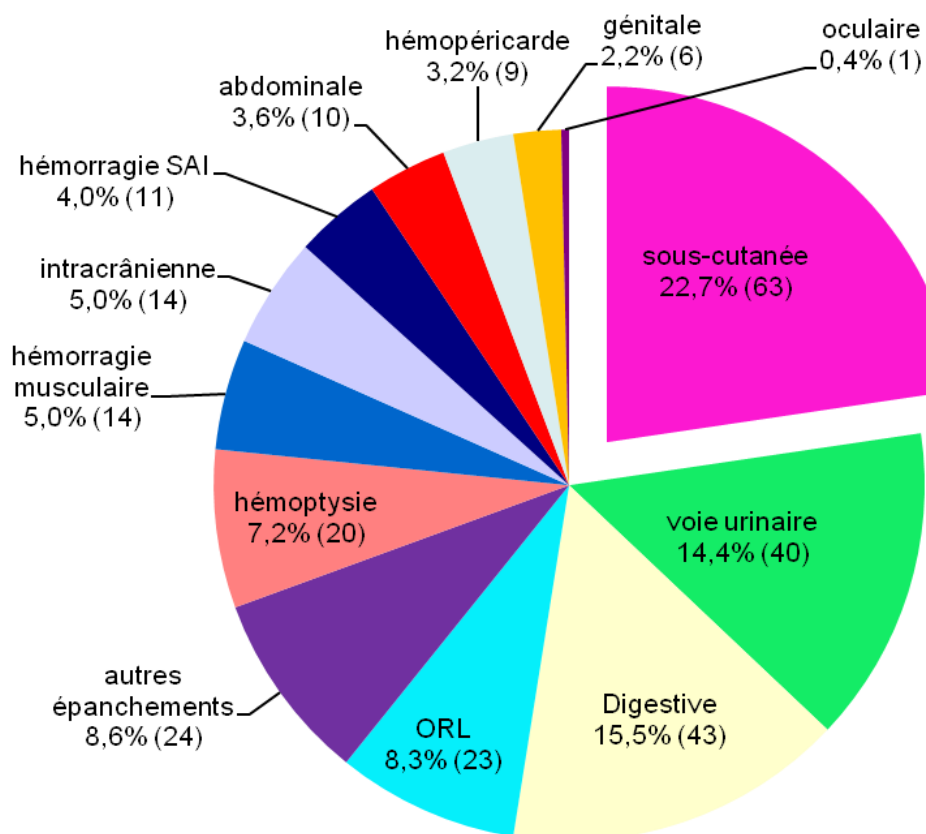


81% des  
hémorragies  
sont graves



## Répartition selon le type d'EI

**241 (27%)**



**194 (81%) Grave PV**

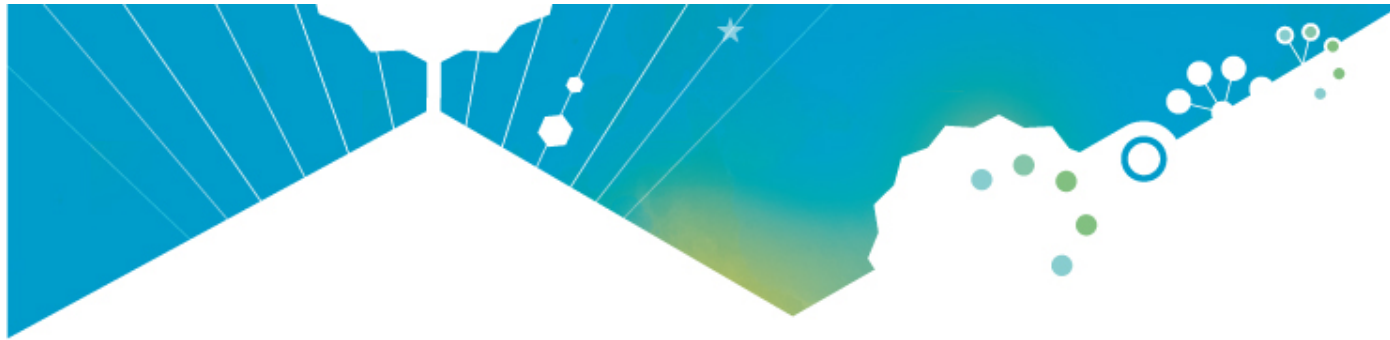
**-17 Décès immédiats**

**-33 Mises en jeu de la vie**

**-142 Hospitalisations**

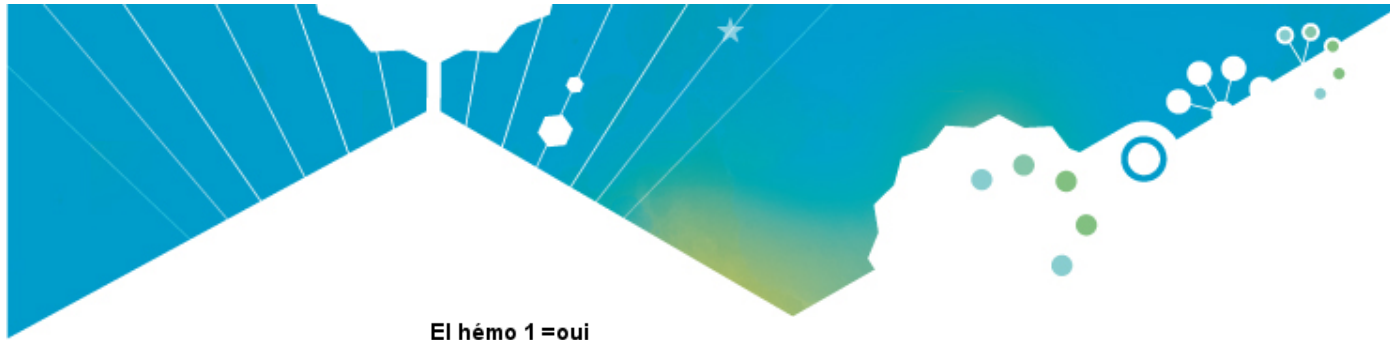
**- 4 Séquelles**

**36 EI ayant entraîné ou ayant pu participer au décès (18,5%)**

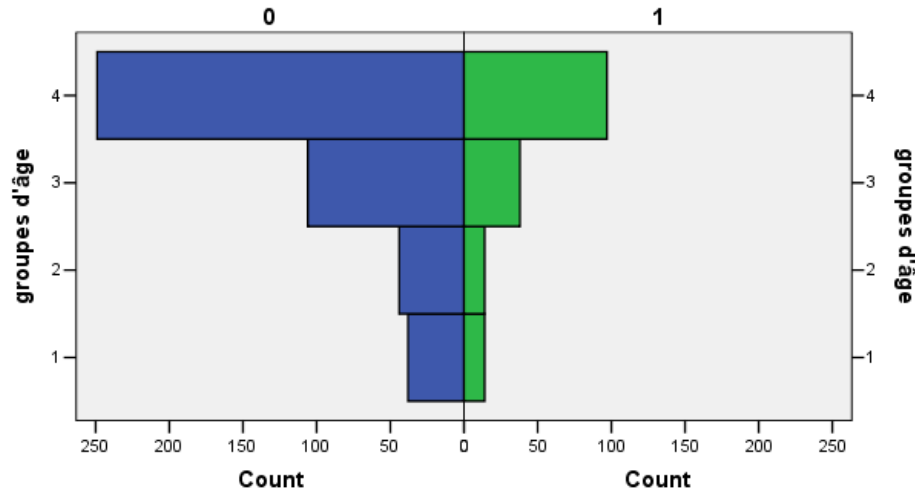


# Caractéristiques des patients





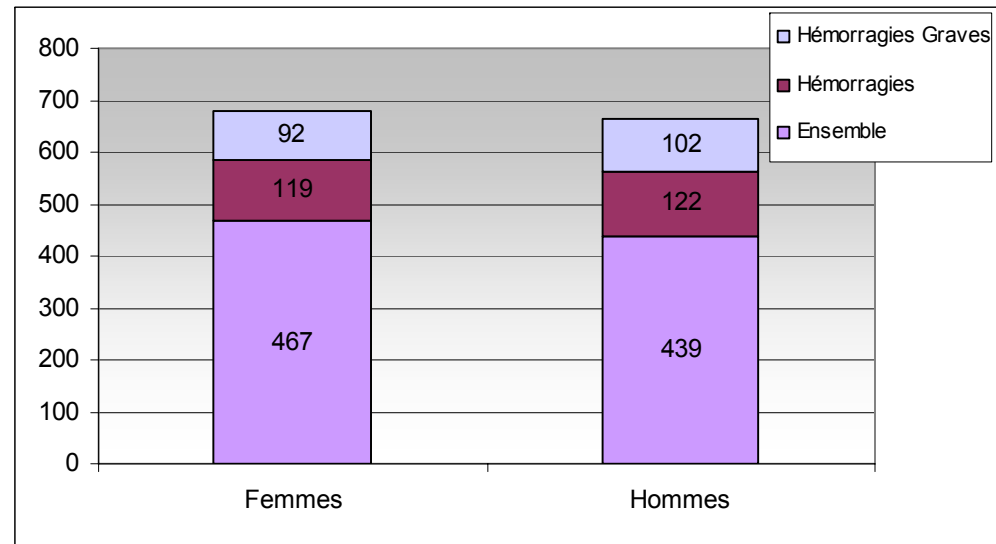
El hemo 1 =oui

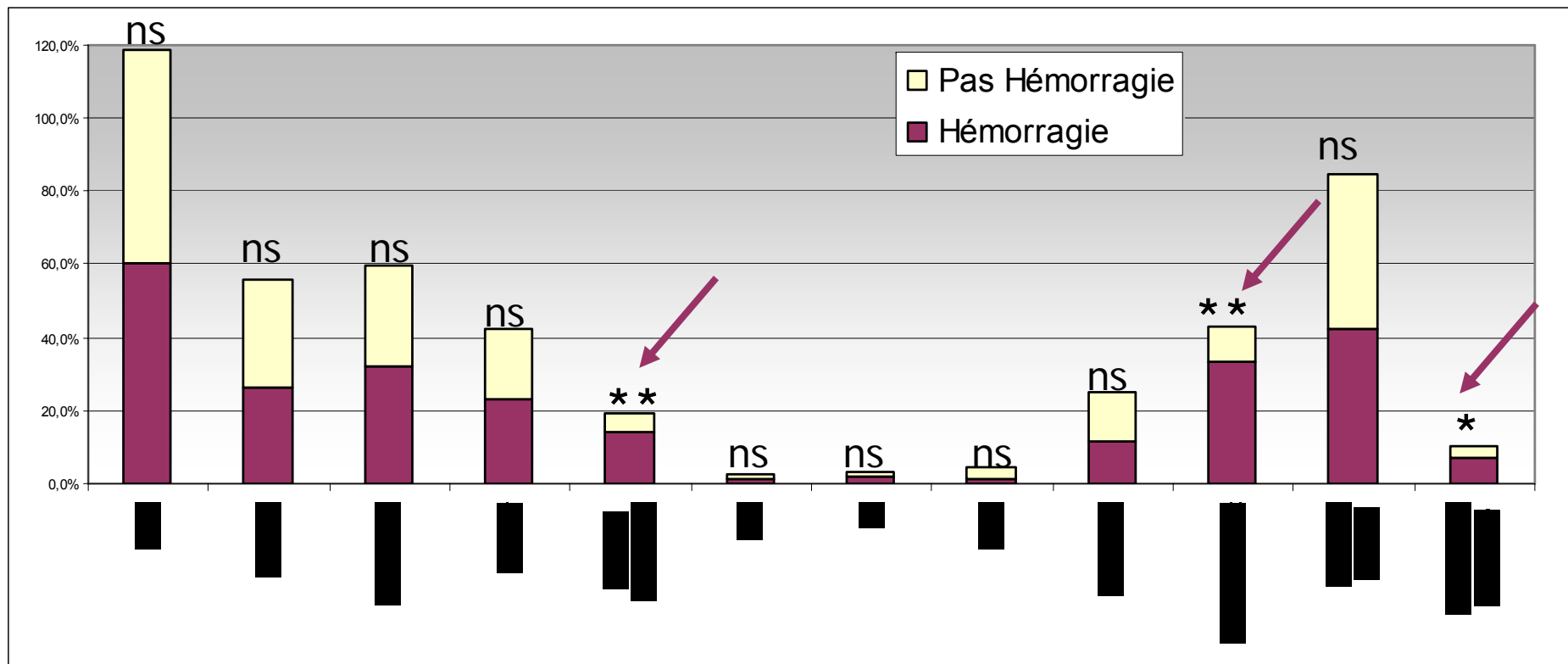


ns

Répartition  
selon le sexe

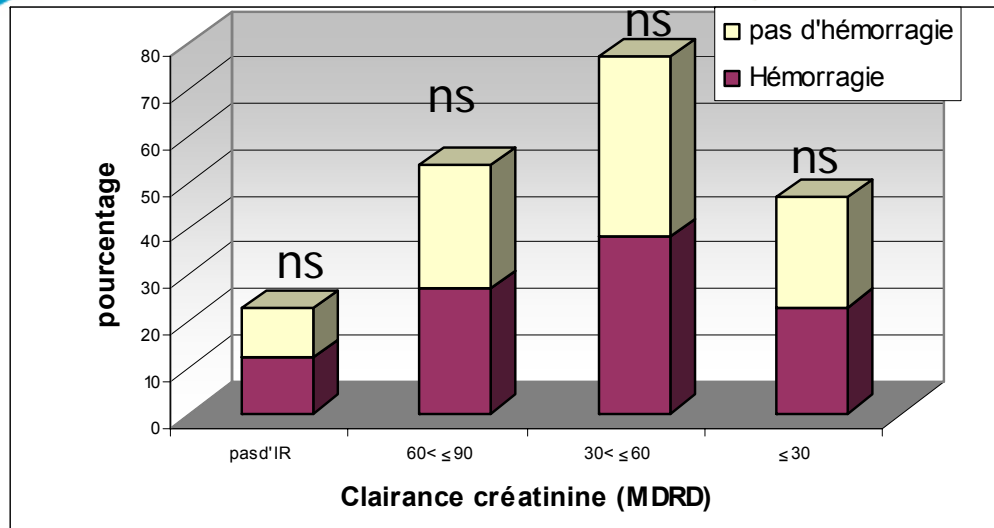
Répartition  
selon l'âge





ns  $p \geq 0,05$   
 \*  $p < 0,05$   
 \*\*  $p < 0,001$

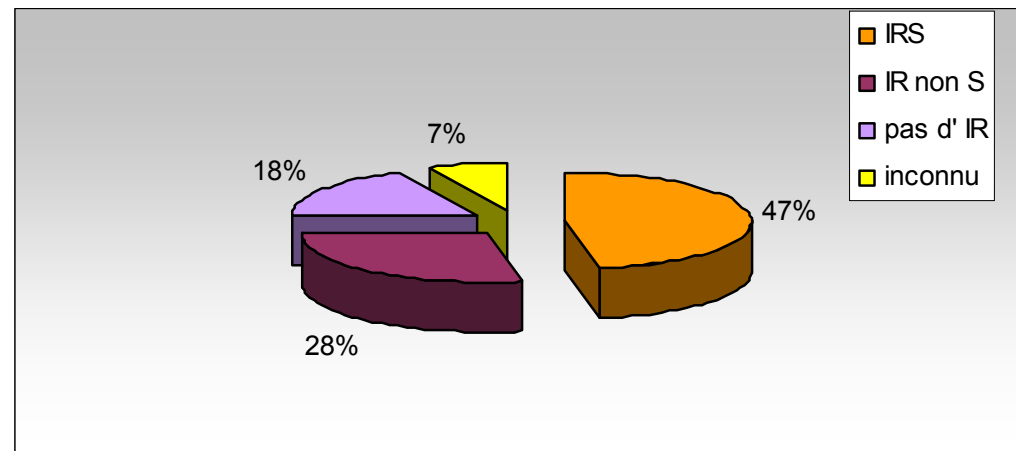
## Répartition selon les ATCD

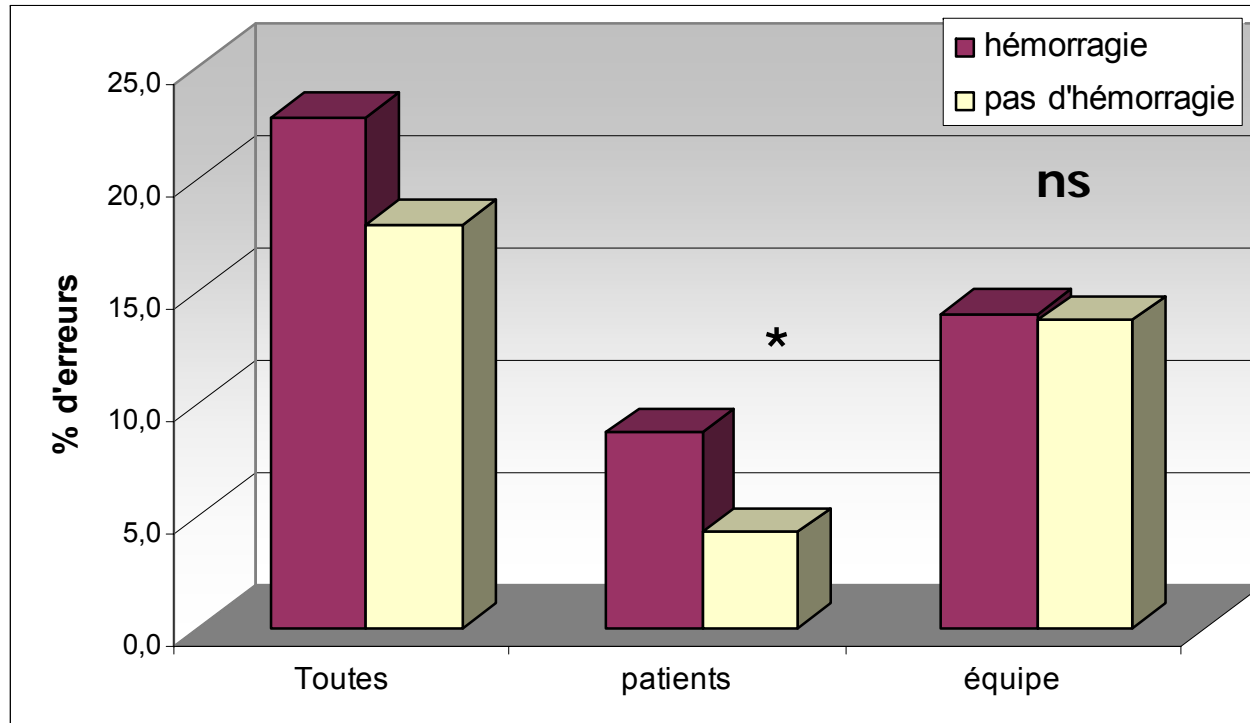
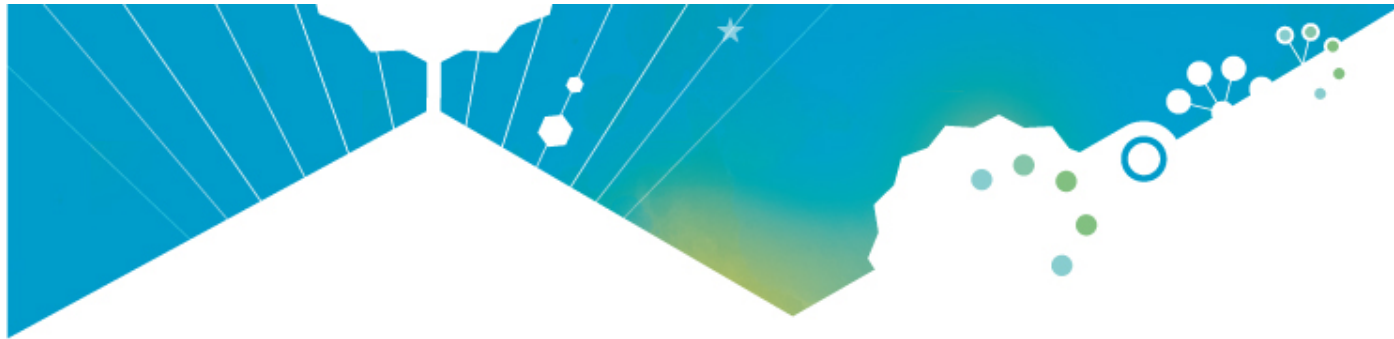


## Fonction rénale

Fonction rénale antérieure des patients ayant une insuffisance rénale sévère à l'inclusion

Dans 46% des cas, la fonction rénale s'est aggravée

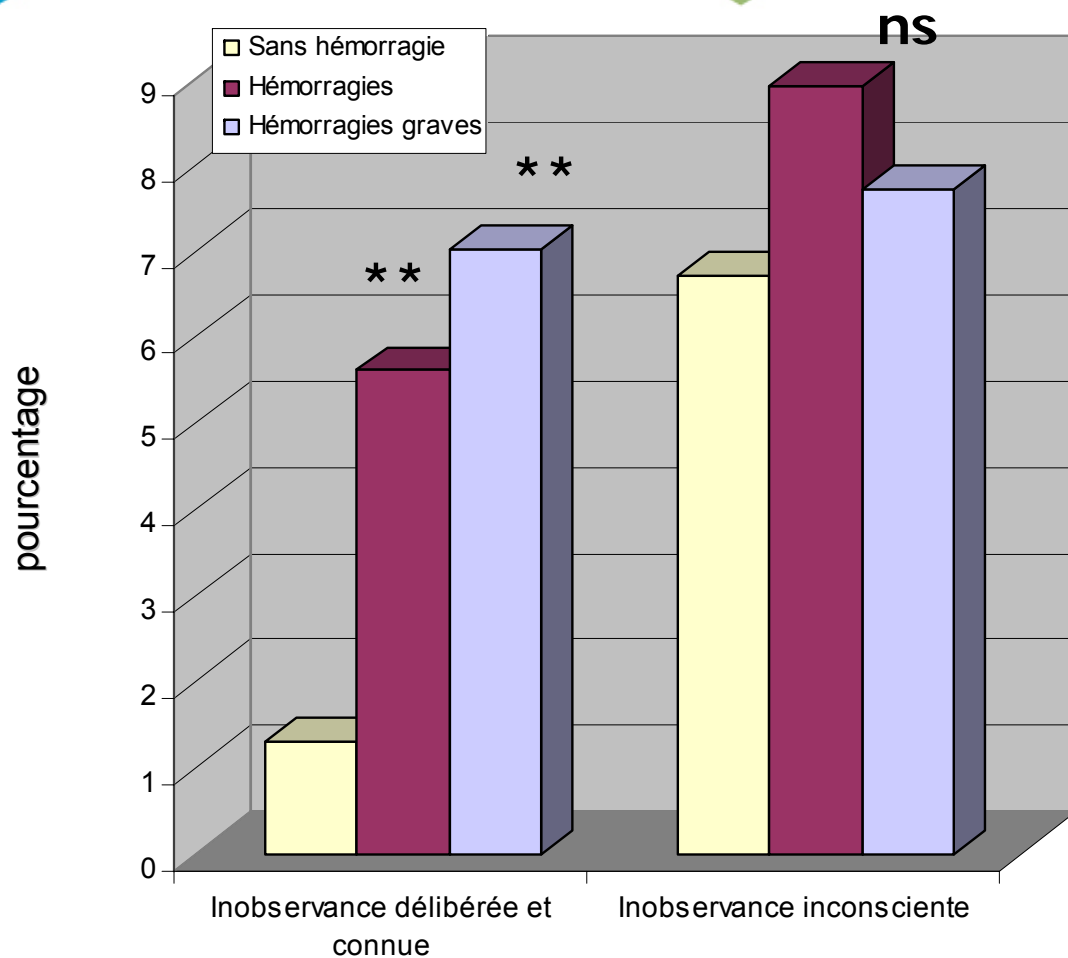




## Modification récente de la posologie

\*  $p < 0,05$



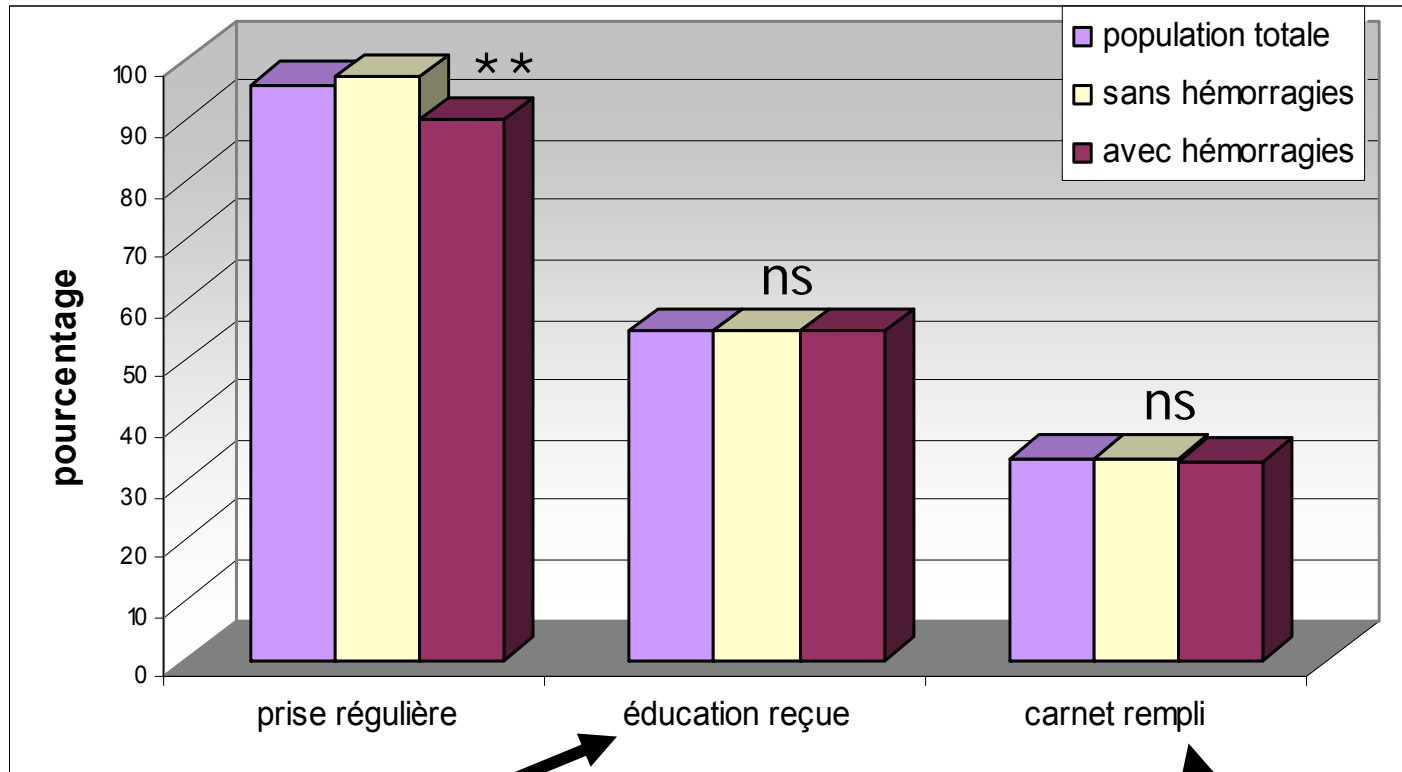


Quels types  
d'erreurs pour  
les patients ?

\*\*  $p < 0,001$

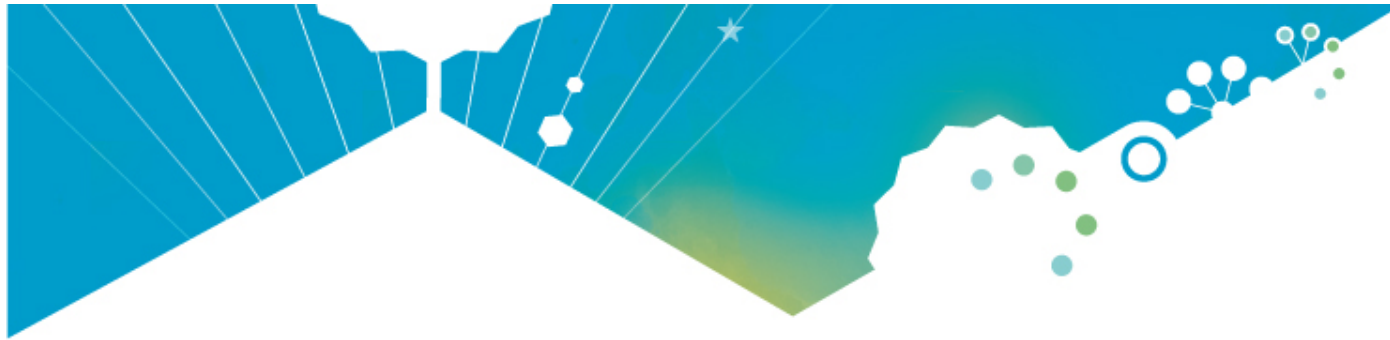


\*\* p<0,01



50% des patients se souviennent avoir reçu une éducation sur leur AVK

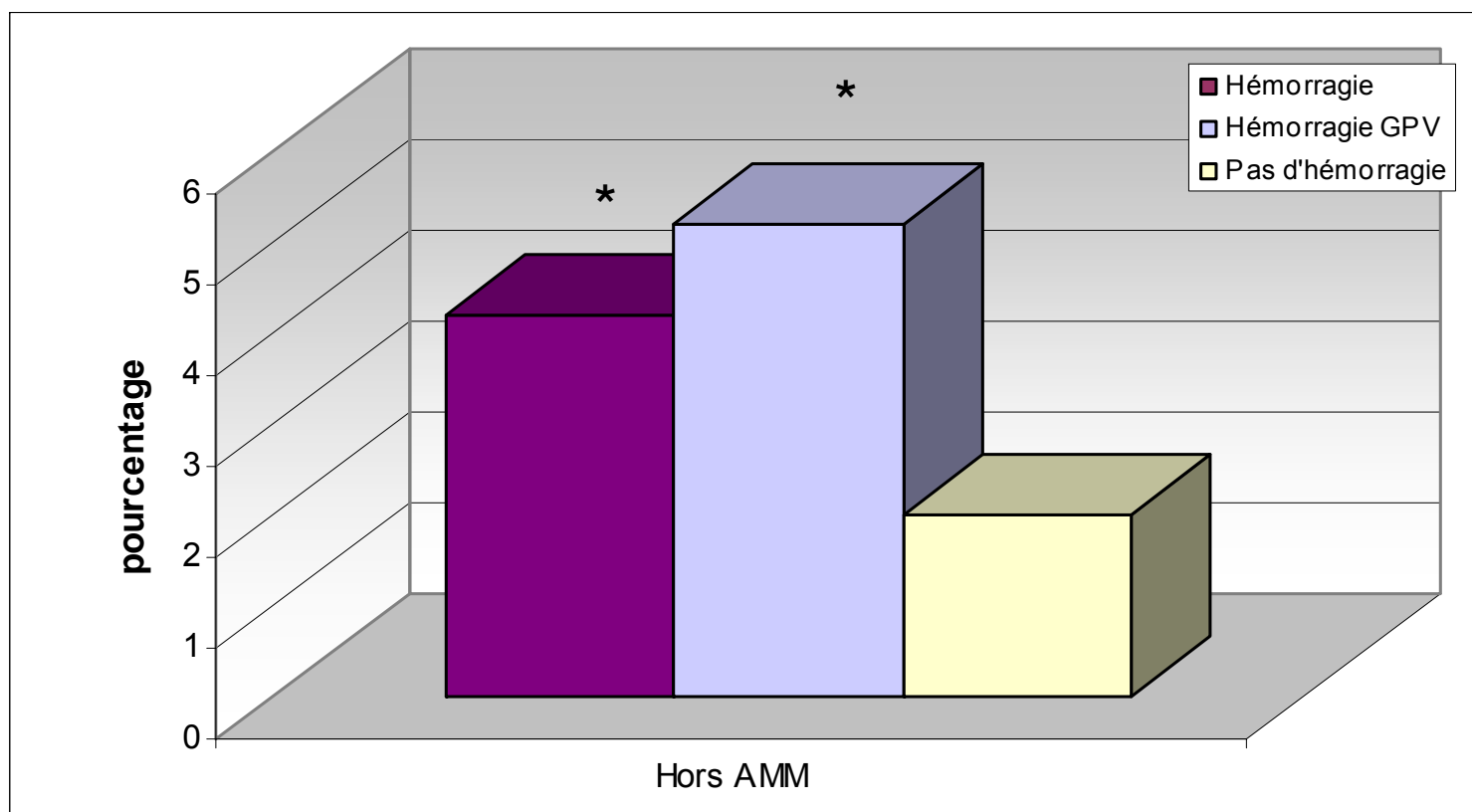
Le carnet semble peu utilisé



# Caractéristiques des traitements

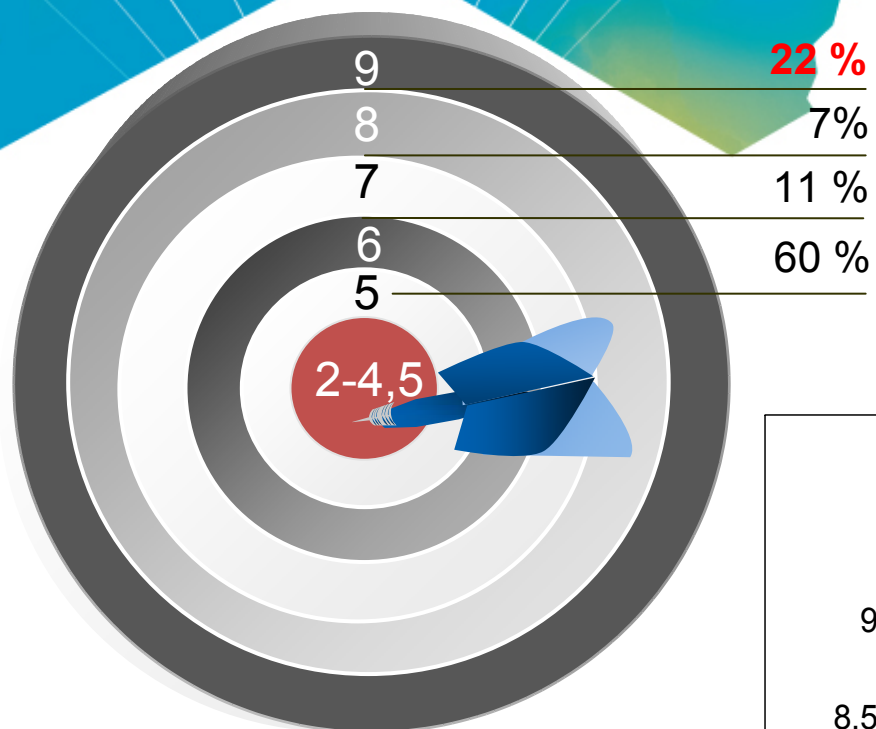


## Respect de l'AMM (indication)

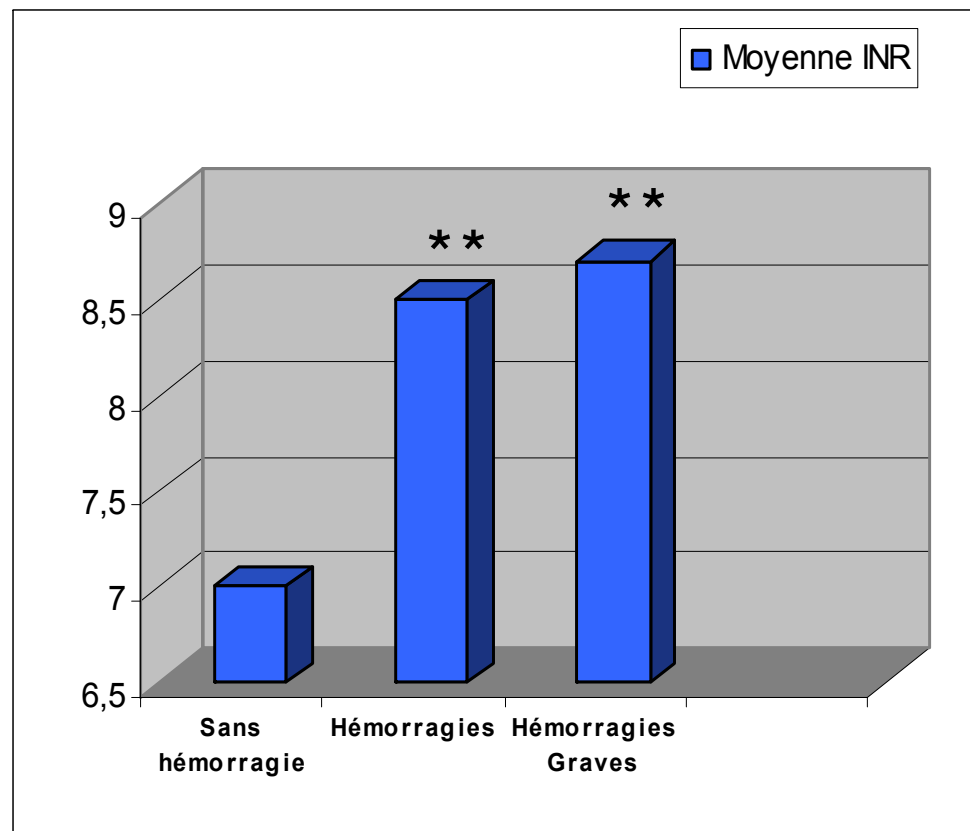


\*  $p < 0,05$

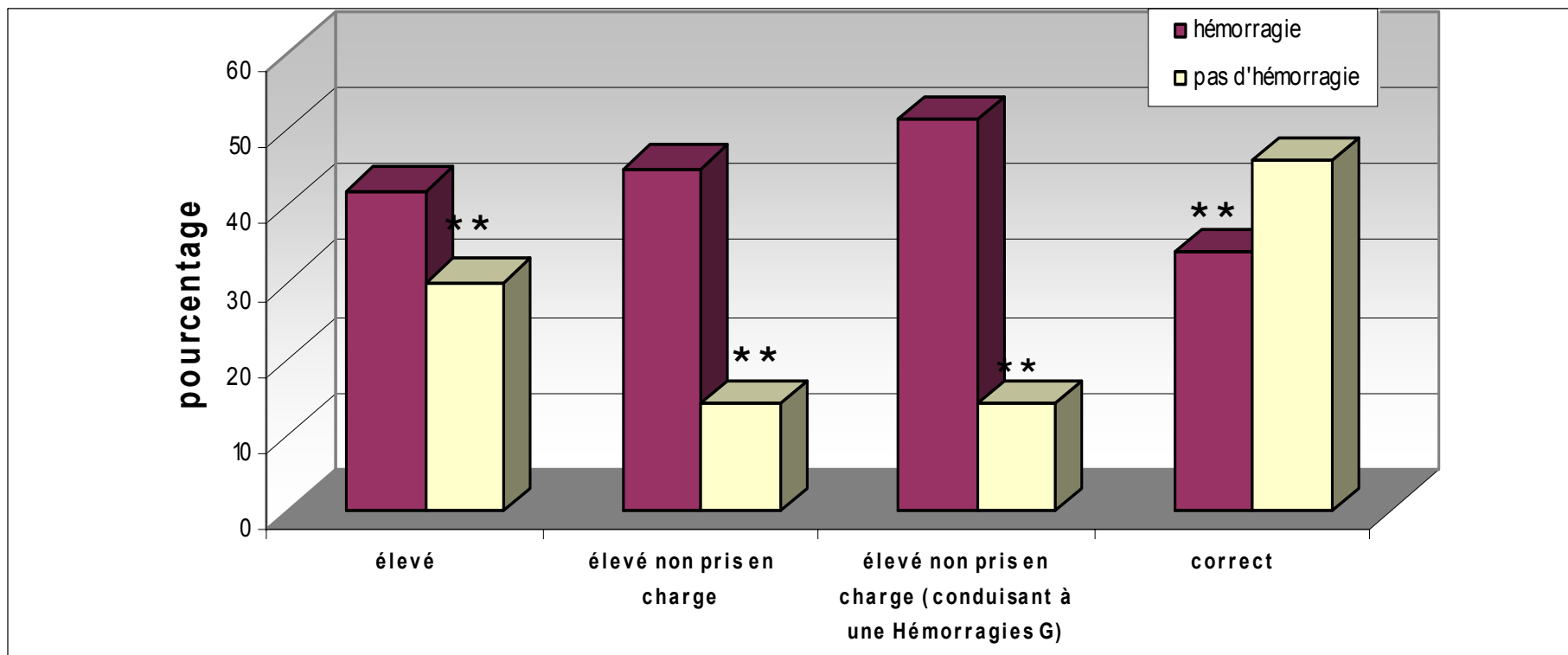
# Répartition selon l'INR



**\*\* p < 0,001**

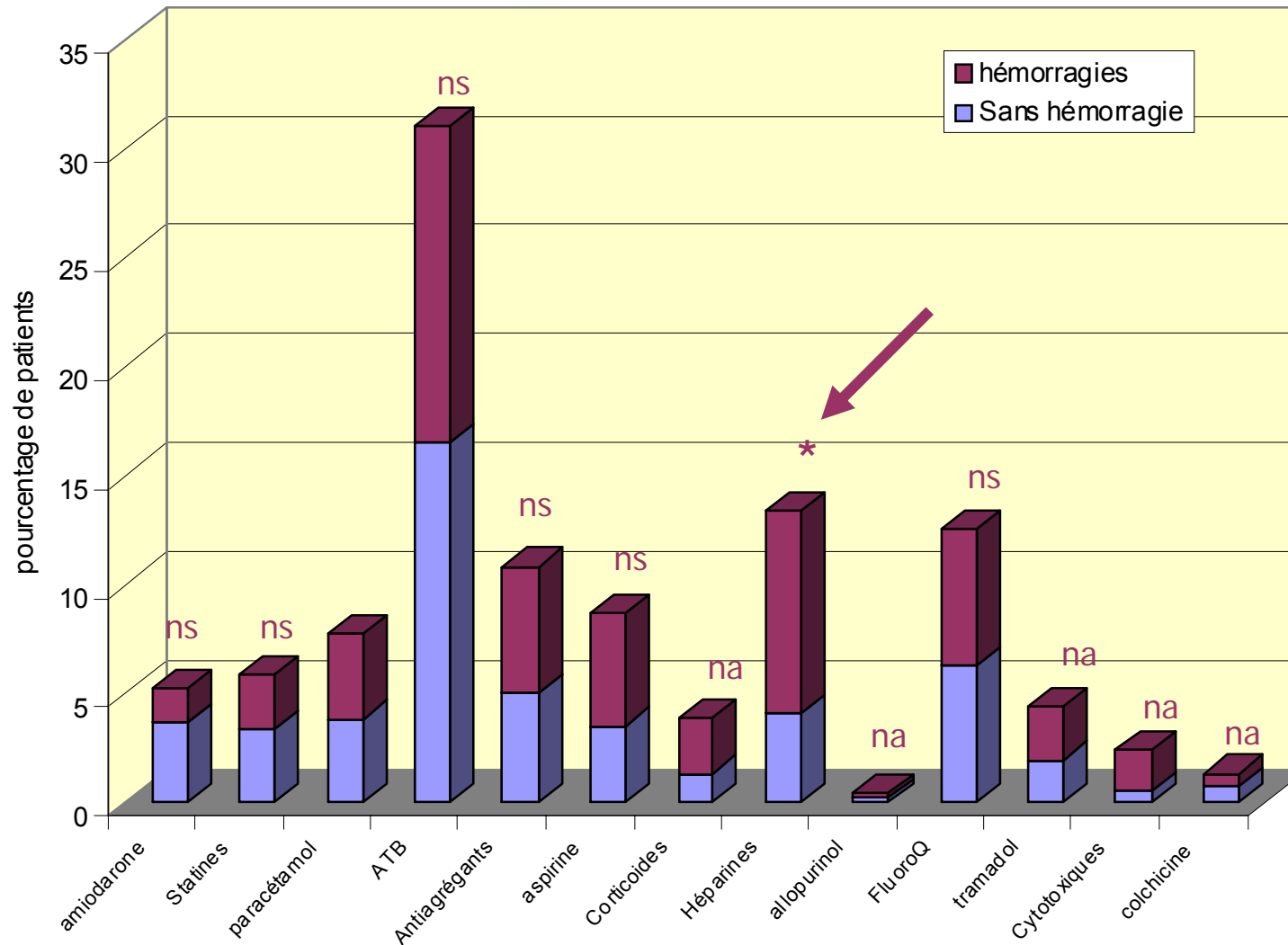


## INR précédent



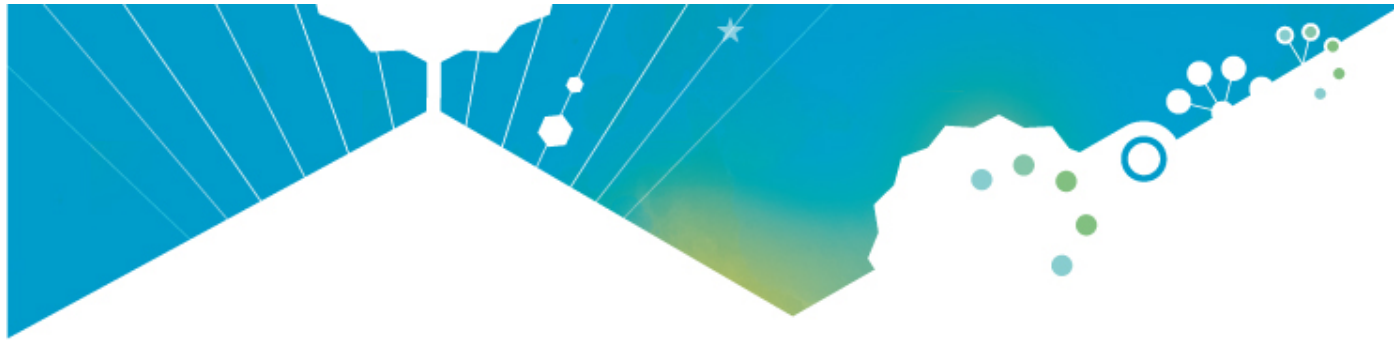
\*\* p < 0,01

# Médicaments associés récemment



## Prédiction de la survenue d'une hémorragie grave par régression logistique

FACTEURS DE RISQUE	OR ajusté	IC 95%	<i>p</i>
Age	1	0,9-1,0	ns
<b>INR <math>\geq</math> 8,5</b>	2,3	1,4-3,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>ATCD de lésions digestives (&lt; 3 mois)</b>	4	1,9-8,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Traumatisme (&lt; 15 jours)</b>	5,2	3,1-8,8	<b>&lt;0,001</b>
Hors AMM	2,6	0,9-7,4	ns
Héparine (depuis <15 jours)	2	0,9-4,5	ns
<b>Inobservance connue</b>	3,9	1,5-9,8	<b>&lt;0,01</b>



# Évitabilité





## Choix de l'échelle

Pas de méthode de référence « gold standard »

**Méthode de P. Olivier** (*Thérapie 2005; 60(1):39-45*) :

- la mieux adaptée
- Méthode objective

**Item A** *Respect des recommandations du médicament*

**Item B** *Facteurs de risque identifiés chez le malade*

**Item C** *Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient*

**Item D** *Prescription incontournable ou pas*

### SCORE GLOBAL :

- **Évitable**
- **Potentiellement évitable**
- **Inévitable**
- **Inévaluable**

# Méthode de travail

- Constitution groupe de travail
- professionnels issus de spécialités différentes (cardiologue, neurologue, médecine générale, pharmacien, infirmière)
- Possédant une compétence et une expérience en matière de pharmacovigilance



**plusieurs réunions,  
plusieurs versions de l'échelle**

PHARMACOVIGILANCE

Thérapie 2010 Mai/Juin; 65 (3): 261-268  
DOI: 10.2515/therapie/2010010

© 2010 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

## Évaluation de l'évitabilité des accidents hémorragiques sous antivitamines K

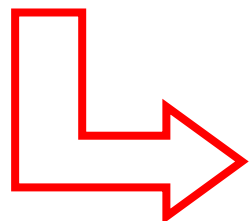
Valérie Gras-Champel<sup>1,2</sup>, Valérie Brenet-Dufour<sup>1</sup>, Julien Moragny<sup>1</sup>, Henri Masson<sup>1</sup>, Estelle Davidau<sup>1</sup>, Kamel Masmoudi<sup>1</sup> et Michel Andrejak<sup>1,2</sup>



Graves

## Les hémorragies étaient-elles évitables?

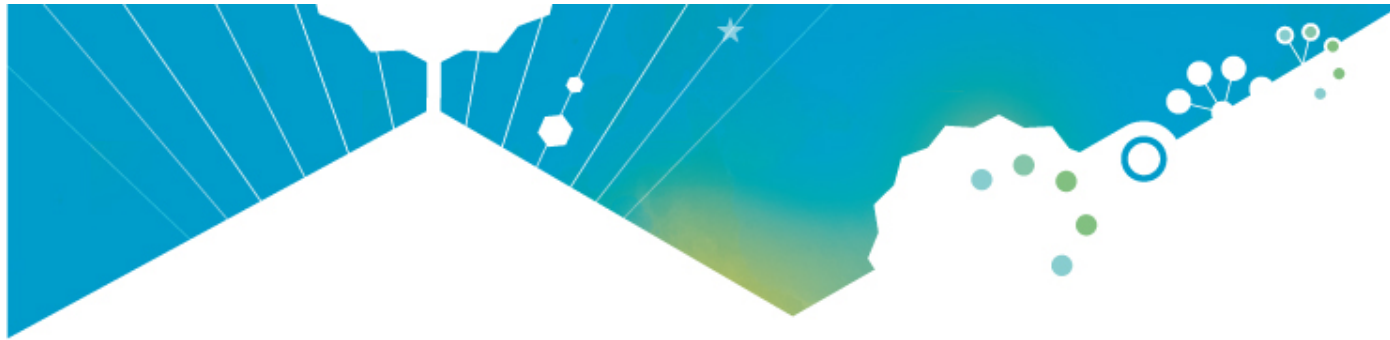
Évitable	Potentiellement évitable	Inévitable	Inévaluable
<p><b>25 (13%)</b> (2 décès rapporté à l'AVK et 1 où il a pu y contribuer)</p>	<p><b>70 (36%)</b> (8 décès rapportés à l'AVK et 8 où il a pu y contribuer)</p>	<p><b>36 (18,6%)</b></p>	<p><b>63 (32,4%)</b></p>



**58% des décès rapportés directement à l'AVK étaient évitables ou potentiellement évitables**

# Recherche de la causalité

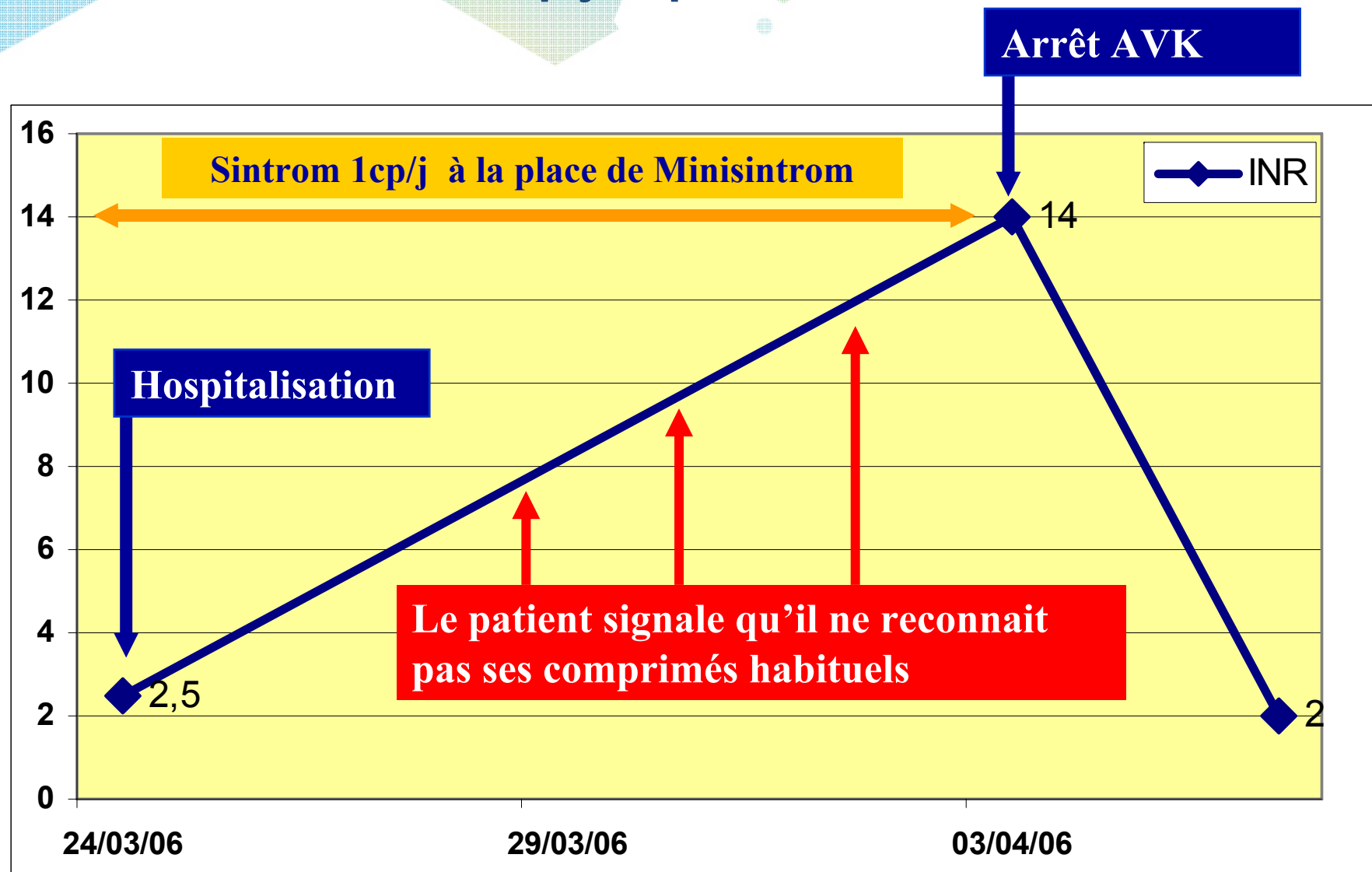
Explication la plus vraisemblable expliquant la survenue de l'hémorragie	Hémorragies évitables (%)	Hémorragies potentiellement évitables (%)	TOTAL (%)
<b>REFLEXION MEDICALE : Pertinence du choix thérapeutique</b>		<b>5</b>	<b>5</b>
Hors AMM		3,5	3
Contre-indication absolue		2,5	2
<b>CIRCUIT DU MEDICAMENT</b>	<b>62,5</b>	<b>53,5</b>	<b>55</b>
INR précédent élevé avec prise en charge non adaptée	50	28,5	32
Délai de prise en charge de l'hémorragie		13	11
Interactions déconseillées		9,5	8
Erreur professionnel de santé	12,5	2,5	4
<b>CHARACTERISTIQUES DU MALADE</b>	<b>37,5</b>	<b>40,5</b>	<b>40</b>
Facteurs de risque d'EIM mal pris en compte	6	30	26
Mauvaise observance		3,5	3
Mauvaise adaptation aux conditions de vie du patient	31,5		11



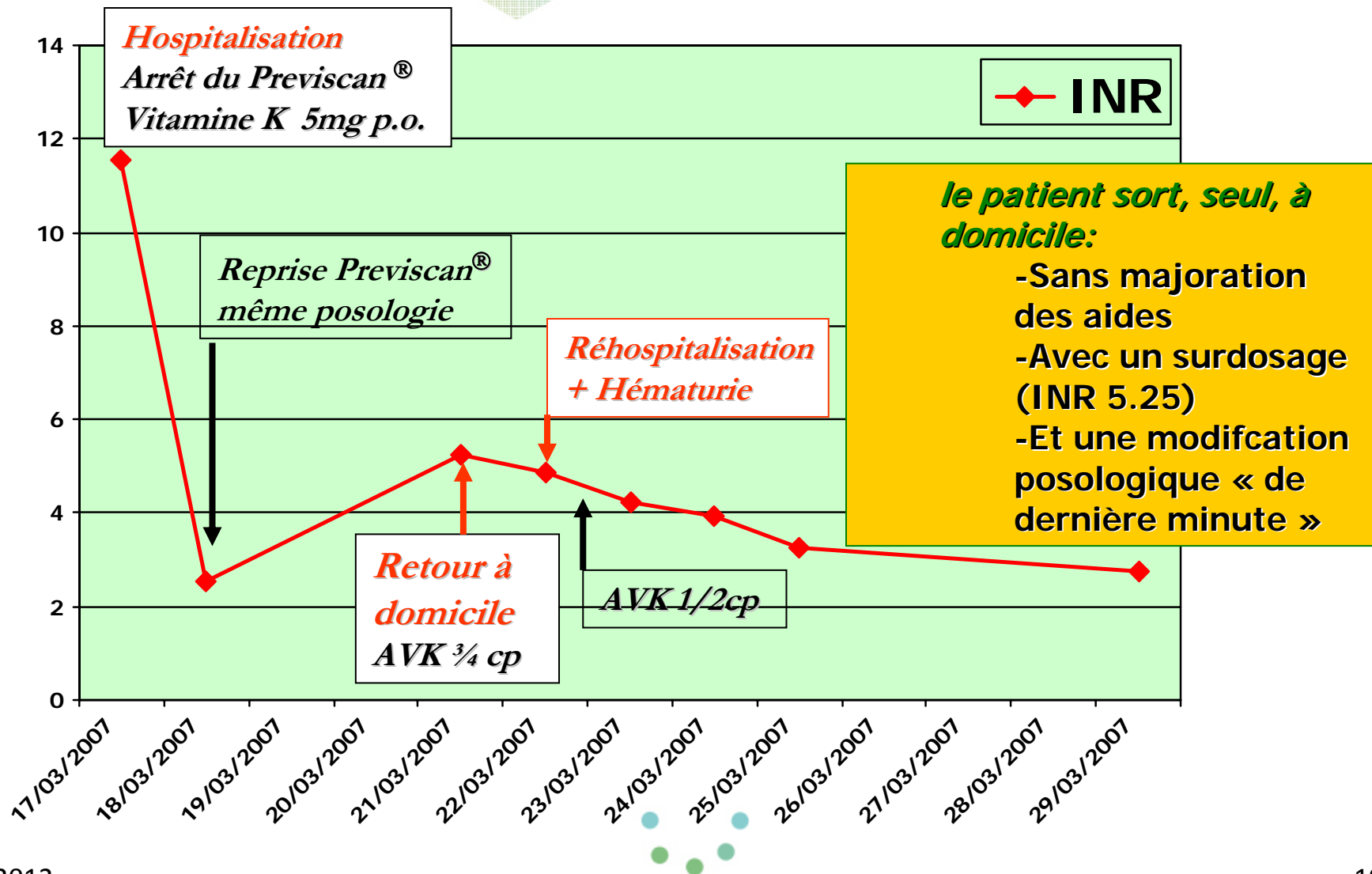
# Quelques exemples de cas



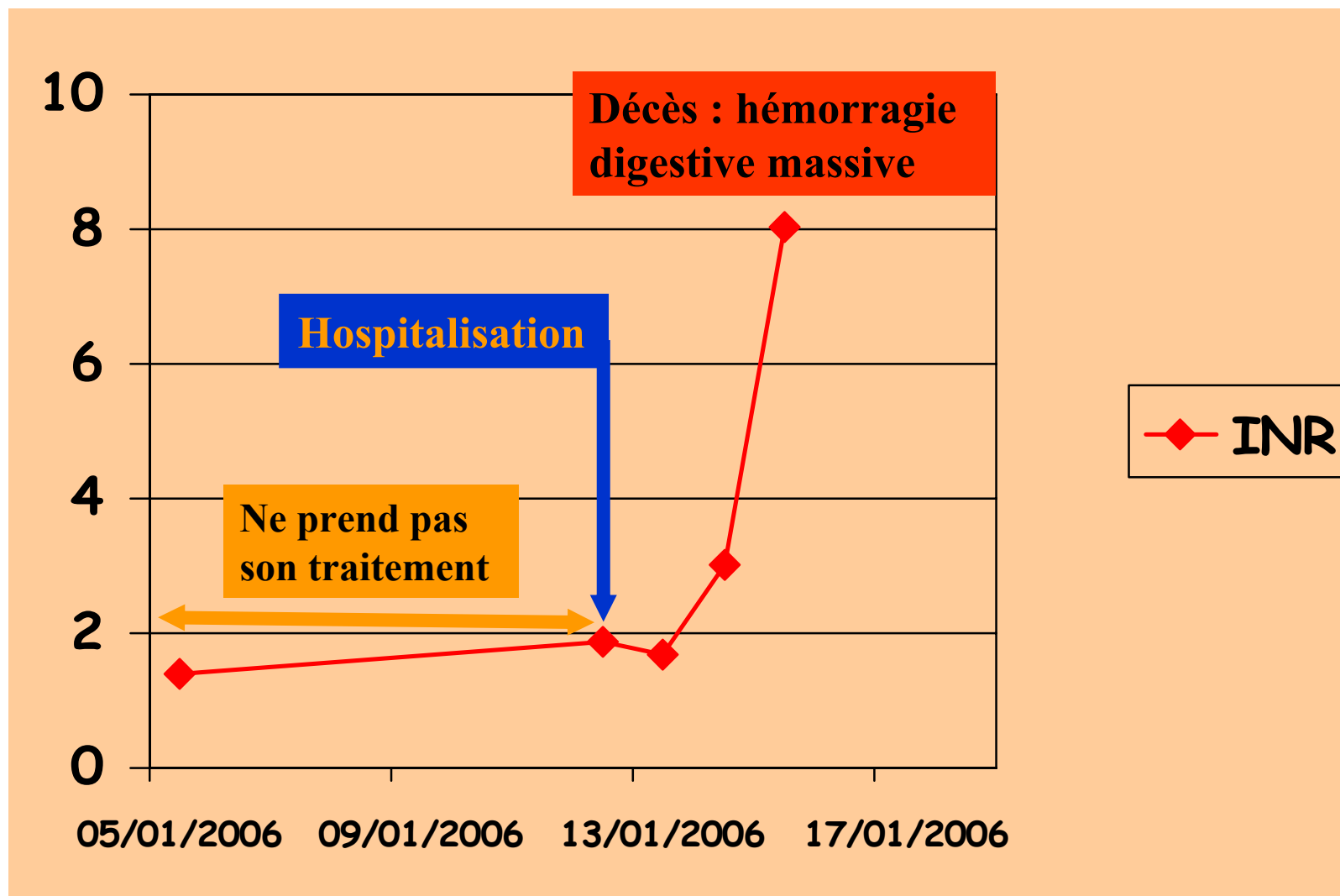
- **HOMME, 79 ans, ACFA**
- **Sous Minisintrom® 1cp/j depuis 3 mois**



- **HOMME, 70 ans, ACFA, Sous Previscan® 1cp/j**
- **vit seul, déséquilibre alimentaire avéré, édenté, aide à domicile inexistante, dit ne pas avoir reçu d'éducation au tt AVK**

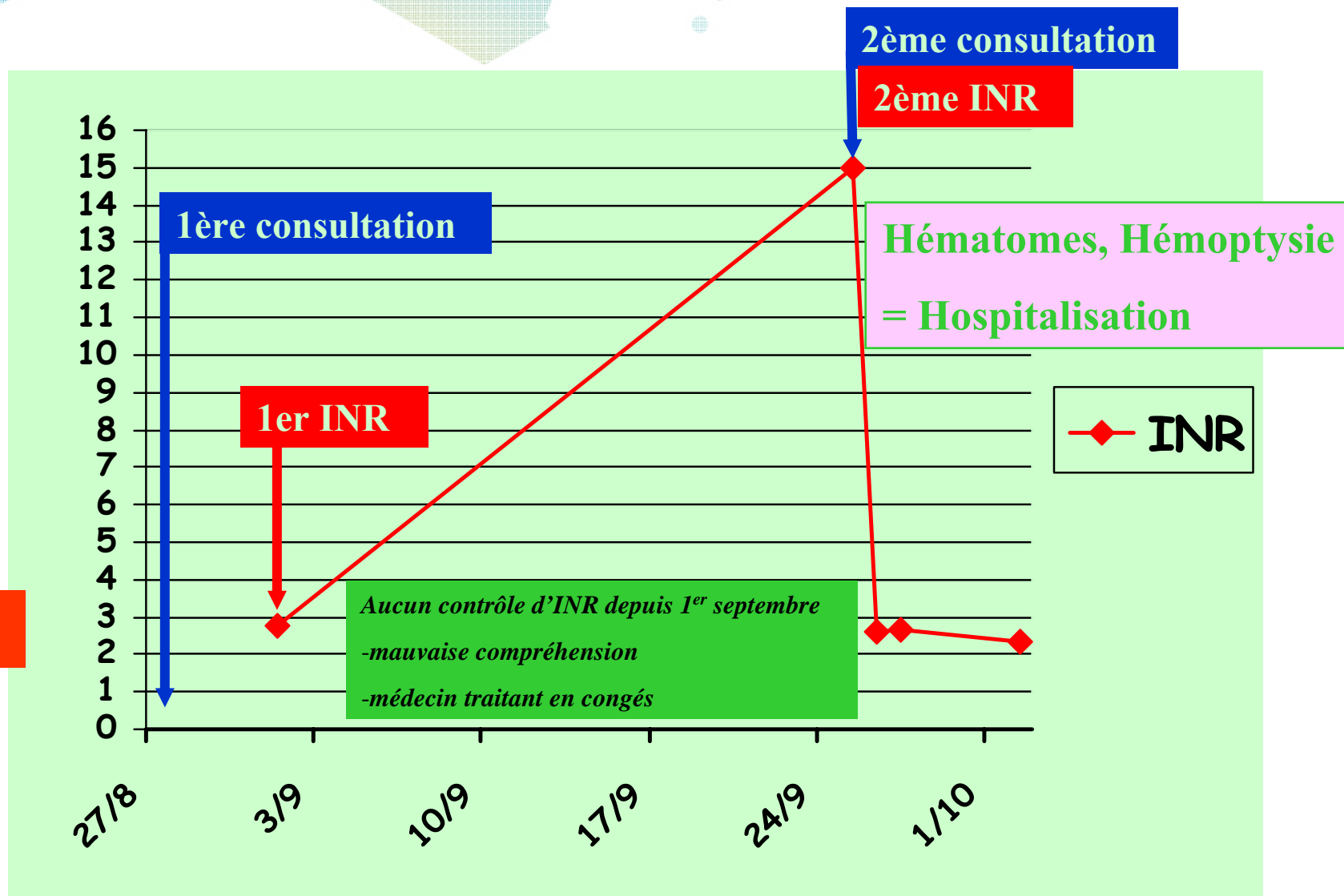


- **HOMME, 83 ans, ACFA**
- **Sous Sintrom® depuis plusieurs années**
- **Résistance au traitement AVK ?**

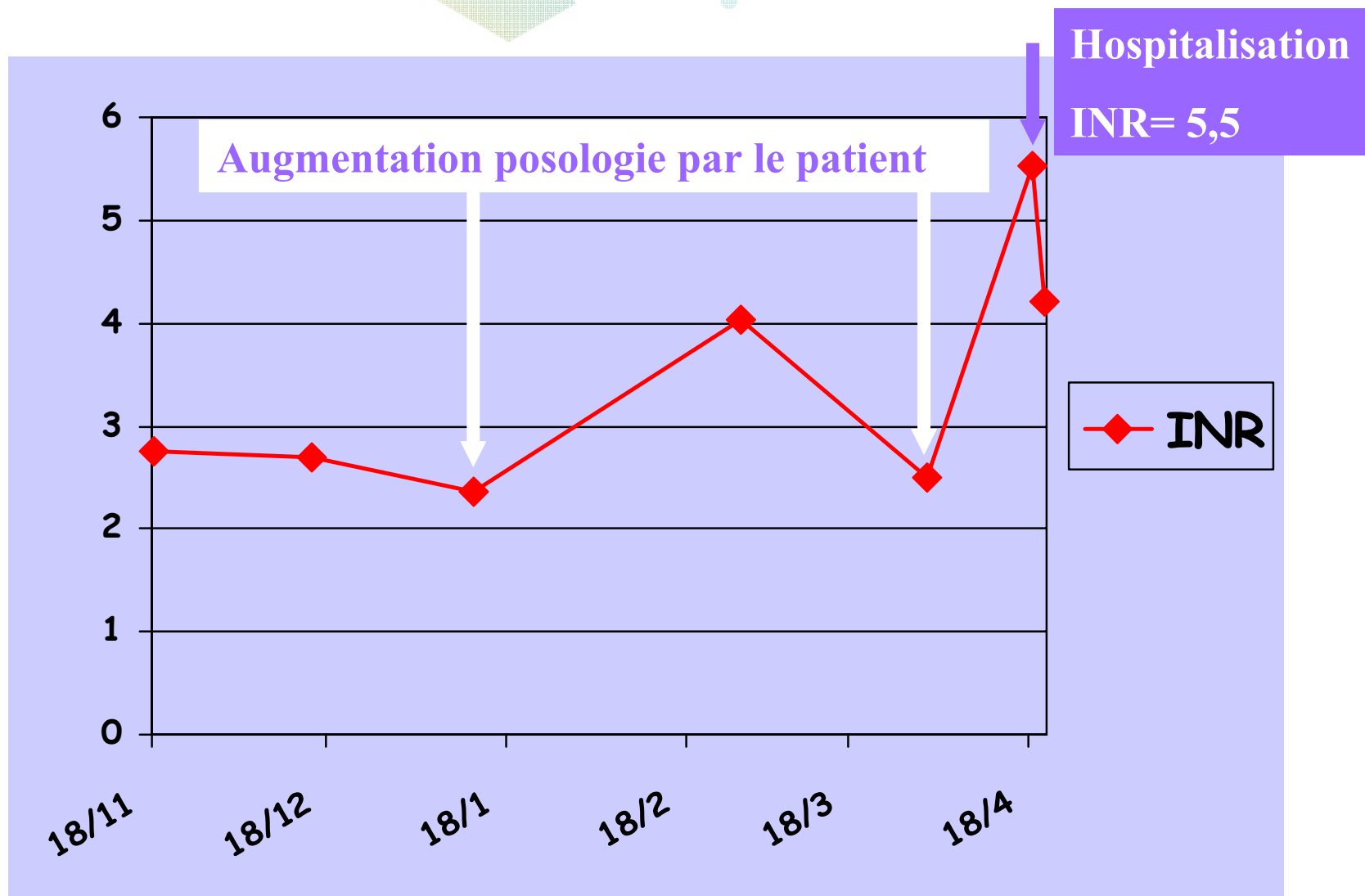




- FEMME, 64 ans, dit avoir reçu éducation thérapeutique
- ACFA, sous Préviscan® depuis fin Août 2006



- HOMME, 86 ans,
- dit avoir reçu et bien connaître son tt AVK
- ACFA, sous Préviscan® depuis juin 1996



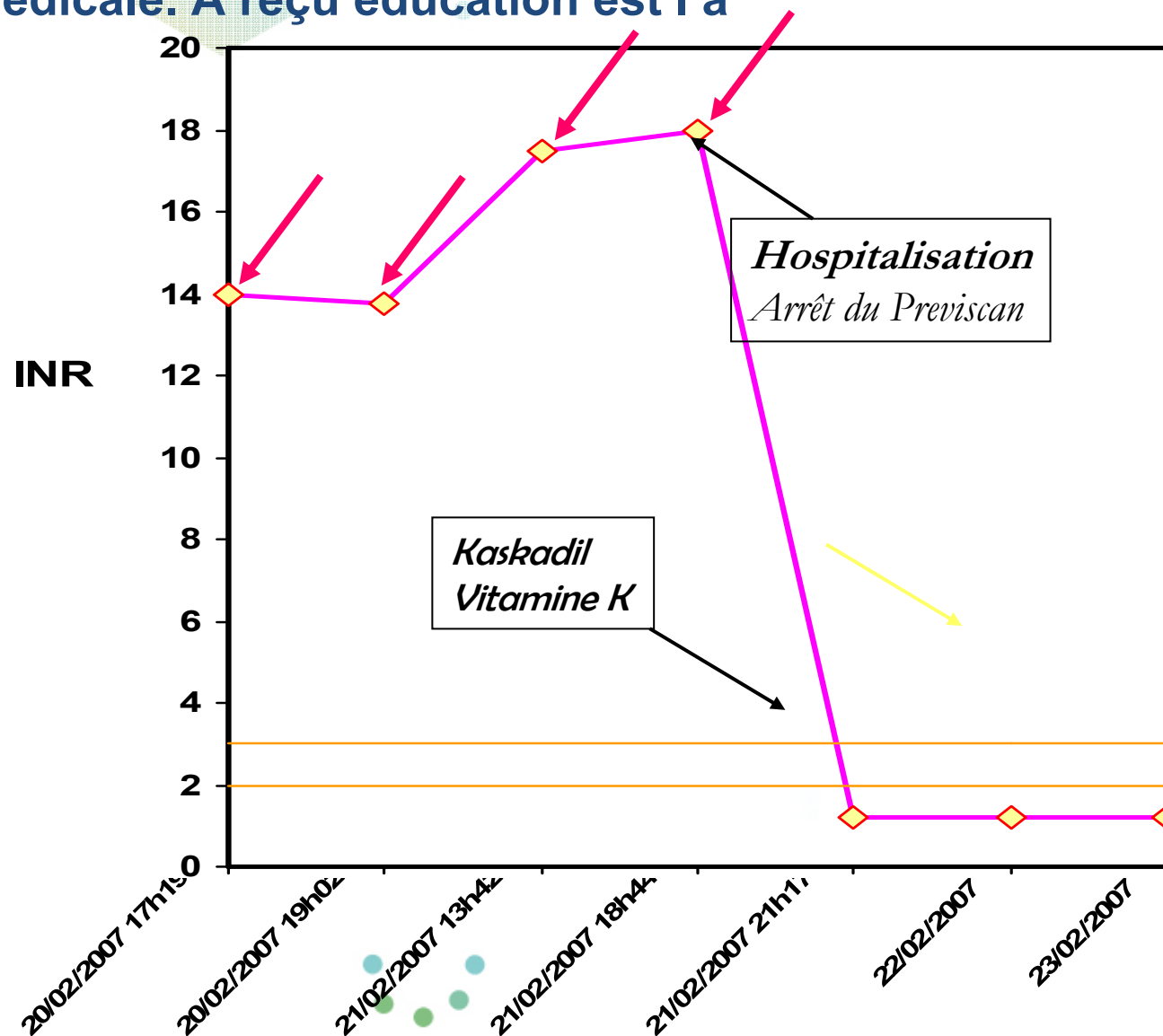
- FEMME, 23 ans, Thrombose veineuse cérébrale
- Anorexie mentale (IMC<17), sous Préviscan®  
3/4cp/j, 3 mois
- Profession paramédicale. A reçu éducation est l'a  
bien comprise !

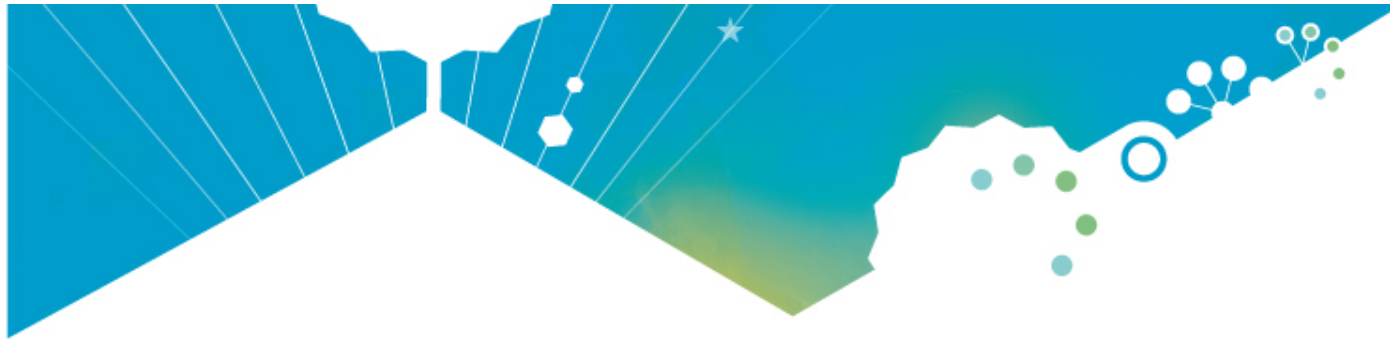
Prise de 2cp/j dans  
un but de TS depuis  
1 semaine

« Appel au secours  
auprès de ses  
collègues »

4 INR >13 avant  
hospitalisation

Résultat INR pas  
transmis au MT  
puisque la  
demande d'INR  
n'émanait pas de lui





# Discussion - Conclusion



- Problème international
- Multiples facteurs de risque
- Peu ressortent sauf...
  - ➔ très connu : INR
  - ➔ peu étudiés : défaut d'observance, conditions de vie, transmissions entre professionnels

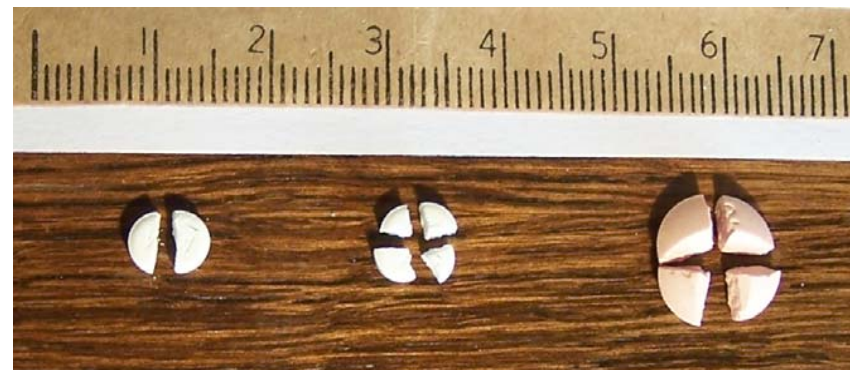
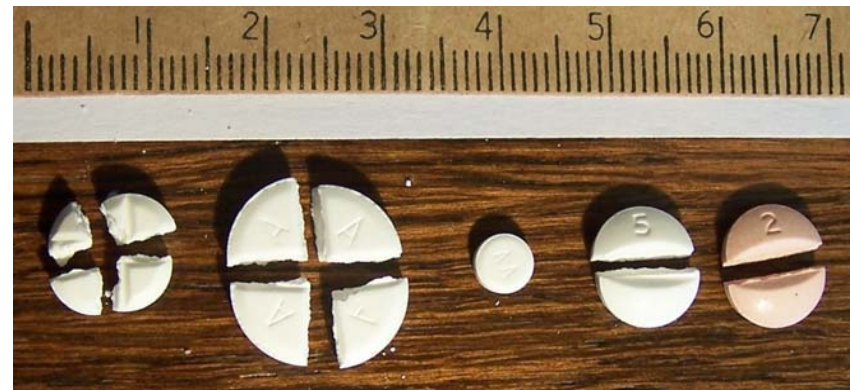
- Une partie non négligeable semble évitable
- Reflet d'un problème de qualité de prise en charge
- Sous estimation du risque (professionnels/patients)



- Sensibilisation à continuer (information, enseignement)
- Véritable éducation thérapeutique
- Modification des habitudes françaises :
  - ➔ Intérêt des réseaux ?
  - ➔ Autosurveillance
- Échelle d'évitabilité comme outil de travail
- Évaluation des pratiques professionnelles



- Considération pratique :
  - ➔ Spécialité
  - ➔ Forme galénique



## L'avenir ?



- Développement de nouvelles molécules actives aussi par voie orale et plus maniables :
  - ➔ dabigatran (Xarelto<sup>®</sup>)
  - ➔ rivaroxaban (Pradaxa<sup>®</sup>)
  - ➔ apixaban...

