



Journal Homepage: - www.journalijar.com
**INTERNATIONAL JOURNAL OF
 ADVANCED RESEARCH (IJAR)**

Article DOI: 10.21474/IJAR01/xxx
 DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/1764>



RESEARCH ARTICLE

BLEEDING THE AVK STUDY WITNESS CASES: ABOUT 200 PATIENTS.

A.Chetoui, F.Saykouk, M.Ztati and A.Khatouri.

Service de Cardiologie. Hôpital Militaire d'Avicenne. Marrakech.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 12 August 2016
 Final Accepted: 22 Septembre 2016
 Published: October 2016

Key words:-

Vitamin K antagonist-Hemorrhagic
 accident-Risk factor.

Abstract

Hemorrhagic stroke is the most common and the most dreadful complication of the vitamin K antagonists. This work is a case control study, involving 200 patients under VKA, followed in cardiology consultation of the military hospital of Marrakech, spread over one year, from December 2013 to November 2014. The purpose of this work is to determine the epidemiology of bleeding with VKA, as well as highlight the characteristics of patients who have this serious complication. Among the 200 patients, 30 (15%) had a hemorrhagic stroke. The average age of these patients was 57.6 years with a sex ratio of 1, 14. The majority of cases had at least a bleeding risk factors (age > 60 years : 46.6%, the biological overdose of INR 87% , drug interactions : 43% , hypertension 28%, serious heart disease: 14% , stroke : 20% , renal failure:17% , HAS- BLED score \geq 3 : 23.33%). Valvular heart disease and valve replacement were the most common indications (42%), followed by atrial fibrillation (31%). The mean duration of treatment was 4.5 years. 46.5% were severe bleeding as classified by Levine. The gastro-intestinal tract represented the most frequent site of bleeding (23%). Poor adherence was the main cause of bleeding, found in 39% of cases. Our work could define some predictive risk factors of bleeding to be considered during monitoring of patients on VKA. Prevention remains the average capital to limit occurred of the complications.

Copy Right, IJAR, 2016., All rights reserved.

Introduction:-

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants utilisés par voie orale. Ils permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations prothrombogènes. Toutefois, ces médicaments sont la cause de complications dont les plus fréquentes et les plus graves sont les accidents hémorragiques. L'évaluation du rapport bénéfice sur risque est nécessaire [1]. Le but de ce travail est de déterminer l'épidémiologie des accidents hémorragiques aux AVK ainsi que de ressortir les caractéristiques des patients qui ont présenté cette complication grave.

Materiels et methode:

Il s'agit d'une étude cas témoin (descriptive, rétrospective), réalisée au service de cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, étalée sur une année, de Décembre 2013 à Novembre 2014. Sont inclus dans l'étude, les patients sous AVK, suivis en consultation. Les patients ayant eu un accident hémorragique sous AVK constituent le groupe des cas, alors que le groupe témoin est composé de patients recevant des AVK et n'ayant pas présenté

Corresponding Author:- A.Chetoui.

Address:- Service de Cardiologie. Hôpital Militaire d'Avicenne. Marrakech.

d'hémorragie. Pour chaque patient une fiche de recueil des données a été utilisée. Elle comprenait les données anthropométriques, les antécédents, l'indication de l'AVK, l'ancienneté de sa prescription et les traitements associés. Les paramètres biologiques recensés étaient principalement l'INR (au moment de l'accident), le taux d'hémoglobine, le bilan rénal et le bilan hépatique. La fiche comportait également des données sur l'accident hémorragique (gravité et localisation). On a calculé le débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule MDRD qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie) et qui rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en ml/min/1,73m².

Resultats:-

Parmi les 200 patients, 30 (15%) ont présenté un accident hémorragique. L'âge moyen de ces derniers patients est de 52.7ans \pm 1.9 ans. L'âge de la majorité (103 cas) des patients qui sont sous AVK varie entre 41 et 60 ans. Le sexe ratio est de 1.14.

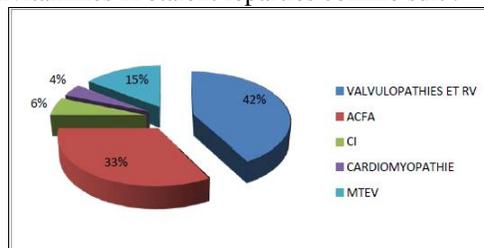
La surcharge pondérale figure comme le principal facteur de risque cardiovasculaire, retrouvée chez 69 patients soit un pourcentage de 33%. L'HTA est en seconde position, retrouvée chez 57 patients (28%). 43 patients sont diabétiques soit un pourcentage de 21%. Les principaux antécédents étaient répartis comme suit

Tableau I:- Les antécédents des patients

Antécédent	Nombre	%
AVCI	6	20%
Infarctus du myocarde	2	7%
Insuffisance cardiaque	2	7%
Insuffisance rénale	5	17%
Gastrite	2	7%

AVCI : accident vasculaire cérébral ischémique

Les indications de la mise sous antivitamines K étaient réparties comme suit :



RV: remplacement valvulaire

ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire. **MTEV :** maladie thromboembolique veineuse.

Figure 1 Répartition des cas selon l'indication des AVK

La durée moyenne du traitement était de 4.5 ans \pm 1.5 ans. La périodicité moyenne de contrôle est de 2 mois avec des extrêmes allant de 1 semaine à 7 mois. 67% des cas étaient sous au mois 3 traitements associés, 43% prenaient un traitement interagissant avec l'Acénocoumarol (le seul AVK utilisé chez nos patients). La majorité des cas étaient en surdosage (26 cas) avec un INR entre 3.5 et 7.9, alors que 4 cas seulement avaient un INR dans les marges (entre 2.5 et 3).

La figure 2 illustre la répartition des cas selon le DFG (figure2)

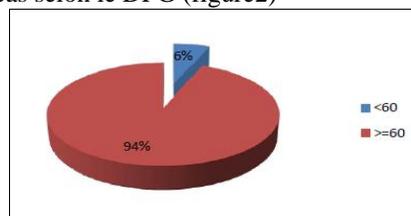


Figure 2:- Répartition des cas selon le DFG (ml/min/1.73m²)

Tableau II:- Comparaison entre les cas qui ont présenté un accident hémorragiques et les patients du groupe témoin.

Caractéristiques des patients	Témoins (n=170)	Cas (n=30)	P value
Moyenne d'âge	51.9 ans	57.6 ans	NS
Age>60 ans	29.5%	46.6%	0.013
Sexe :			
• Homme :	51% (86 cas)	53% (16 cas)	NS
• Femme :	49% (84 cas)	47% (14 cas)	NS
FDRCx :			
• Diabète	21% (35 cas)	25% (8 cas)	0.033
• HTA	28% (48 cas)	28% (9 cas)	NS
• Dyslipidémie	20% (34 cas)	9% (3 cas)	NS
• Surcharge pondérale	20% (57 cas)	38% (12 cas)	NS
ATCD :			
• AVC	7 % (12cas)	20 % (6cas)	0.022
• Gastrite	4 % (6cas)	7 % (2cas)	NS
• IDM	1% (2cas)	7 % (2cas)	NS
• IC	4 % (7cas)	7 % (2cas)	NS
• Embolie pulmonaire	2% (3cas)	3% (1cas)	NS
• Néphropathie	2% (3cas)	3% (1cas)	NS
• BPCO	2% (3cas)	0%	NS
• Aucun	79% (134cas)	53% (16cas)	NS
Indication des AVK :			
• Valvulopathies	49% (85cas)	42 % (14cas)	NS
• ACFA	34 % (57cas)	31 % (10cas)	
• Cardiopathie ischm	5% (9cas)	9% (3cas)	
• Cardiomyopathies	4 % (6cas)	6% (2cas)	
• MTEV	15 % (26cas)	12 % (4cas)	
Durée moyenne du traitement	3ans	4.5ans	NS
Poly médication	64% (110cas)	67% (20cas)	NS
Bilan :			
• INR dans les marges	67% (114cas)	13% (4cas)	<0.001
• Moyenne du DFG	138 ml/min/1.73m ²	83.46ml/min/1.73m ²	0.033
• Moyenne de l'HB	12.16g/dl	10.45g/dl	NS
Moyenne de HAS-BLED score	2	3	<0.001

Le score HAS-BLED des patients au moment de l'accident hémorragique indique que 23.33% des cas avaient un risque élevé d'hémorragie.. 46,5% des hémorragies étaient graves selon la classification de Levine. La mauvaise observance du traitement était la principale cause des saignements, retrouvée chez 39% des cas. Une cause organique était trouvée dans 8% des cas. Le tableau II présente une comparaison entre le groupe des cas (hémorragie +) et le groupe des témoins (hémorragie -) pour toutes les variables étudiées, tout en montrant la p value des variables trouvées significatives.

Discussion:-

Les accidents hémorragiques sous AVK sont fréquents et potentiellement graves. L'incidence de ces accidents varie selon les études de 3.8 à 16.5%. Celle des complications hémorragiques majeures étudiées séparément se situe entre 1.3 et 3.4%. En France, l'incidence des épisodes hémorragiques graves sous AVK est de 4,9/100 patients-année et d'accidents mortels de 0,8/100 patients/année [3-4]. Il semble que le risque hémorragique sous AVK augmente avec l'âge. Le risque relatif de saignement majeur est de 3.2 pour les patients âgés de 60 ans et plus [5-6]. Au-delà de 40 ans, le risque d'hémorragie majeure augmente de près de 50 % par décennie. Des analyses multi variées indiquent qu'un âge >75 ans est la seule variable reliée à la survenue d'hémorragie indépendamment de toute lésion organique [7-8]. Dans notre étude, l'âge avancé constitue un facteur prédictif de saignement sous AVK (46.6% des patients du groupe hémorragie (+) sont âgés de plus de 60 ans vs 29.5 % pour le groupe hémorragie (-); p =0.013). Certaines conditions cliniques

particulières sont reconnues comme facteurs de risque de saignement en cas de traitement par les AVK. Les facteurs identifiés sont les suivants: hypertension artérielle, diabète, pathologies cérébrovasculaires, pathologies cardiaques graves, antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, IDM récent, anémie sévère, présence d'une pathologie néoplasique, insuffisance rénale (créatinine sérique > 1,5 mg /dl) ou hépatique [6-9]. Dans notre étude, les facteurs de risque qui sont significativement présents dans le groupe des cas en comparaison avec le groupe des témoins, sont le diabète et les AVC. Classiquement on constate qu'il existe un risque accru d'événement hémorragique sous AVK à l'instauration du traitement [4]. Une étude récente montre que 68% des patients ayant débuté un traitement AVK depuis moins de 3 mois ont développé un accident hémorragique et que la probabilité de développer une hémorragie sous AVK pendant cette période est 6 fois plus élevée que lors d'un traitement prolongé, démontrant que la période d'initiation du traitement expose particulièrement le patient aux surdosages et aux complications [6]. D'autres travaux rapportent que la durée du traitement ne semble pas liée à l'incidence des saignements [4]. Les interactions médicamenteuses des AVK sont nombreuses, principalement décrites dans la littérature sous forme de cas cliniques. Une étude récente de cas-témoins montre que la poly médication est directement incriminée dans l'exposition au risque hémorragique lors d'un traitement par les AVK [10]. La même étude rapporte que l'association AVK-antiagrégant plaquettaire est retrouvée pour 7 des 34 cas soit 20,6 % des cas et pour 6 des 70 témoins, soit 8,6 % des témoins ($p = 0,114$) [10]. Dans notre série, le pourcentage de la poly médication chez les cas est de 67% contre 64% chez les témoins. La différence entre les deux groupes reste non significative. La surveillance biologique s'effectue par la mesure de l'INR: Index Normalized Ratio. Dans notre série, 13 % des cas ont un INR dans les marges contre 67% chez les témoins, soit une p value très hautement significative (<0.001), ce qui concorde avec les données de la littérature. En effet, dans une étude française récente s'intéressant aux hémorragies graves, l'INR moyen à l'admission était de 6 [11].

Un score HAS- BLED ≥ 3 indique que le patient a un risque élevé d'hémorragie [12]. Blas.-Châtelain C, et al rapportent que le risque d'hémorragie grave est 3,9 fois plus élevé lorsque le score HAS-BLED est supérieur ou égal à 3 [10]. Les données retrouvées dans notre étude corréleront ainsi les données de ces articles : La moyenne de HAS BLED est de 3 chez le groupe des cas contre 2 chez les témoins, avec une p value très hautement significative (<0.001). La mauvaise observance du traitement varie selon les études de 10 à 26% [13]. Et selon plusieurs auteurs, elle serait associée à une augmentation du risque hémorragique. Dans notre étude, elle représentait la principale cause des saignements, retrouvée chez 39% des cas. L'hémorragie d'origine gastro-intestinale constitue la complication la plus fréquente de notre série avec 23%, ce qui rejoint les données de la littérature avec des pourcentages plus importants. C. Blas. Châtelain et ses collaborateurs rapportent 50% de complications hémorragiques digestives [10]. Dans une autre étude, hémorragiques digestives représentaient 60% de l'ensemble des complications hémorragiques.

Conclusion:-

Les AVK sont pour l'instant les traitements antithrombotiques de longue durée de référence. Le prescripteur ne doit jamais oublier que les complications sous AVK sont fréquentes et potentiellement dangereuses. Un accident banal peut avoir des conséquences tragiques. Le respect des indications par les praticiens, la connaissance des principaux facteurs de risque de saignement, ainsi que l'éducation du patient permettent une optimisation du rapport bénéfice /risque. Enfin, si les AVK sont encore à ce jour présentés des complications hémorragiques graves, il est vraisemblable que les inhibiteurs sélectifs des facteurs de la coagulation seront les nouveaux anticoagulants du futur.

Conflits d'intérêts:-

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

References:-

1. Y. Ben Ameer, O. Chaabane, I.Zairi, S. Longo, K.Battikh, ML.Slimane. Les accidents hémorragiques graves sous antivitamines K. Etude descriptive et pronostique. *Tunis Med* .2009;87:763-76.
2. Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD: intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse* 2008;4:2596-600.
3. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. Effets indésirables des médicaments: incidence et risque (EMIR). Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) 2008.
4. B. TREMEY. Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. *JEUR* 2009;22:S1-S4.
5. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with Warfarin: Incidence and predictions by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-52.
6. A.H. Al Hajje, N.Calop, J-L. Bosson et al. Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K? *Ann. pharm. Fr* 2010;68:36-43.
7. Van de Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-62.
8. D. Viennet A. Cannamela R. Gonthier. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence: intérêt d'un index prédictif de saignement. *Jeur* 2004;17:15-20.
9. T. Mathevon, A. Klisnick, M. Aurouet, J.M. Philippe, J. Schmidt. Facteurs prédictifs de risque hémorragique sous AVK. *Rev Med interne* 2003; 24:426.
10. Blas-Châtelain C, et al. Les déterminants d'hémorragies graves des sujets ambulatoires âgés de 75 ans et plus sous antivitamine K. *JMV* 2014; 450: 169-77.
11. Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department. *ESICM J* 2009;35:1444-8.
12. Suzuki M, et al. Improvement of HAS-BLED bleeding scores predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. *J Cardiol* 2014;876:421-510.
13. Boston Area anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11.