



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2016

**RECHERCHE DE COMPLICATIONS LIEES AUX  
INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES CHEZ LES  
PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT :  
une étude de cohorte prospective sur le Centre Hospitalier  
Le Vinatier (Bron, Rhône).**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 mai 2016

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

**Justine GRAILLOT**

Née le 29 avril 1985 à Vienne

A Papa

2

# Université Claude Bernard – Lyon 1

Président	François-Noël GILLY
Président du Comité de	François-Noël GILLY
Coordination des Etudes Médicales	
Directeur Général des Services	Alain HELLEU
<b><u>Secteur Santé</u></b>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud-	Doyen : Carole BURILLON
Charles Mérieux	
Institut des Sciences Pharmaceutiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
Et Biologiques (ISPB)	
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques	Directeur : Yves MATILLON
De Réadaptation (ISTR)	
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<b><u>Secteur Sciences et Technologie</u></b>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des	Directeur : Yannick VANPOULLE
Activités Physiques et Sportives (STAPS)	
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Et Assurances (ISFA)	

Observatoire de Lyon  
Ecole Supérieure du Professorat  
Et de l'Education (ESPE)

Directrice : Isabelle DANIEL  
Directeur : Alain MOUGNIOTTE

# Faculté de Médecine Lyon Est

## Liste des enseignants 2015/2016

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Claris	Olivier	Pédiatrie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie

Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Hépto- Gastroentérologie ; addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Rymlin	Philippe	Neurologie
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie

Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie

Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

### Professeurs émérites

Baverel	Gabriel	Physiologie
Bozio	André	Cardiologie

Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

### Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

## Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

### Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Curie	Aurore	Pédiatrie

Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

### Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie

# Composition du jury

## Président

Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK

## Membres du jury

Madame le Professeur Yesim DARGAUD

Monsieur le Professeur Laurent LETRILLIART

Monsieur le Docteur Jean-Christophe LEGA

Madame le Docteur Claire STANKO

## Membre invité

Monsieur le Docteur Bertrand CLERC

# Remerciements

## **Au Président du Jury.**

Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci d'avoir accepté d'éclairer ce travail de votre expérience et de votre savoir. Merci également pour votre enseignement universitaire de la psychiatrie lors de mes années d'externat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

## **Aux membres du jury.**

Madame le Professeur Yesim DARGAUD,

Vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie. Vos compétences dans le domaine de l'hémostase sont une richesse rendant votre expertise précieuse et indispensable. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Laurent LETRILLIART,

Vous m'avez guidé durant mon internat, me permettant ainsi de mettre mes connaissances théoriques au profit d'une approche centrée sur le patient, chère au médecin généraliste. Vos précieux conseils m'ont permis d'évoluer de façon constructive durant mon internat. Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean-Christophe LEGA,

Vous avez accepté de faire partie de ce jury sans réserve et je vous en remercie. Vous avez enrichi ce travail grâce à vos connaissances en hémostase et en biostatistiques. Vos conseils avisés et votre expertise ont été des éléments clés à l'élaboration de ce travail et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Bertrand CLERC,

Tu es à l'origine de ce projet. Tu as accepté sans hésitation de juger mon travail et m'a permis d'élaborer puis mettre en place cette étude. Merci pour ta disponibilité, ta sympathie et ton savoir. Sois assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Claire STANKO,

Maître, puisse ce travail être à la hauteur de ma reconnaissance. Tu m'as permis de réaliser ce travail, par ta disponibilité et par celle que tu me laissais dans mon emploi du temps chargé d'interne. Tes conseils avisés ont été une aide inestimable, tant dans mon travail de thèse que dans mon parcours d'interne. Tu m'as redonné confiance dans les moments de doute et as su me remotiver et repousser mes limites dans les moments où je me sentais un peu trop confiante ! Merci d'avoir accepté de diriger mon travail et merci de l'avoir fait de cette façon. Sois assurée de ma gratitude et mon respect éternels.

## **A mes maîtres d'internat et à mes co-internes.**

A l'ensemble des médecins et soignants qui ont pris le temps de me transmettre leur savoir et leur passion. Aux externes qui m'ont fait rêver.

A l'équipe des urgences du pavillon N : à cette équipe médicale (Annick GENTIL, Annick RICHARD, Mojgan SHARIFI, Julie CLOTTE, Marie-Laure SOUQUET, Maxime ARNAUD, Alexandre GUY...) et paramédicale incroyable, à nos innombrables fous rires, à mes débuts en tant qu'interne et son lot de galères, à ma supère équipe de co-internes (Chloé, Maude, Seb, Celine, Cecilia, Claire, Marie France, Marine, la grande Maude, Sebastien, Nico) qu'il est toujours si agréable de revoir.

Au service de gynécologie-obstétrique de Bourg-en Bresse et en particulier aux Docteurs FROBERT, Jean Robert LAMBERT, Pierre Antoine CHAIX, Mariane ROCHE, Jessica CLERC ainsi qu'à mes merveilleuses co-internes : Aude, Fabienne, Hélène, Bojana. Merci d'avoir su m'apprendre tant et avec autant de simplicité et de bonne humeur.

Au service de pneumologie de la clinique mutualiste Eugène André et en particulier aux Drs Alain PENET et Elsie STAUB ainsi qu'à Jeanne et Zouina.

A mes co-internes de gériatrie pour avoir été là (Pauline, Anne-Lise, Axelle, Imen) et aux équipes paramédicales.

Au service Revol du Vinatier : Merci au Dr ANASTASI pour son savoir, son grand sens clinique et sa pédagogie, à Claire pour tout et sans qui rien n'aurait été si bien (je fais court, tu ne vas quand même pas avoir une double dédicace !), à l'équipe avec qui j'ai tant appris et tant ri : Yves, François, Fred, Jennifer, Marion, Henri, Karima, Zohra, Ben, Deborah, Serge, Aziza, Alice, Sandrine, Patricia, Hervé, Renata, Jenifer, Marlène, Céline, Horace, Maïra, Jake, Loren, Dorothy et bien sûr Sully, Mathew, Coleen et Brian. A Mr T. . A Léa et Caroline pour nos déjeuners.

Aux infirmiers et cadres des services de psychiatrie du sujet âgé du Vinatier, du service Semelweiss et de Revol (encore), aux Docteurs Blandine PERRIN, Léa FAU, Laurence TAVERNIER, Claude PIOT BOISSIER et Valérie BERTHOLLE : un immense merci pour avoir participé de façon si appliquée à mon étude. Sans vous rien n'aurait été possible.

Aux Drs Françoise PILLOT MEUNIER et Sabrina FRANCOIS : merci pour votre savoir que vous m'avez en partie transmis, pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Au Dr Jean Noël REYBERT et au Dr Frédéric ZORZI : pour m'avoir tout appris du métier de médecin généraliste. Pour avoir pris le temps de me former, pour votre sympathie, votre disponibilité et votre pédagogie. Egalement pour avoir su être là quand les temps m'étaient difficiles.

### **Aux patients.**

Vous êtes le cœur de notre pratique. Merci pour ces instants qui rendent notre métier d'une richesse exceptionnelle.

### **A toutes les personnes présentes en ce jour important.**

### **A mes amis.**

Pour mes frères et sœurs d'une autre mère, on a acquis le statut de famille.

Si j'en oublie je suis morte. Ma première dédicace amicale sera pour toi, l'ami X, celui que parfois on oublie...

Merci d'être là pour qu'on se marre encore et merci aussi pour votre présence et votre soutien dans les moments moins drôles.

« Je ne vous oublie pas, non jamais... »

A Sabrina, à Wissam, à Julia, à Mourad, à Toto, à Lala, à Greg, à Fella, à Pierrot, à Rezan, à Adeline, à Mathieu, à Guigui, à Evelyn, à Adel, à Julie, à Vincent, à Boubek, à Gaëlle, à Clément, à Adeline B., à Renaud, à Capote, à Francis ...

A tous vos héritiers nés ou à naître.

## **A ma belle-famille.**

Merci infiniment pour votre accueil, votre générosité et votre soutien infailibles. J'en ai épousé un, on se retrouve finalement à 30 et j'aime ça !

## **A ma famille (les derniers seront les premiers !).**

A Papa et Maman : Merci pour tout. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ma vie, même si parfois cela vous a été difficile. Merci de m'avoir permis de devenir médecin. Merci de vous être si bien occupés de moi avant même que je n'existe !

A mes sœurs, merci d'être dans ma vie. A notre enfance heureuse. A notre âge adulte qui nous a rapprochées. A notre fraternité, plus profonde que les simples liens du sang.

A mes beaux frères et mes neveux : c'est ça la famille, je vous kiffe !

A mes grands-mères : merci pour votre soutien éternel.

A mes grands-pères.

A mes oncles, tantes et cousins.

A ma marraine Adeline, merci pour ton éternel soutien.

A Boucif, merci d'être là. Merci pour ta patience, pour ta gentillesse, pour ton amour. A tous ces moments qu'on a vécus ensemble et à ceux à vivre. A notre éternité inchAllah.

A Sirine & Noham, fruits de notre amour et merveilles de nos vies. Merci d'avoir changé mon cœur à tout jamais.

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# Table des matières

Liste des abréviations.....	22
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
<b>ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>26</b>
1) Données sur les injections intramusculaires.....	26
A) Données générales.....	26
B) Modes d'administration des vaccins selon les monographies Vidal®.....	29
a) Vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche : .....	29
b) Vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite :.....	30
c) Vaccin contre l'hépatite B :.....	30
d) Vaccin antipneumococcique : .....	30
e) Vaccin antiméningococcique : .....	30
f) Vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole :.....	31
g) Vaccin anti PapillomaVirus : .....	31
h) Vaccin fièvre typhoïde :.....	31
i) Vaccin hépatite A :.....	31
C) Mode d'administration des autres produits injectables de notre étude selon les monographies Vidal®.....	32
a) Neuroleptiques.....	32
b) Anxiolytiques.....	32
c) Rocéphine® (Ceftriaxone).....	32
2) Données pharmacologiques des traitements anticoagulants issues des monographies Vidal® ..	33
A) Anticoagulants injectables .....	33
a) Héparine Non Fractionnée (HNF) : Héparine calcique (Calciparine®).....	33
b) Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) : Enoxaparine sodique (Lovenox®), Tinzaparine sodique (Innohep®) .....	33
c) HBPM : Fondaparinux sodique (Arixtra®).....	33
B) Anticoagulants oraux .....	34
a) Anti Vitamine K (AVK) : Acenocoumarol (Sintrom®, MiniSintrom®), Warfarine (Coumadine®), Fluindione (Previscan®) .....	34
b) Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) : Dabigatran Etexilate (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) .....	34
3) Données de la littérature scientifique.....	36
A) Méthode de recherche .....	36
B) Données de la littérature scientifique.....	36

<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>41</b>
1) Population .....	41
A) Critères d’inclusion .....	42
B) Critères d’exclusion.....	42
2) Recueil de données .....	42
A) Type d’étude .....	42
B) Recueil des données.....	42
C) Ethique .....	43
D) Caractéristiques et classifications des données .....	43
3) Analyse statistique .....	48
<b>RESULTATS.....</b>	<b>49</b>
1) Données recueillies .....	49
2) Caractéristiques de la population, des injections intramusculaires réalisées et des traitements anticoagulants .....	51
A) Caractéristiques de la population .....	51
B) Caractéristiques des injections intramusculaires réalisées .....	52
C) Caractéristiques des traitements anticoagulants pour le groupe 1.....	54
3) Complications après injection intramusculaire.....	56
A) Caractéristiques des complications locales .....	56
B) Mise en évidence de facteurs explicatifs .....	57
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>60</b>
1) A propos de l’étude .....	60
A) Avantages.....	60
B) Limites et biais.....	61
2) A propos des résultats.....	62
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>64</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>66</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>69</b>
Annexe 1: Résumé des monographies Vidal® des traitements anticoagulants.....	69
Annexe 2: Niveaux de preuve scientifique & Grade des Recommandations HAS .....	85
Annexe 3 : Questionnaire IDE .....	86

## Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

BARC : Bleeding Academic Research Consortium

EP : Embolie Pulmonaire

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HTA : HyperTension Artérielle

IC 95 : Intervalle de Confiance à 95%

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IM : IntraMusculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

NACO : Nouveaux Anti Coagulants Oraux

NFP : Numération Formule Plaquettaire

RR : Risque Relatif

SC : Sous Cutané

SCA : Syndrome Coronarien Aigü

ST + : avec sus-décalage du segment ST

ST - : sans sus-décalage du segment ST

TAC : traitement anticoagulant

TCA : Temps de Céphaline Activé

TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine

TP : Taux de Prothrombine

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

## INTRODUCTION

L'augmentation de l'espérance de vie (1) entraîne une augmentation des comorbidités. Ainsi, les traitements anticoagulants sont prescrits à un nombre croissant de patients (2) pour des indications telles que ACFA, EP, TVP, prothèse valvulaire cardiaque, alitement prolongé... D'après l'ANSM, en 2013, en France, on estime que 3 120 000 personnes ont reçu au moins une fois un traitement anticoagulant (2).

Par ailleurs, la nécessité de recourir à des injections par voie intramusculaire est fréquente, que ce soit pour la vaccination ou pour un traitement médicamenteux curatif (neuroleptiques retardés, anxiolytiques, AINS, certains antibiotiques tels que la Ceftriaxone...).

L'injection par voie intramusculaire est souvent proscrite chez les patients sous traitement anticoagulant, en prévention d'éventuelles complications hémorragiques locales graves type hématome profond. En cabinet de médecine générale, l'administration d'un vaccin ou de tout autre traitement médicamenteux par voie IM, peut être compromise par la présence d'un traitement anticoagulant. En hospitalisation dans les services de psychiatrie, la voie IM est souvent utilisée soit par manque de coopération du patient, soit parce qu'elle permet l'administration de substances à libération prolongée. Ainsi, les comorbidités somatiques peuvent nuire à l'équilibre psychiatrique. Par exemple, si un patient traité au long cours par neuroleptiques retardés administrés par voie IM se voit également prescrire des anticoagulants en raison de comorbidité, alors l'arrêt du traitement neuroleptique peut gravement nuire à son équilibre psychiatrique. Il en est de même pour les patients en refus de soins avec contention, héparinothérapie préventive et traitement neuroleptique ou sédatif administré par voie intramusculaire. De plus, on sait que les patients traités par neuroleptiques présentent plus d'évènements thromboemboliques(3–5) que la population générale, d'où la grande nécessité d'héparinothérapie préventive chez ces patients lorsqu'ils sont alités pour une durée supérieure à 12h.

Il existe très peu de données de la littérature scientifique sur le sujet (6–21). Ces études, à faible niveau de preuve scientifique, ne retrouvent pas d'augmentation du risque hémorragique pour les IM réalisées chez les patients sous traitement antivitamine K (Warfarine ou Acenocoumarol). Par ailleurs, il n'y a aucune donnée sur le Fluindione, les héparines ni les nouveaux anticoagulants oraux. Ainsi, il semblerait que cette proscription d'injections par voie IM chez les patients sous TAC soit un principe de précaution et non une pratique médicale basée sur des preuves. Il revient donc au médecin de décider de l'intérêt d'une injection intramusculaire chez un patient sous traitement anticoagulant, en fonction de la balance bénéfice/risque et au cas par cas. Il serait cependant plus sûr pour le médecin et dans l'intérêt du malade d'avoir plus de données objectives basées sur des preuves dans sa stratégie décisionnelle.

Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective sur le Centre Hospitalier le Vinatier, Bron (Rhône).

L'objectif de cette étude est de déterminer si les patients sous traitement anticoagulant ayant reçu des injections intramusculaires présentent plus de complications, notamment hémorragiques, que les patients recevant des IM et non traités par TAC.

Le critère de jugement principal est la survenue d'une complication locale lors de la première heure suivant l'injection ou à 24h ou 48h.

# ETAT DES CONNAISSANCES

Nous développerons dans un premier temps des données pharmacologiques sur les traitements anticoagulants et les produits injectables par voie intramusculaire puis nous ferons une revue de la littérature scientifique sur les injections IM chez les patients traités par anticoagulants.

## 1) Données sur les injections intramusculaires

### A) Données générales

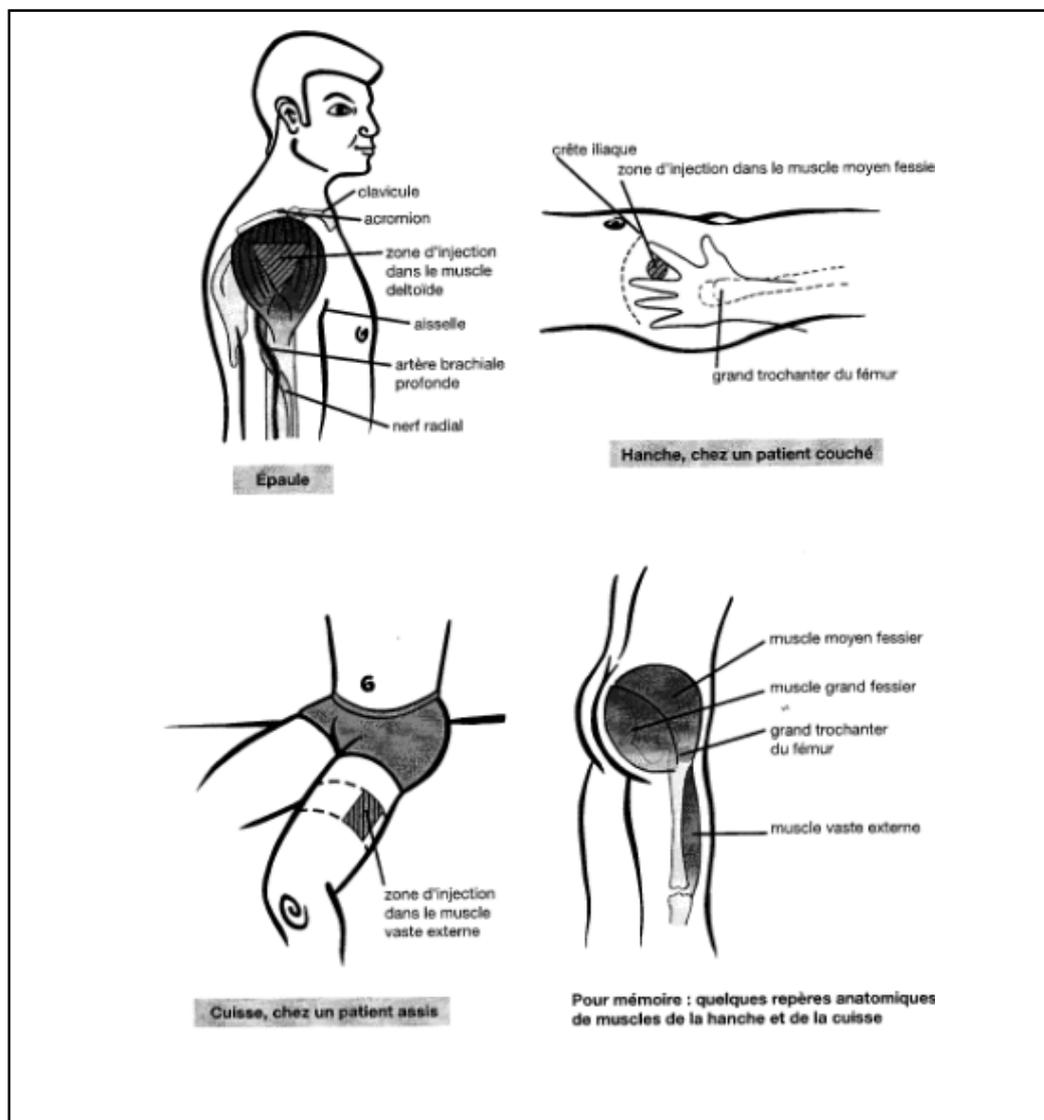
Il existe peu de données, notamment épidémiologiques, sur les injections intramusculaires. En effet, on teste souvent des produits pharmacologiques spécifiques et non une voie d'administration.

L'article de *La Revue Prescrire*, « Réussir une injection intramusculaire Une technique codifiée pour éviter les effets indésirables » (11) offre un résumé sur les données liées aux injections intramusculaires. Elles sont détaillées ci-dessous :

*La plupart des recommandations concernant la pratique d'une injection intramusculaire ne sont pas étayées par une évaluation comparative. Des recommandations consensuelles, ou reposant sur des considérations anatomiques, permettent néanmoins de faire des propositions raisonnables pour limiter le risque d'effets indésirables spécifiques à la voie intramusculaire (lésion d'un nerf périphérique, hématome, abcès, contracture musculaire, fibrose musculaire, dermatite livedoïde).*

On recommande la partie latérale externe du tiers moyen de la cuisse pour les enfants de moins de un an et pour les auto-injections et le muscle deltoïde dans les autres cas. Si l'injection dans le muscle deltoïde n'est pas possible chez l'adulte, on préférera l'injection dans la hanche et le muscle moyen fessier à celle dans la fesse et le grand fessier. Cela limite les blessures artérielles ou des nerfs, et diminue le risque de faire l'injection en sous-cutané. (Figure 1).

Figure 1. Zones d'injections intramusculaires recommandées



*Afin de limiter le risque infectieux, il est recommandé d'utiliser des seringues et aiguilles stériles, si possible à usage unique, et de se laver préalablement les mains à l'eau et au savon puis de les frictionner au gel hydroalcoolique. L'utilité de la désinfection cutanée est controversée.*

*Il est conseillé de préparer le patient à l'injection par une information claire, loyale et appropriée visant à le rassurer et de l'installer en décubitus dorsal afin de détendre les muscles et anticiper le risque de chute en cas de malaise.*

*Il est conseillé de faire glisser la peau avant d'injecter (trajet en Z), pour éviter l'alignement des trajets de l'aiguille dans les plans sous-cutanés et intramusculaires après l'injection. L'aiguille est insérée d'un geste franc et rapide perpendiculairement à la peau.*

*En général, mieux vaut aspirer avant d'injecter, pour vérifier l'absence de reflux sanguin et éviter une injection intravasculaire.*

*Trois essais comparatifs randomisés et trois essais ouverts (7–10,18,22) ont évalué l'effet d'une injection intramusculaire de vaccin antigrippal chez des patients traités par antivitamin K. Il n'y a pas eu de différence de fréquence des hématomes selon que le vaccin ait été injecté par voie IM ou SC. Ces essais de taille modeste n'excluent pas la survenue d'accidents hémorragiques rares mais plus sévères.*

*Les recommandations concernant les injections intramusculaires reposent surtout sur des concepts d'hygiène, des données anatomiques et des principes de pharmacocinétique des médicaments injectés. Malgré l'absence de données comparatives de bon niveau de preuve, il est justifié de se fonder sur des techniques consensuelles.*

Pour les vaccins, la voie intramusculaire est souvent privilégiée. Selon l'étude de Cook (23), la voie intramusculaire offre une meilleure réponse immunitaire que la voie sous-cutanée.

Pour de nombreux autres auteurs, la réponse immunitaire est similaire pour les 2 voies d'administration (10,24–26) mais la voie intramusculaire présente moins d'effets indésirables locaux (7,8,27).

## **B) Modes d'administration des vaccins selon les monographies Vidal®**

Liste non exhaustive.

a) Vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite-Coqueluche :

-Tetravac® : voie intramusculaire (face antéro latéral du tiers moyen de la cuisse chez le nourrisson, muscle deltoïde chez l'enfant)

-Infanrix® : voie intramusculaire profonde (face antéro latéral du tiers moyen de la cuisse chez le nourrisson, muscle deltoïde chez l'enfant).

Aucune mise en garde pour les patients avec troubles de l'hémostase ou traitement anticoagulant pour ces 2 vaccins.

-Boostrix Tetra® : voie intramusculaire profonde (muscle deltoïde).

Mises en garde pour les patients présentant des troubles de coagulation ou thrombopénie.

-Repevax® : voie intramusculaire.

Mises en garde et Précautions d'emploi : les injections intramusculaires doivent être pratiquées avec précaution chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou souffrant de troubles de coagulation, en raison des risques d'hémorragie. Dans ces cas, une injection SC profonde peut être envisagée, bien que le risque de réactions locales soit augmenté.

b) Vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite :

-Revaxis® : voie intramusculaire (muscle deltoïde). La voie SC profonde peut être utilisée.

Mises en garde et Précautions d'emploi : le vaccin doit être administré avec précaution si le patient présente une thrombopénie ou des troubles de coagulation car l'injection IM peut entraîner des saignements chez ces sujets.

c) Vaccin contre l'hépatite B :

-Engerix B10 ou B20® : voie intramusculaire (région deltoïdienne chez l'adulte et l'enfant, région antéro-latérale de la cuisse chez les nouveaux-nés, nourrissons, jeunes enfants). Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie SC chez les patients ayant une thrombocytopénie ou sujets à des hémorragies.

d) Vaccin antipneumococcique :

-Prevenar® : voie intramusculaire (région deltoïdienne chez l'adulte et l'enfant, région antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson).

-Pneumo 23® : voie intramusculaire ou sous cutanée.

Mises en garde et Précautions d'emploi : le vaccin doit être administré avec précaution, progressivement, de façon à limiter tout risque d'hématome, chez les patients sous traitement anticoagulant ou présentant des troubles sanguins tels que l'hémophilie ou la thrombopénie.

e) Vaccin antiméningococcique :

-Meningitec® : voie intramusculaire (région deltoïdienne chez l'adulte et l'enfant, région antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson).

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

-Vaccin méningococcique A+C : voie IM ou SC

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

f) Vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole :

-Priorix® : destiné à l'injection SC. La voie IM est également possible

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

g) Vaccin anti PapillomaVirus :

-Gardasil®, Gardenal® : voie IM (muscle deltoïde ou cuisse).

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

h) Vaccin fièvre typhoïde :

-Typhim® : voie IM ou SC. Chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou troubles de coagulation, l'injection se fera par voie SC.

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

i) Vaccin hépatite A :

-Havrix® : voie IM. Exceptionnellement, le vaccin peut être administré par voie SC et avec précaution chez des patients à risque hémorragique grave.

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

## **C) Mode d'administration des autres produits injectables de notre étude selon les monographies Vidal®**

### a) Neuroleptiques

Abilify® (Aripiprazole), Clopixol® (Zuclopendixol), Risperdal® (Risperidone), Haldol® (Haloperidol), Haldol Decanoas® (Haloperidol Decanoate), Tercian® (Cyamémazine), Xeplion® (Palipéridone), Loxapac® (Loxapine), Nozinan® (Lévomépromazine) :

Voie IM profonde stricte.

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

### b) Anxiolytiques

Tranxène® (Clorazepate dipotassique), Valium® (Diazepam) : Voie IM profonde ou IV lente.

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

### c) Rocéphine® (Ceftriaxone)

Voie IM profonde. La Ceftriaxone a l'AMM pour la voie SC mais pas la Rocephine®.

Pas de contre-indication ni mise en garde pour les patients sous traitement anticoagulant.

## **2) Données pharmacologiques des traitements anticoagulants issues des monographies Vidal®**

Les rubriques Indications, Posologie et mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi, Surdosage, sont détaillées en Annexe 1.

Pour rappel, les modes d'action des traitements anticoagulants sont résumés Figure 4.

On détaille ici les contre-indications ou mises en garde sur les IM chez les patients sous TAC notifiées dans le Vidal®. On constate que seules les monographies des AVK sont explicites au sujet des injections IM.

### **A) Anticoagulants injectables**

a) Héparine Non Fractionnée (HNF) : Héparine calcique (Calciparine®)

Pas de contre-indication ni mise en garde au sujet des injections intramusculaires.

b) Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) : Enoxaparine sodique (Lovenox®), Tinzaparine sodique (Innohep®)

Pas de contre-indication ni mise en garde au sujet des injections intramusculaires.

c) HBPM : Fondaparinux sodique (Arixtra®)

Pas de contre-indication ni mise en garde au sujet des injections intramusculaires.

## **B) Anticoagulants oraux**

a) Anti Vitamine K (AVK) : Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>, MiniSintrom<sup>®</sup>), Warfarine (Coumadine<sup>®</sup>), Fluindione (Previscan<sup>®</sup>)

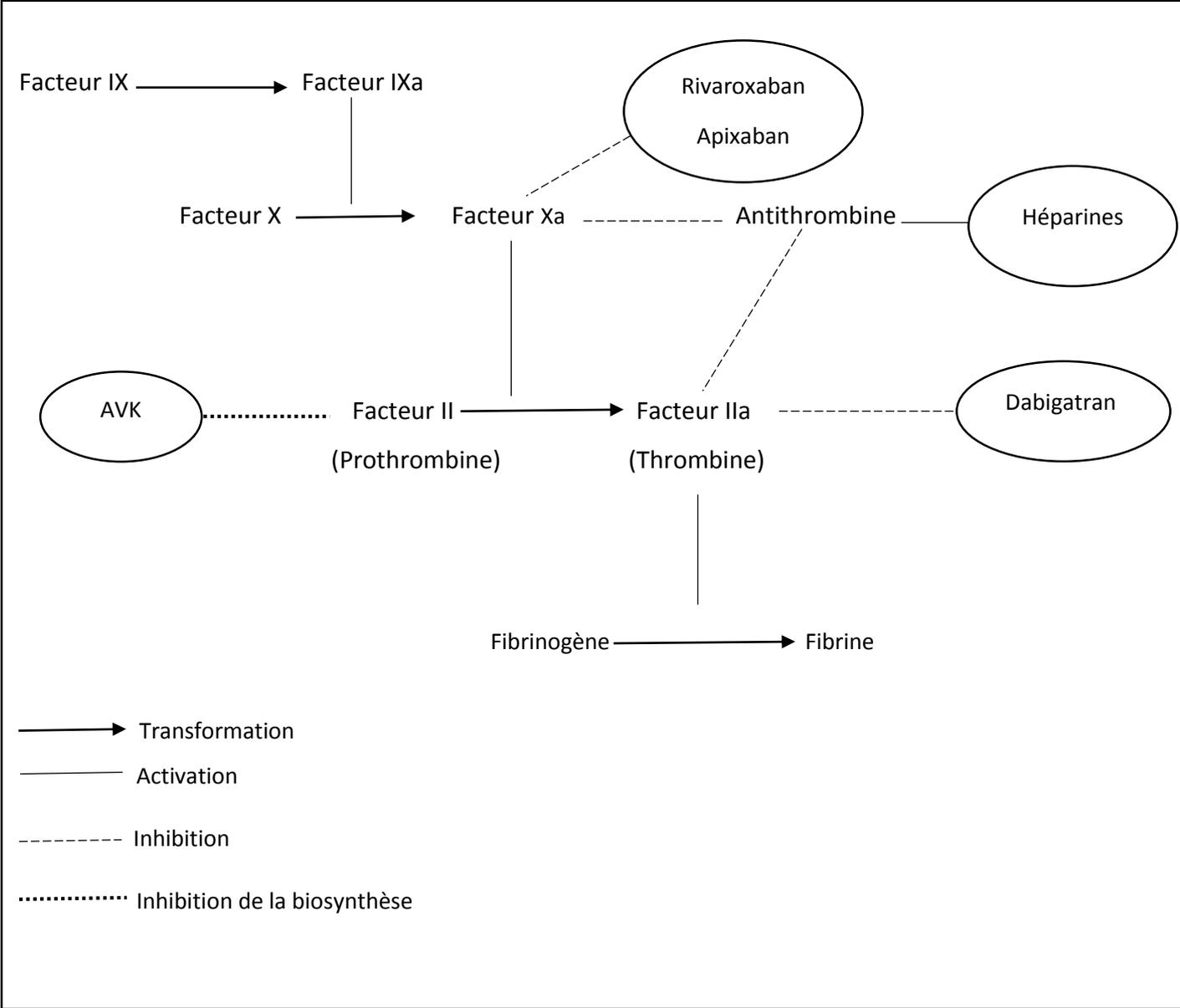
Mise en garde et Précautions d'emploi :

Au cours du traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires, qui peuvent provoquer des hématomes.

b) Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) : Dabigatran Etxilate (Pradaxa<sup>®</sup>), Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>)

Pas de contre-indication ni mise en garde au sujet des injections intramusculaires.

Figure 4. Schéma récapitulatif des modes d'action des traitements anticoagulants sur la cascade de coagulation



### **3) Données de la littérature scientifique**

#### **A) Méthode de recherche**

La recherche bibliographique a été effectuée via internet en utilisant, à partir du portail documentaire de la bibliothèque universitaire Lyon 1 et du moteur de recherche Google®, des catalogues en ligne, ainsi que différents sites de bases de données numériques: catalogue du Système Universitaire de DOcumentation (Sudoc), Banque de Données en Santé Publique (BDSP), Cochrane Library, EBSCO Host : Eric, Francis & Pascal, Google Scholar, PubMed Medline, Web of Science, EM Premium, Cismef.

Les MeSH terms étaient : « intramuscular injection », « anticoagulant », « heparin », « antivitamins K », « new oral anticoagulant ». La stratégie de recherche a inclus les sources d'informations publiées de 1995 à nos jours. Les bases de données ont été interrogées pour la dernière fois le 19 janvier 2016. Nous retenons 15 articles et une thèse en lien avec notre sujet. Il s'agit d'une revue exhaustive des données bibliographiques en lien avec notre sujet de 1995 à nos jours. Analyse critique selon les niveaux de preuve d'après la grille de cotation HAS (Annexe 2).

#### **B) Données de la littérature scientifique**

La thèse de Filip Bogojevic « Etude de la pratique de la voie intramusculaire chez les médecins généralistes alsaciens » (6), soutenue en 2013, permet un état des lieux des injections IM en cabinet de médecine générale chez 141 médecins généralistes alsaciens :

*L'administration de traitements par voie IM fait partie de la pratique courante en cabinet de médecine générale. Cependant, la formation du médecin généraliste à ce geste technique est quasiment inexistante. On*

*constate également l'absence de recommandations officielles destinées aux médecins généralistes et la pauvreté de la littérature scientifique à ce sujet.*

*L'étude s'est focalisée sur 4 points : fréquence d'utilisation de la voie IM, choix du site d'injection, protocole de soins et informations relatives au patient.*

*L'utilisation de la voie IM chez ces médecins est fréquente : 137 des 141 médecins enquêtés (97.1%) effectuent au moins une injection intramusculaire par mois. 2/3 effectuent 1 à 10 injections IM par mois et 29.8% effectuent 11 et plus injections IM par mois. Le choix du site d'injection privilégié par les médecins interrogés est le muscle grand fessier. Le suivi du protocole de soins en matière d'hygiène retrouve une assez bonne conformité aux normes actuelles pour le lavage des mains (2/3 des interrogés le font « toujours »), la désinfection du site (systématique pour 97.2% des patients), et l'utilisation des aiguilles (72% utilisent 2 aiguilles différentes pour la récolte et l'injection du produit). Les informations relatives au patient, obligation médico légale, sont généralement données : 51.1% recherchent une contre-indication à l'injection IM, 49% donnent des explications sur l'effet attendu du produit et 38.3% des conseils sur la surveillance du point d'injection.*

Les principales études portent sur la vaccination antigrippale chez les patients sous traitement antivitamine K. Elles ne retrouvent pas d'augmentation du nombre d'hémorragies lors des injections IM réalisées chez les patients sous AVK. Il s'agit d'essais de faible puissance :

L'étude barcelonaise de Casajuana & al. (7) randomisée, multicentrique, en simple aveugle, de 229 patients, publiée dans le *BMC Blood Disorders* en 2008 compare la voie sous cutanée à la voie intramusculaire pour l'injection en région deltoïdienne de vaccin antigrippal chez des patients sous traitement anticoagulant (98% Acenocoumarol, 2% Warfarine).

Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables recensés de façon statistiquement significative pour la voie intramusculaire avec une circonférence brachiale (critère de jugement principal) augmentée dans les 2 groupes (IC 95% [- 0,40 ; + 0,25]). Deux patients dans le groupe SC et un patient dans le groupe IM ont présenté un hématome. Il y avait plus de lésions cutanées érythémateuses dans le groupe SC à 24h de l'injection (IC 95% [3,1 ; 11,3]). Grade B des recommandations HAS.

L'objectif principal de l'essai clinique contrôlé randomisé en simple aveugle conduit par Ballester Torrens & al. (8) est de comparer la sécurité et l'efficacité de l'administration d'un vaccin antigrippal en région deltoïdienne par voie IM par rapport à la voie SC chez 59 patients sous traitement anticoagulant oral. Les lésions cutanées locales étaient augmentées de façon statistiquement significative dans le groupe SC par rapport au groupe IM avec 25.8% de lésions cutanées dans le groupe IM versus 71.4%,  $p < 0.0001$  soit un risque relatif à 2.77, IC95 [1.56-5.26],  $p < 0.0001$ . Il n'y avait pas de différence de diamètre brachial, de douleur, de cas cliniques de grippe ni de l'INR entre les 2 groupes. Grade B des recommandations HAS.

L'étude de Guna Raj et al. parue en 1995 dans le *JAMA Internal Medicine* (9) a été conduite sur 41 patients de sexe masculin sous Warfarine ayant reçu une injection intramusculaire de vaccin antigrippal en région deltoïdienne. Il n'a pas été retrouvé de façon statistiquement significative d'augmentation de la circonférence brachiale, de variation du TP ni d'événement hémorragique majeur à 3, 7 et 14 jours. Grade C des recommandations HAS.

L'étude américaine conduite par J.C. Delafuente et al. et publiée dans *Pharmacotherapy* en 1998 (10) compare également la voie IM à la voie SC, chez 26 patients de sexe masculin de plus de 60 ans traités par Warfarine. Elle ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur la titration en anticorps et sur les complications survenues à 48h de l'injection. Grade C des recommandations HAS.

L'étude de van Aalsburg (21) ne retrouve pas de saignement ou d'hématome significatif après la vaccination par voie IM. La population était composée de 19 patients sous traitement anticoagulant (n=17) ou anti-agrégant plaquettaire (n=2) vaccinés par voie IM entre 2009 et 2010 avec 30 vaccins administrés au total. Grade C des recommandations HAS.

La méta analyse de Sue Gough et Simon Wills (12) résume certains des articles précédemment cités (7,9,10,14,15,19). La vaccination antigrippale n'induit pas de modification de l'INR chez les patients traités par Warfarine et Acenocoumarol, sauf dans certaines études mais celui est probablement dû aux limites de ces études (28). Le British National Formulary statue que *la vaccination antigrippale n'a pas d'effet sur le niveau d'anticoagulation, en dehors d'effets mineurs (29). Aucune donnée sur les injections IM chez les patients sous nouveaux anticoagulants oraux. La balance bénéfice/risque d'une injection intramusculaire doit être évaluée au cas par cas par les professionnels de santé chez les patients présentant un risque hémorragique théorique. Les injections IM sont à éviter au maximum chez les patients sous traitement par antivitamine K. Si elle est nécessaire, elle doit être réalisée chez des patients ayant un INR stable à taux thérapeutique avec une aiguille fine suivie d'une compression manuelle de 2 minutes, dans le muscle deltoïde pour permettre une éventuelle compression manuelle en cas d'hémorragie.* Grade C des recommandations HAS.

Le protocole d'étude d'un essai Clinique contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle comparant l'injection de vaccin diphtérie-tétanos par voie IM à la voie SC chez des patients traités par anticoagulants oraux (13) présente une étude dont les résultats (non publiés au 19 janvier 2016) seront très intéressants par rapport à notre sujet. Le critère de jugement principal est la mesure du périmètre brachial en cm. Les critères de jugement secondaires sont : apparition d'une réaction locale cutanée au point d'injection, d'adénopathies axillaires, d'une douleur (mesurée grâce à l'EVA), de symptômes généraux (fièvre, malaise, céphalées, arthralgies, asthénie), effet indésirable grave nécessitant une hospitalisation ou engageant le pronostic vital.

D'autres articles traitent de vaccination antigrippale chez les patients sous traitement AVK mais leur objectif principal n'est pas la recherche de complications locales hémorragiques mais plutôt l'influence de la vaccination sur l'INR :

L'essai contrôlé randomisé de Lorio & al. (13) a pour objectif d'évaluer la variation de l'INR et de la dose hebdomadaire de Warfarine après vaccination antigrippale par voie intramusculaire deltoïdienne et de rechercher un évènement hémorragique et/ou thrombotique, à 28 jours de l'injection de vaccin antigrippal ou de placebo. Il s'agit d'une étude en cross over ayant inclus 104 patients. Les taux moyens d'INR et la dose hebdomadaire de Warfarine étaient similaires pour les 2 groupes et les 2 périodes, sans différence statistiquement significative. Grade B des recommandations HAS.

L'étude cas-témoin (15) de Paliani & al. évalue l'effet du vaccin antigrippal administré par voie IM sur le TP chez les patients recevant un traitement anticoagulant oral. Il semblerait que la vaccination antigrippale augmente le risque de déséquilibre d'un traitement par AVK et nécessite une surveillance rapprochée de l'INR dans ce groupe de 90 cas. Grade C des recommandations HAS.

L'étude de Poli & al. (16) compare un groupe de 73 patients traités au long cours par traitement anticoagulant oral qui a reçu un vaccin antigrippal à un groupe de 72 patients traités au long cours par traitement anticoagulant oral et qui n'a reçu aucune injection durant la même période. Pas de différence significative du niveau d'anticoagulation entre les 2 groupes. Une analyse en sous-groupe de patients de plus de 70 ans a montré une diminution du niveau d'anticoagulation le mois suivant la vaccination, avec un INR inférieur au taux thérapeutique (10% avant la vaccination, 27% après,  $p=0.001$ ). Grade C des recommandations HAS.

Le rapport de cas de Clark et Burns (17) décrit une femme de 67ans pour laquelle une grande variation de l'INR a été noté après injection IM de Ceftriaxone, à 2 reprises.

Les autres articles retrouvés correspondent à l'article de La Revue Prescrire (11) précédemment détaillé et 3 autres articles hors sujet par rapport à notre problématique (18–20).

# MATERIEL ET METHODES

## 1) Population

L'étude s'est déroulée du 16 juillet 2014 au 24 décembre 2014 sur le Centre Hospitalier le Vinatier, à Bron dans le Rhône. Ont été concernés les services de psychiatrie adulte du pôle Ouest (144 lits), le pôle de psychiatrie du sujet âgé (72 lits) soit les unités Paul Gauguin, Alfred Sisley et Auguste Renoir et dans les services Revol (22 lits) et Semelweiss (24 lits) du pôle UMA-MOPHA, soit un total de 262 lits.

Ces services ont été choisis en fonction de leur activité. Dans tous ces services, les soignants sont amenés à réaliser des injections IM, pour les neuroleptiques retard ou lorsque les patients sont en refus de soins et nécessitent des neuroleptiques ou anxiolytiques par voie IM. Les services Revol et Semelweiss sont des services de médecine et de rééducation spécialisés pour les patients atteints de comorbidités somatiques et psychiatriques. Des soins somatiques y sont pratiqués et *a fortiori* des injections intramusculaires. Sur le pôle de psychiatrie du sujet âgé, les injections intramusculaires peuvent être fréquentes, notamment lors de la période des vaccinations antigrippales, et les traitements par anticoagulants également, du fait des comorbidités nombreuses chez les sujets âgés. Le pôle Ouest est un service de psychiatrie adulte ; il n'est pas spécialisé et ainsi sa population est plus représentative de la population générale du Centre Hospitalier le Vinatier.

Pour des raisons d'organisation pratique, l'étude a débuté le 16 juillet 2014 dans le service Revol, le 19 septembre 2014 sur le pôle de psychiatrie du sujet âgé et le 1<sup>er</sup> octobre 2014 sur le pôle Ouest.

## **A) Critères d'inclusion**

Les patients inclus étaient des personnes de plus de 18 ans, hospitalisés dans un des services sus nommé durant la période du 16 juillet 2014 au 24 décembre 2014 et ayant reçu un traitement par injection intramusculaire.

## **B) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient : présence de troubles de l'hémostase (Taux de Prothrombine inférieur à 60% ou TCA supérieur à 1,2 fois le témoin), thrombopénie majeure (plaquettes < 20G/L), INR > 3 pour les patients sous AVK, déficit en facteur de coagulation.

## **2) Recueil de données**

### **A) Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective.

### **B) Recueil des données**

Le recueil de données s'est fait à partir de questionnaires remplis par les IDE prenant en charge le patient, pour chaque injection intramusculaire réalisée, avec surveillance locale du site d'injection lors de la première heure puis à 24 et 48 heures (Annexe 3). L'observateur peut être différent à 0h, 24h et 48h en raison des plannings de travail des soignants.

## **C) Ethique**

L'étude a été validée par les médecins et cadres des différents services dans lesquelles elle a été conduite, lors de réunions de pôle, puis présentée aux infirmiers.

Nous n'avons pas sollicité de comité consultatif d'éthique. En effet, l'étude a recensé des événements survenus lors de l'administration de traitements par voie intramusculaire sur le CH le Vinatier mais en aucun cas ces traitements n'ont été administrés dans le cadre de l'étude. Il s'agit simplement d'observation et d'analyse d'une pratique qui existe et non de traitements administrés spécifiquement pour l'étude. Il n'y a ainsi pas de modification des pratiques, sans perte de chance ni notion d'expérimentation pour le patient.

## **D) Caractéristiques et classifications des données**

Pour chaque patient, ont été recueillies des caractéristiques liées :

-au patient (sexe, âge, IMC, traitement anticoagulant, antécédent psychiatrique principal, score has bled)

-à l'injection (volume, produit injecté, site d'injection, état d'agitation du patient lors de l'injection).

L'antécédent psychiatrique principal a été coté 1 à 7 en fonction de la classification CIM10 : 1 de F00 à F09, 2 de F10 à F19, 3 de F20 à F29, 4 de F30 à F39, 5 de F40 à F48, 6 de F50 à F59, 7 de F70 à F98.

Figure 5. Classification CIM 10 :

F00–F09	Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques
F10–F19	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives
F20–F29	Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants
F30–F39	Troubles de l'humeur [affectifs]
F40–F48	Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes
F50–F59	Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques
F60–F69	Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte
F70–F79	Retard mental
F80–F89	Troubles du développement psychologique
F90–F98	Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence
F99	Trouble mental, sans précision

Seuls les antécédents reconnus comme facteurs prédictifs hémorragiques ont été recensés et correspondent au score HAS-BLED (30). (Figure 6).

Le score HEMMORRHAGES2 (31) devait être également utilisé comme score prédictif hémorragique mais il n'a finalement pas été retenu car il est moins utilisé dans la littérature scientifique et car ses différents items sont moins précisément explicités que pour le score HAS BLED.

Figure 6. Score HAS BLED.

Caractéristiques cliniques	Points
HTA	1
Dysfonction rénale ou hépatique	1 pour chacun
AVC	1
Saignement	1
INR labile	1
Age > à 65 ans	1
Alcool ou médicaments	1 ou 2
	<b>Maximum 9 points</b>

L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique  $\geq$  à 200  $\mu\text{mol/L}$ . La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale). Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie).  
Médicaments : antiplaquettaires, AINS.

**Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :**

- Score 0 : risque hémorragique à 1,9.
- Score 1 : risque hémorragique à 2,5
- Score 2 : risque hémorragique à 5,3
- Score 3 : risque hémorragique à 8,4
- Score 4 : risque hémorragique à 10,4
- Score  $\geq$  à 5 : risque hémorragique à 12,3.

**Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score > 3 indique un «haut risque» nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anti-thrombotique (anti-coagulants oraux ou aspirine).**

La recherche de complications locales sur le site d'injection était effectuée lors de la première heure puis à 24 et 48 heures ainsi que les thérapeutiques mises en œuvre pour traiter ces complications, le cas échéant. On recensait également un événement indésirable somatique général survenu dans les 48 heures suivant l'injection.

Les évènements indésirables sont des variables qualitatives, standardisées par des mesures quantitatives autant que possible : EVA si douleur, taille en cm des ecchymoses et hématomes. Ces données objectives peuvent parfois manquer si elles n'ont pas été précisées par les IDE ayant rempli les fiches de recueil de données.

Nous n'avons pas mesuré le périmètre brachial des patients en raison de la multiplicité des sites d'injection et de la difficulté à pouvoir faire réaliser cette mesure par un personnel inégalement formé à ces gestes.

Lorsqu'elles sont recensées, les hémorragies ont été classifiées selon les classifications BARC (32) (Figure 7) et ISTH (33) (Figure 8) :

Figure 7. Classification BARC :

- **Type 0:** no bleeding
- **Type 1:** bleeding that is not actionable and does not cause the patient to seek unscheduled performance of studies, hospitalization, or treatment by a healthcare professional; may include episodes leading to self-discontinuation of medical therapy by the patient without consulting a healthcare professional
- **Type 2:** any overt, actionable sign of hemorrhage (eg, more bleeding than would be expected for a clinical circumstance, including bleeding found by imaging alone) that does not fit the criteria for type 3, 4, or 5 but does meet at least one of the following criteria: (1) requiring nonsurgical, medical intervention by a healthcare professional, (2) leading to hospitalization or increased level of care, or (3) prompting evaluation
- **Type 3**
  - Type 3a
    - Overt bleeding plus hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL\* (provided hemoglobin drop is related to bleed)
    - Any transfusion with overt bleeding
  - Type 3b
    - Overt bleeding plus hemoglobin drop  $\geq 5$  g/dL\* (provided hemoglobin drop is related to bleed)
    - Cardiac tamponade
    - Bleeding requiring surgical intervention for control (excluding dental/nasal/skin/hemorrhoid)
    - Bleeding requiring intravenous vasoactive agents
  - Type 3c
    - Intracranial hemorrhage (does not include microbleeds or hemorrhagic transformation, does include intraspinal)
    - Subcategories confirmed by autopsy or imaging or lumbar puncture
    - Intraocular bleed compromising vision
- **Type 4:** CABG-related bleeding
  - Perioperative intracranial bleeding within 48 h
  - Reoperation after closure of sternotomy for the purpose of controlling bleeding
  - Transfusion of  $\geq 5$  U whole blood or packed red blood cells within a 48-h period<sup>†</sup>
  - Chest tube output  $\geq 2$ L within a 24-h period
- **Type 5 :** fatal bleeding

Figure 8. Classification ISTH des hémorragies

- **Major Bleeding – Bleeding...**
  - with a fall in hemoglobin of  $\geq 2$  g/dL, or
  - with transfusion of  $\geq 2$  units of PRBC or whole blood, or
  - that occurs in a critical location, i.e., intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or
  - that causes death
- **Clinically Relevant Non-Major Bleeding – Bleeding...**
  - that does not meet criteria for major bleeding, and
  - that requires any medical or surgical intervention to treat the bleeding

### 3) Analyse statistique

Le calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaires n'a pas été possible en raison du manque de données bibliographiques sur le sujet.

L'expression des prévalences a été réalisée selon la moyenne et l'intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons de moyenne et de proportion ont été conduites selon les tests de Mann-Whitney et de Fisher, respectivement. Le seuil de significativité était  $p < 0,05$ .

# RESULTATS

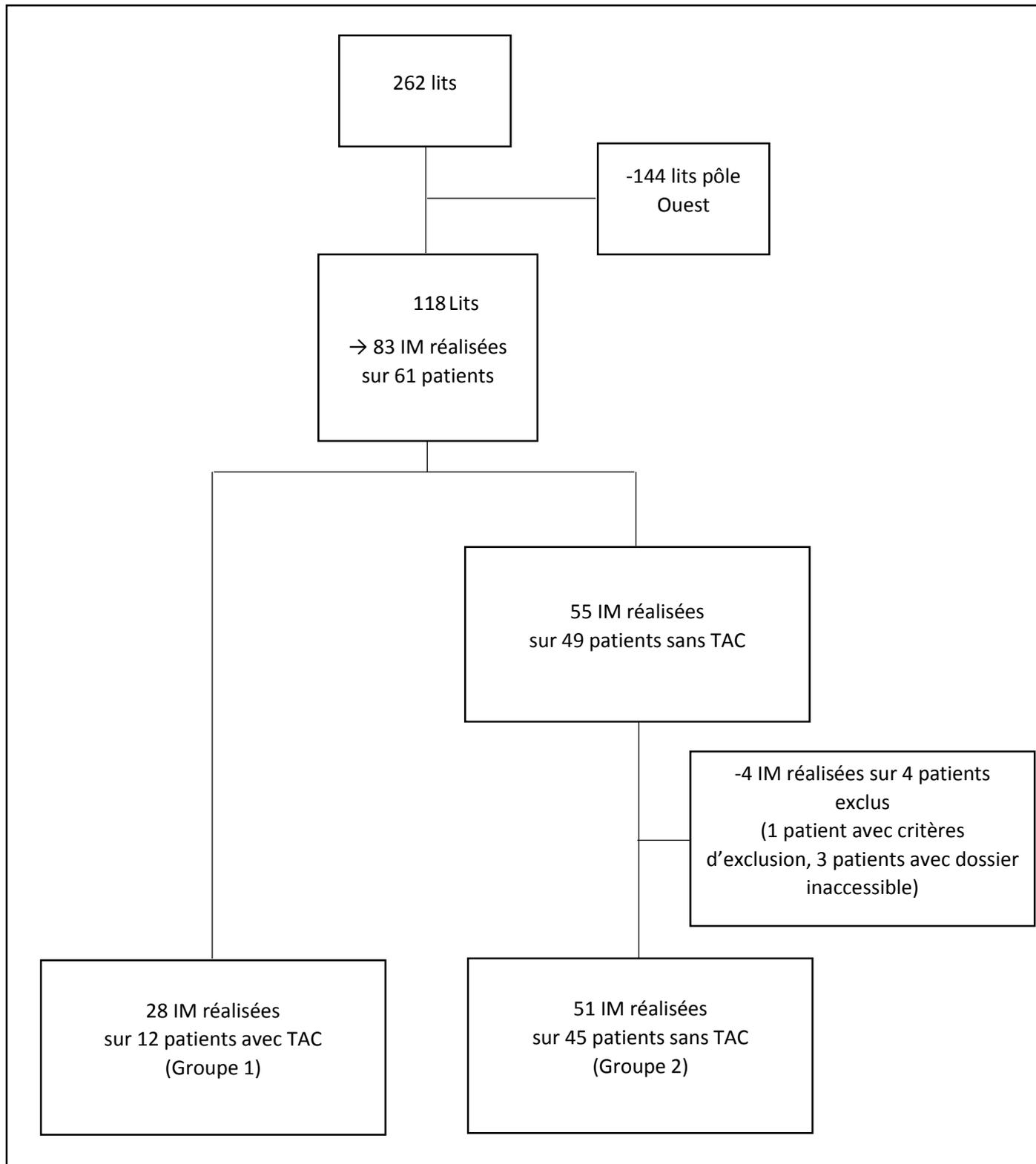
## 1) Données recueillies

12 patients traités par anticoagulants ont reçu au moins une injection intramusculaire (Groupe 1). 28 injections IM ont été réalisées dans le groupe 1 (Figure 9).

45 patients sans traitement anticoagulant ont reçu au moins une injection intramusculaire (Groupe 2). 55 injections IM ont été réalisées dans le groupe 2. Parmi ces 55 injections IM du groupe 2, nous obtenons les données pour 51 injections IM réalisées (Figure 9). Il manquait les données clinico-biologiques de 3 patients (impossibilité d'accéder au dossier informatique *a posteriori*) et un patient présentait des critères d'exclusion à savoir un déficit congénital en facteur de coagulation. A noter que pour ces 4 fiches d'injections non recensées, il n'y a eu aucune complication locale ni générale à 0h, 24h et 48h.

Nous n'avons recueilli aucune fiche de données sur le pôle Ouest, par défaut de participation des équipes à l'étude.

Figure 9. Diagramme de l'étude



## 2) Caractéristiques de la population, des injections intramusculaires réalisées et des traitements anticoagulants

### A) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

	Groupe IM avec TAC (Groupe 1)	Groupe IM sans TAC (Groupe 2)
<b>Nombre total de patients</b>	12	45
<b>Ratio Hommes/Femmes</b>	3/9 (25% /75 %)	22/23 (49% / 51%)
<b>Age (années), moyenne (min-max)</b>	66,5 (28-93)	69,7 (22-86)
<b>IMC, moyenne (min-max)</b>	25 <sup>u</sup> (21-40)	26 <sup>u u</sup> (17-54)
<b>ATCD psychiatrique principal</b>		
Démence et troubles organiques	0	7 (16%)
Troubles liés à des substances psychoactives	0	0
Troubles délirants	6 (50%)	23 (51%)
Troubles de l'humeur	6 (50%)	13 (29%)
Troubles névrotiques	0	0
Troubles liés à un retard mental ou apparus dans l'enfance	0	2 (4%)
<b>Traitement AAP*</b>	1 (8%)	10 (22%)
<b>Dont Aspirine</b>	1 (100%)	7 (70%)
<b>Clopidogrel</b>	0	3 (30%)
<b>Nombre de patients avec haut risque hémorragique selon HAS BLED (score&gt;3)</b>	0	0

<sup>u</sup> 83% des données disponibles

<sup>uu</sup> 84% des données disponibles

\*AAP= Antiagrégant Plaquettaire

## **B) Caractéristiques des injections intramusculaires réalisées**

Les caractéristiques des injections intramusculaires sont rapportées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des injections

	Groupe IM avec TAC (Groupe 1)	Groupe IM sans TAC (Groupe 2)
<b>Nombre total d'injections</b>	28	51
<b>Site d'injection</b>		
Bras	10 (36%)	32 (63%)
Cuisse	0	1 (2%)
Fesse	18 (64%)	18 (35%)
<b>Produit injecté</b>		
<b>Neuroleptique</b>	<b>19 (68%)</b>	<b>13 (26%)</b>
Aripiprazole (Abilify®)	0	1 (8%)
Zuclopthixol (Clopixol®)	0	4 (30%)
Haloperidol decanoate (Haldol Decanoas®)	0	4 (30%)
Haloperidol (Haldol®)	6 (32%)	0
Loxapine (Loxapac®)	0	1 (8%)
Risperidone (Risperdal Consta®)	5 (26%)	1 (8%)
Cyamémazine (Tercian®)	4 (21%)	1 (8%)
Palipéridone (Xeplion®)	1 (5%)	1 (8%)
Lévomépromazine (Nozinan®)	3 (16%)	0
<b>Anxiolytique</b>	<b>0</b>	<b>2 (4%)</b>
Diazepam (Valium®)	0	1 (50%)
Chlorazepate dipotassique (Tranxene®)	0	1 (50%)
<b>Vaccin</b>	<b>6 (21%)</b>	<b>32 (62%)</b>
Antigrippal (Fluarix®)	6 (100%)	31
Antipneumococcique (Pneumo23®)	0	1
<b>Ceftriaxone</b>	<b>3 (11%)</b>	<b>4 (8%)</b>
<b>Volume injecté (mL), moyenne (min-max)</b>	1.32 * (0,5-5)	1.74 ** (0,5-6)
<b>Etat d'agitation lors de l'injection</b>	5 (18%)	3 (6%)

\* 68% des données disponibles

\*\* 92% des données disponibles

Par ailleurs, on remarque que sur les 42 injections intramusculaires réalisées dans le bras (muscle deltoïde) au total pour les 2 groupes, 37 (88%) correspondaient à des vaccins.

### **C) Caractéristiques des traitements anticoagulants pour le groupe 1**

Les caractéristiques des traitements anticoagulants pour le groupe 1 sont rapportées dans le tableau 3.

Pour les héparines, 1 patient a reçu 8 injections intramusculaires sous héparine calcique : 5 injections d'Haloperidol (Haldol®), 3 injections de Lévomépromazine (Nozinan®). 2 patients ont reçu chacun une injection IM sous Fondaparinux sodique. 3 patients ont reçu chacun une injection IM sous Enoxaparine sodique.

Pour les AVK, 5 patients ont reçu au moins une injection IM sous Fluindione avec 8 injections réalisées sous Fluindione.

Pour les NACO, 1 patient a reçu 7 injections sous Rivaroxaban : 5 injections de Risperidone (Risperdal Consta®), 1 injection de Cyamémazine (Tercian®) et 1 injection de Ceftriaxone.

Tableau 3. Caractéristiques des traitements anticoagulants pour le groupe 1

Type de traitement anticoagulant	Nombre de patients
<b>Héparine</b>	<b>6 (50%)</b>
Fondaparinux sodique (Arixtra®)	2 (33%)
Enoxaparine sodique (Lovenox®)	3 (50%)
Tinzaparine sodique (Innohep®)	0
Héparine calcique (Calciparine®)	1 (17%)
<b>AVK</b>	<b>5 (42%)</b>
Fluindione (Previscan®)	5 (100%)
Warfarine sodique (Coumadine®)	0
Acenocoumarol (Sintrom®)	0
<b>NACO</b>	<b>1 (8%)</b>
Rivaroxaban (Xarelto®)	1 (100%)
Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	0
Apixaban (Eliquis®)	0
<b>Dose préventive pour les patients sous héparine</b>	<b>6 (100%)</b>
<b>Indication des traitements curatifs</b>	
ACFA	3
EP	2
TVP	1
<b>INR pour les patients sous AVK, moyenne (min-max)</b>	<b>2.8 (2,3-3)</b>
<b>Délai entre l'injection et le dernier INR pour les patients sous AVK (jours), moyenne (min-max)</b>	<b>3 (0-6)</b>

### 3) Complications après injection intramusculaire

#### A) Caractéristiques des complications locales

Tableau 4. Caractéristiques des complications locales

	Groupe IM avec TAC (Groupe 1)	Groupe IM sans TAC (Groupe 2)
<b>Nombre total de patients</b>	12	45
<b>Nombre de patients avec une complication locale à la 1<sup>ère</sup> heure ou à 24 ou 48 h de l'injection</b>	3	1
<b>Type de complication</b>		
Ecchymose (taille cm)	3 (1 cm <sup>2</sup> )	1 (non renseigné)
Autre	0	0
<b>Score de BARC, moyenne</b>	1	1
<b>Nombre d'hémorragie majeure*</b>	0	0
<b>Nombre d'hémorragie cliniquement pertinente</b>	0	0

\*selon les classifications BARC et ISTH

†66 % des données disponibles

La prévalence (IC 95) des hémorragies survenues lors de la première heure ou à 24h ou à 48h dans le Groupe 1 est de 25% (8,9-53,2) contre 2.2% (0,4-11,6) dans le groupe 2. Les patients traités par anticoagulants présentent un risque accru d'évènement hémorragique locale après injection intramusculaire que les patients non traités par anticoagulants : RR= 11,25 (1,28-98,7).

Cependant, les hémorragies recensées sont des événements mineurs et non cliniquement pertinents n'ayant nécessité aucune prise en charge puisqu'il s'agit d'ecchymoses de 1 cm de diamètre en moyenne (50% des données disponibles pour la taille). La prévalence (IC 95) des hémorragies majeures<sup>+</sup> et hémorragies non majeures cliniquement pertinentes<sup>+</sup> survenues lors des 48 premières heures est de 0% (0-24,2) dans le groupe 1 et 0% (0-7,9) dans le groupe 2.

Aucune complication générale n'a été relevée dans les 2 groupes à 48 heures de l'injection.

## **B) Mise en évidence de facteurs explicatifs**

La comparaison des patients ayant présenté des hémorragies à ceux n'en ayant pas présenté permet de mettre en évidence des facteurs explicatifs à la survenue d'hémorragie suite à une injection intramusculaire (Tableau 5).

L'âge, le poids, l'IMC, l'anticoagulation à dose curative, la présence d'un traitement par antiagrégants plaquettaires ou AINS, un antécédent de saignement, la présence d'une anémie, d'une cirrhose, d'une néoplasie, d'une HTA ou la créatininémie ne sont pas ici des facteurs explicatifs à la survenue d'une hémorragie à la suite d'une injection intramusculaire de façon statistiquement significative ( $p > 0.05$ ).

Les facteurs explicatifs mis en évidence sont : l'agitation du patient lors de l'injection, le nombre d'injections intramusculaires réalisées et la présence d'un traitement anticoagulant.

Le risque de survenue d'une hémorragie à la suite d'une injection intramusculaire est corrélé à l'agitation du patient lors de l'injection de façon statistiquement significative.

On comptabilise 3 patients agités dans le groupe Hémorragie (n=4) soit 75% de patients agités dans ce groupe contre 2 patients (4%) dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'hémorragie après l'injection intramusculaire,  $p=0,001$ .

Le risque de survenue d'une hémorragie à la suite d'une injection intramusculaire augmente avec le nombre d'injections reçues par le patient de façon statistiquement significative. En moyenne (Ecart type), on recense 3,5 (3,3) injections réalisées par patient dans le groupe Hémorragie contre 1,2 (0,9) injections réalisées par patient dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'hémorragie après l'injection intramusculaire,  $p=0,02$ .

La survenue d'une hémorragie à la suite d'une injection intramusculaire augmente avec la présence d'un traitement anticoagulant de façon statistiquement significative. On comptabilise 3 patients avec un traitement anticoagulant dans le groupe Hémorragie (n=4) soit 75% de patients traités par anticoagulant dans ce groupe contre 9 patients (17%) dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'hémorragie après l'injection intramusculaire,  $p=0,026$ .

La présence d'un traitement anticoagulant à dose préventive représente une augmentation du risque hémorragique de façon statistiquement significative. On a 2 patients avec un traitement anticoagulant à dose préventive dans le groupe Hémorragie (n=4) soit 50% de patients traités par anticoagulant à dose préventive dans ce groupe contre 4 patients (8%) dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'hémorragie après l'injection intramusculaire,  $p=0,035$ . En revanche, aucun lien n'a été établi de façon statistiquement significative entre la présence d'un traitement anticoagulant à dose curative et l'apparition d'une hémorragie après injection intramusculaire : 1 patient avec un traitement anticoagulant à dose curative dans le groupe Hémorragie (n=4) soit 25% de patients traités par anticoagulant à dose curative dans ce groupe contre 5 patients (9%) dans le groupe de patients n'ayant pas présenté d'hémorragie après l'injection intramusculaire,  $p=0,37$ .

Tableau 5. Comparaison des patients (n=57) ayant présenté des hémorragies avec les patients n'ayant pas présenté d'hémorragies

	Hémorragie n=4	Absence d'hémorragie n=53	p
Age (années), moyenne (EC)	67,3 (19,4)	67,2 (14,1)	0,99
Poids (kg), moyenne (EC)	57,2 (8,4)	68,9 (22,4)	0,26
IMC, moyenne (EC)	20,7 (0,6)	26,5 (8,0)	0,06
Nombre d'injections, moyenne (EC)	3,5 (3,3)	1,2 (0,9)	0,02
Agitation	3 (75%)	2 (4%)	0,001
Anticoagulant	3 (75%)	9 (17%)	0,026
Anticoagulant dose préventive	2 (50%)	4 (8%)	0,035
Anticoagulant dose curative	1(25%)	5 (9%)	0,37
HTA	2	18	0,61
AINS	0	1	1,00
Antécédent de saignement	0	8	1,00
Anémie	2	24	1,00
Cirrhose	0	1	1,00
Néoplasie	0	4	1,00
Antiagrégant plaquettaire	0	11	0,58
Créatininémie (μmol/L), moyenne (EC)	70,2 (9,5)	76,1 (49,4)	0,81

# DISCUSSION

## 1) A propos de l'étude

### A) Avantages

#### a) Evaluation des pratiques professionnelles

Ce travail a permis de décrire et analyser une pratique du Centre Hospitalier Le Vinatier, permettant ainsi une évaluation des pratiques professionnelles. La réalisation d'une injection intramusculaire sous traitement anticoagulant n'est pas rare et il est nécessaire d'avoir un recul sur cette pratique. En effet, les données de la littérature scientifique (5-20) ne retrouvent pas d'augmentation du risque hémorragique lors de la réalisation d'IM chez les patients sous traitement anticoagulant. Cependant, ces données étant peu nombreuses et à faible niveau de preuve scientifique, il est d'usage de contre indiquer l'injection intramusculaire chez les patients sous traitement anticoagulant par principe de précaution en raison du risque théorique d'apparition d'hémorragies graves type hématome profond. Ainsi, il revient au médecin de décider l'intérêt d'une injection intramusculaire chez un patient sous traitement anticoagulant, en fonction de la balance bénéfique/ risque et au cas par cas. Il serait cependant plus sûr pour le médecin et dans l'intérêt du malade d'avoir plus de données objectives basées sur des preuves dans sa stratégie décisionnelle.

#### b) Originalité de l'étude

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude n'a été conduite chez des patients recevant une injection intramusculaire d'un produit autre qu'un vaccin. Dans cette étude, ont été injectés, en plus de vaccins, différents neuroleptiques, anxiolytiques et de la Ceftriaxone.

Par ailleurs, ont été réalisées des IM chez des patients sous héparines, Fluindione et NACO (ici Rivaroxaban), ce qui n'a également jamais été décrit auparavant dans la littérature scientifique, à notre connaissance.

#### c) Type d'étude

L'analyse prospective limite le biais de classement.

### **B) Limites et biais**

#### a) Limites

La principale limite de cette étude est son manque de puissance. Il est dû principalement à la petite taille de l'échantillon mais également à la multiplicité des produits injectés, des sites d'injection et des traitements anticoagulants.

#### b) Biais

-Biais de sélection :

Les groupes sont peu comparables (Tableau 1).

Recrutement non exhaustif des patients ayant reçu des injections intramusculaires (recensement aléatoire des IM réalisées, avec des injections pour lesquelles le suivi n'a pas été réalisé par les soignants).

-Biais de classement :

Le recueil de l'évènement hémorragique n'est pas réalisé en insu de l'exposition à savoir la présence d'un traitement anticoagulant.

La mesure de l'apparition d'une hémorragie est mal standardisée et réalisée par de nombreux soignants différents avec une précision et une fiabilité fluctuante.

Il manquait des données pour 6 patients à 24h et pour 9 patients à 48h. Pour ces patients, nous avons considéré qu'ils ne présentaient pas d'hémorragie grave. En effet, ce manque de données est dû à un défaut de remplissage de fiches de données par l'équipe soignante et non à des patients réellement perdus de vue (tous les patients sont ici hospitalisés). Si le patient avait présenté une hémorragie significative, on peut raisonnablement penser que ce cela aurait été mentionné sur les fiches de recueil de données ou rapporté dans le dossier médical ou bien que l'enquêteur principal et directeur de l'étude en aurait été informé.

## **2) A propos des résultats**

L'analyse du critère de jugement principal à savoir la survenue d'une complication locale lors de la première heure suivant l'injection ou à 24h ou 48h retrouve une augmentation du risque hémorragique après injection IM chez les patients sous traitement anticoagulant avec un risque relatif (IC 95) de 11,25 (1,28-98,7) par rapport au groupe sans anticoagulant.

Il s'agit cependant d'évènements hémorragiques mineurs à savoir des ecchymoses et qui ne nécessitent aucune prise en charge. Cet effet indésirable n'est pas cliniquement pertinent et ne représente pas une contre-indication à l'injection IM chez les patients sous traitement anticoagulant. En revanche, leur présence peut mettre en évidence un risque hémorragique augmenté. Il n'est pas exclu qu'une étude avec une plus grosse cohorte puisse retrouver une augmentation d'évènements hémorragiques rares mais graves type hématome profond. Une étude de cohorte prospective de durée plus longue ou multicentrique peut être une voie de recherche ultérieure afin de déterminer sur un plus gros échantillon de patients si l'incidence d'un évènement hémorragique grave type hématome profond et nécessitant une prise en charge est augmenté chez les patients recevant des injections IM sous TAC.

On remarque que la survenue d'une hémorragie augmente de façon statistiquement significative avec la présence d'un état d'agitation. Ainsi, il semble important de minimiser, dans la mesure du possible, l'agitation du patient pour chaque IM réalisée : réassurance, information loyale, climat de confiance, immobilisation ferme du site d'injection...

La survenue d'une complication hémorragique augmente de façon statistiquement significative avec le nombre d'injections réalisées et ainsi les indications des IM doivent constamment être évaluées en fonction de la balance bénéfice/risque.

La survenue d'un évènement hémorragique augmente en présence d'un traitement anticoagulant à dose préventive de façon statistiquement significative alors qu'il n'est pas augmenté de façon statistiquement significative en présence d'un TAC à dose curative. Nous n'avons pas d'explication à ces résultats paradoxaux, en dehors de la faible puissance de l'étude.

## CONCLUSION

L'injection par voie intramusculaire est souvent proscrite chez les patients sous traitement anticoagulant, en prévention d'éventuelles complications hémorragiques locales type hématome profond. Cette contre-indication à la réalisation d'IM chez les patients sous traitement anticoagulant est plus le résultat d'un principe de précaution que d'une médecine basée sur des preuves puisqu'il existe très peu de données de littérature scientifique sur le sujet. Ces études, à faible niveau de preuve scientifique, ne retrouvent pas d'augmentation du risque hémorragique pour les IM réalisées chez les patients sous traitement antivitamine K.

L'objectif de notre étude de cohorte prospective est de déterminer si les patients sous traitement anticoagulant ayant reçu des injections intramusculaires présentent plus de complications, notamment hémorragiques, que les patients recevant des IM et non traités par TAC. Le critère de jugement principal est la survenue d'une complication locale lors de la première heure suivant l'injection ou à 24h ou 48h.

L'étude a recensé les injections IM réalisées chez des patients de plus de 18 ans et hospitalisés du 16 juillet 2014 au 24 décembre 2014 sur le Centre Hospitalier le Vinatier, à Bron dans le Rhône dans les services de psychiatrie adulte du pôle Ouest, le pôle de psychiatrie du sujet âgé et dans les services Revol et Semelweiss du pôle UMA-MOPHA. 12 patients avec traitement anticoagulant ont reçu 28 injections IM (Groupe 1) et 45 patients sans traitement anticoagulant ont reçu 51 injections IM (Groupe 2).

La prévalence (IC 95) des hémorragies survenues lors de la première heure ou à 24h ou à 48h dans le Groupe 1 est de 25% (8,9-53,2) contre 2.2% (0,4-11,6) dans le groupe 2. Les patients traités par anticoagulants présentent un risque accru d'évènement hémorragique local après injection intramusculaire que les patients non traités par anticoagulants avec un risque relatif (IC 95) de 11,25 (1,28-98,7).

Cependant, les hémorragies recensées sont des évènements mineurs et non cliniquement pertinents n'ayant nécessité aucune prise en charge puisqu'il s'agit d'ecchymoses de 1 cm de diamètre.

La prévalence (IC 95) des hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement pertinentes survenues lors des 48 premières heures est de 0% (0-24,2) dans le groupe 1 et 0% (0-7,9) dans le groupe 2. L'agitation et le nombre d'injections intramusculaires réalisées sont également des facteurs explicatifs à la survenue d'hémorragies après injection IM de façon statistiquement significative.

Cette étude retrouve donc de façon statistiquement significative une augmentation du nombre de complications locales hémorragiques au site d'injection après injection IM chez les patients sous traitement anticoagulant. Cependant, ces hémorragies sont mineures et ne constituent pas une contre-indication à la réalisation d'injections IM chez les patients sous traitement anticoagulant. Il n'est pas exclu qu'il puisse exister un risque rare mais grave d'hématome profond après une injection IM sous traitement anticoagulant. Ainsi, l'utilisation de la voie IM pour l'administration d'un traitement chez les patients sous traitement anticoagulant est possible et est à évaluer au cas par cas en fonction de la balance bénéfices/risques. Si une autre voie d'administration est disponible, elle devra être privilégiée chez les patients sous traitement anticoagulant.

**Le Président de la thèse,**

VU :  
**Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est**

  
  
**Professeur Jérôme ETIENNE**

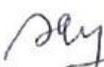
*Nom et Prénom du Président*  
*Signature*

**Pr Nicolas FRANCK**

**CH Le Vinatier «SUR-CL3R»**  
Centre référent lyonnais en réhabilitation  
et en remédiation cognitive  
4, rue Jean Sarrazin - 69008 LYON  
Tél. 04 26 73 85 33

VU<sub>fitness</sub> 690780101 - RPPS 1003074241

**Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de  
Coordination des Etudes Médicales**

  
  
**Professeur Jérôme ETIENNE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **13 AVR. 2016**

# Bibliographie

1. Insee - Population - Espérance de vie - Mortalité [Internet]. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=T11F035](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T11F035)
2. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/26ed375830c56499badf0014eb3bb81b.pdf)
3. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ*. 2010;341:c4245.
4. Shulman M, Jennifer Njoku I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med*. avr 2013;104(2):175-84.
5. Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry Clin Neurosci*. déc 2012;66(7):541-52.
6. Bogojevic F. Etude de la pratique de la voie intramusculaire chez les médecins généralistes alsaciens [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Strasbourg (2009-....). Faculté de médecine; 2013.
7. Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès J-A, Aragonès R, et al. Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord*. 2008;8:1.
8. Ballester Torrens M del M, Aballí Acosta M, Maudos Pérez MT, Iglesias Pérez B, Casajuana Brunet J, Losada Doval G, et al. [Intramuscular route for the administration of the anti-flu vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy]. *Med Clínica*. 5 mars 2005;124(8):291-4.
9. GUNA RAJ (analytic), RAMINDER KUMAR (analytic), Mckinney WP (analytic). Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term Warfarin anticoagulation therapy (English). *Arch Intern Med* 1960. cover date 1995;155(14):1529-31.
10. Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA. Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. *Pharmacotherapy*. juin 1998;18(3):631-6.
11. Réussir une injection intramusculaire Une technique codifiée pour éviter les effets indésirables (French). *Succeed Intramuscular Inject Engl*. cover date 2010;30(320):433-7.
12. Sue Gough et Simon Wills. can small intramuscular injections be given to patients taking oral anticoagulants? *Natl Electron Libr Med*. août 2012;
13. Lago-Deibe FI, Martín-Miguel M-V, Velicia-Peñas C, Gómez-Serranillos IR, Fontanillo-Fontanillo M. The safety and efficacy of the tetanus vaccine intramuscularly versus subcutaneously in anticoagulated patients: a randomized clinical trial. *BMC Fam Pract*. 2014;15(1):147.

14. Iorio A, Basileo M, Marcucci M, Guercini F, Camilloni B, Paccamiccio E, et al. Influenza vaccination and vitamin K antagonist treatment: a placebo-controlled, randomized, double-blind crossover study. *Arch Intern Med.* 12 avr 2010;170(7):609-16.
15. Paliani U, Filippucci E, Gresele P. Significant potentiation of anticoagulation by flu-vaccine during the season 2001-2002. *Haematologica.* 1 janv 2003;88(5):599-600.
16. Poli D, Chiarugi L, Capanni M, Antonucci E, Abbate R, Gensini GF, et al. Need of more frequent International Normalized Ratio monitoring in elderly patients on long-term anticoagulant therapy after influenza vaccination. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb.* juin 2002;13(4):297-300.
17. Clark TR, Burns S. Elevated International Normalized Ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone. *Am J Health Syst Pharm.* 1 sept 2011;68(17):1603-5.
18. Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J. Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation. *Arch Intern Med.* 22 juill 1996;156(14):1589, 1592.
19. Jackson ML, Nelson JC, Chen RT, Davis RL, Jackson LA. Vaccines and changes in coagulation parameters in adults on chronic warfarin therapy: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 juill 2007;16(7):790-6.
20. MacCallum P, Madhani M, Mt-Isa S, Ashby D. Lack of effect of influenza immunisation on anticoagulant control in patients on long-term warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(7):786-9.
21. van Aalsburg R, van Genderen PJJ. Vaccination in patients on anticoagulants. *Travel Med Infect Dis.* nov 2011;9(6):310-1.
22. Weibert RT, Lorentz SM, Norcross WA, Klauber MR, Jagger PI. Effect of influenza vaccine in patients receiving long-term warfarin therapy. *Clin Pharm.* juin 1986;5(6):499-503.
23. Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW. Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine.* 20 mars 2006;24(13):2395-402.
24. Patel SM, Atmar RL, El Sahly HM, Guo K, Hill H, Keitel WA. Direct comparison of an inactivated subvirion influenza A virus subtype H5N1 vaccine administered by the intradermal and intramuscular routes. *J Infect Dis.* 1 oct 2012;206(7):1069-77.
25. Ansaldi F, Valle L, de Florentiis D, Parodi V, Murdaca G, Bruzzone B, et al. Phase 4 randomized trial of intradermal low-antigen-content inactivated influenza vaccine versus standard-dose intramuscular vaccine in HIV-1-infected adults. *Hum Vaccines Immunother.* août 2012;8(8):1048-52.
26. Laurichesse H, Gourdon F, Smits HL, Abdoe TH, Estavoyer JM, Rebika H, et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2007;13(4):395-403.

27. Frösner G, Steffen R, Herzog C. Viroosomal Hepatitis A Vaccine: Comparing Intradermal and Subcutaneous With Intramuscular Administration. *J Travel Med.* 1 nov 2009;16(6):413-9.
28. Coumarins and related drugs+vaccines; influenza. BaxterK, editor. *Stockley's drug interactions: A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* Electronic Edition. London: Pharmaceutical Press. Accessed via <http://www.medicinescomplete.com>. 29 août 2012;
29. Joint Formulary Committee. *British National Formulary 63.* March 2012. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press. BNF Publications [Internet]. 2012 [cité 19 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.bnf.org/>
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* nov 2010;138(5):1093-100.
31. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* mars 2006;151(3):713-9.
32. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 14 juin 2011;123(23):2736-47.
33. Schulman S, Kearon C, the SUBCOMMITTEE ON CONTROL OF ANTICOAGULATION OF THE SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 1 avr 2005;3(4):692-4.

# Annexes

## Annexe 1.

### Résumé des monographies Vidal® des traitements anticoagulants.

#### I/ Anticoagulants injectables

##### 1) Héparine Non Fractionnée (HNF) : Héparine calcique (Calciparine®)

###### -Indications :

- Dose préventive : Prévention des accidents thromboemboliques veineux.
- Dose curative : Traitement des Thromboses Veineuses Profondes (TVP), de l'Embolie Pulmonaire (EP), du Syndrome Coronarien Aigu (SCA), des embolies artérielles extracérébrales.

###### -Posologie et mode d'administration :

Voie Sous Cutanée stricte. Dans le tissu sous cutané de la ceinture abdominale.

- Dose préventive : 5000 UI/ 12h.
- Dose curative : 500 UI/kg/24h, répartis en 2 ou 3 injections par jour.

Adaptation posologique aux résultats du contrôle biologique : TCA (cible entre 1.5 et 3 fois le témoin) ou activité anti Xa (cible entre 0.2 et 0.6 UI/mL).

###### -Contre-indications :

- Absolues :

Hypersensibilité à l'héparine, antécédent de thrombopénie induite par l'héparine (TIH), maladies hémorragiques constitutionnelle.

A dose curative : lésion organique susceptible de saigner, troubles de l'hémostase, hémorragie intracérébrale, anesthésie péridurale ou rachianesthésie.

- Relatives :

Acide acétylsalicylique, AINS.

A dose préventive : durant les 24 premières heures qui suivent une hémorragie intracérébrale.

A dose curative : Accident Vasculaire cérébral (AVC) ischémique étendu à la phase aigüe, endocardite infectieuse aigüe, Hypertension artérielle (HTA) non contrôlée.

-Mises en garde et Précautions d'emploi :

Contrôler la Numération Formule Plaquettaire (NFP) une à deux fois par semaine pour surveiller l'apparition de TIH.

Rachianesthésie, anesthésie péridurale, ponction lombaire : à éviter. Evaluation du rapport Bénéfices /Risques.

-Surdosage : peut entraîner des complications hémorragiques.

Antidote : Sulfate de Protamine

## 2) Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) : Enoxaparine sodique (Lovenox®), Tinzaparine sodique (Innohep®)

-Indications :

- Dose préventive :

Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie ou chez les patients alités.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra corporelle au cours de l'hémodialyse.

- Dose curative :

Traitement des TVP et EP aiguës, à l'exception des patients hémodynamiquement instables ou nécessitant un traitement thrombolytique ou chirurgical (embolectomie pulmonaire).

- Enoxaparine sodique :

Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association à l'aspirine.

Traitement de l'infarctus du myocarde aigu ST+, en association à un traitement thrombolytique, chez les patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire.

-Posologie et mode d'administration :

Voie Sous Cutanée. Dans le tissu sous cutané de la ceinture abdominale.

- Enoxaparine sodique :

Voie IV pour les indications d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST et d'hémodialyse, pour lesquelles un bolus IV est nécessaire.

- A dose préventive :

2000 UI anti Xa par jour dans les situations à risque thrombogène modéré en une seule injection.

4000 UI anti Xa par jour dans les situations à risque thrombogène élevé en une seule injection.

- A dose curative : 100 UI anti Xa/ kg / 12h

➤ Tinzaparine sodique:

- Dose préventive:

2500 UI anti Xa par jour dans les situations à risque thrombogène modéré en une seule injection.

4500 UI anti Xa par jour dans les situations à risque thrombogène élevé en une seule injection.

- Dose curative: 175 UI anti-Xa/ kg / 24h.

A dose curative et pour toutes les HBPM, nécessité d'adaptation posologique à l'activité anti-Xa pour les patients âgés ou de poids extrême (inférieur à 40kg et supérieur à 100 kg).

-Contre-indications :

- Absolues :

Hypersensibilité

Antécédents de TIH grave de type II

Troubles de l'hémostase

Lésion organique susceptible de saigner

Saignement évolutif cliniquement significatif.

- A dose curative :

Hémorragie intracérébrale

Insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft)

Une anesthésie péridurale ou une rachianesthésie ne doivent jamais être effectuées.

- Relatives :

- A dose préventive :

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft)

Phase précoce d'une hémorragie intracérébrale (<24h).

Chez le sujet de plus de 65 ans : en association à l'acide acétylsalicylique et AINS.

- A dose curative :

AVC ischémique étendu à la phase aiguë (<72h)

Endocardite infectieuse aiguë

Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 et < 60 ml/min).

En association à l'acide acétylsalicylique et AINS.

-Mise en garde et Précautions d'emploi :

Situations à risque de saignement : troubles de l'hémostase, thrombopénie, chirurgie récente, traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique, âge et poids extrêmes.

Evaluer la fonction rénale avant d'instaurer le traitement.

Contrôler la Numération Formule Plaquettaire (NFP) une à deux fois par semaine pour surveiller l'apparition de TIH.

Rachianesthésie, anesthésie péridurale, ponction lombaire : à éviter. Evaluation du rapport Bénéfices /Risques. Risque accru d'hématome intrarachidien.

-Surdosage : peut entraîner des complications hémorragiques.

Antidote : Sulfate de Protamine.

### 3) HBPM : Fondaparinux sodique (Arixtra®)

-Indications :

- A dose préventive :

Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie ou chez les patients alités.

Traitement du SCA ST- de l'adulte pour lequel une prise en charge par stratégie invasive percutanée en urgence (<120min) n'est pas indiquée.

Traitement du SCA ST+ de l'adulte pris en charge par traitement thrombolitique soit ne relevant d'aucune autre technique de reperfusion.

Traitement de la thrombose veineuse superficielle symptomatique de l'adulte.

- A dose curative :

Traitement des TVP et EP aiguës, à l'exception des patients hémodynamiquement instables ou nécessitant un traitement thrombolitique ou chirurgical (embolectomie pulmonaire).

-Posologie et mode d'administration :

Voie sous cutanée. Dans le tissu sous cutané de la ceinture abdominale.

- A dose préventive : 2.5 mg par jour
- A dose curative : 7.5 mg par jour pour les patients de 50 à 100kg  
5mg par jour pour les patients de moins de 50 kg  
10 mg par jour pour les patients de plus de 100 kg

-Contre-indications :

Hypersensibilité.

Saignement évolutif cliniquement significatif

Endocardite bactérienne aiguë

Insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 ml/min.

-Mise en garde et Précautions d'emploi :

Situations à risque de saignement : troubles de l'hémostase, thrombopénie, chirurgie récente, traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique, âge et poids extrêmes.

Evaluer la fonction rénale et hépatique avant d'instaurer le traitement.

Contrôler la Numération Formule Plaquettaire (NFP) une à deux fois par semaine pour surveiller l'apparition de TIH.

Rachianesthésie, anesthésie péridurale, ponction lombaire : à éviter. Evaluation du rapport Bénéfices /Risques. Risque accru d'hématome intrarachidien.

-Surdosage :

Peut entraîner des complications hémorragiques. Pas d'antidote connu.

## II/ Anticoagulants oraux

1) Anti Vitamine K (AVK) : Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>, MiniSintrom<sup>®</sup>), Warfarine (Coumadine<sup>®</sup>), Fluindione (Previscan<sup>®</sup>)

-Indications :

Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.

Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène. En relai de l'héparine.

Traitement des TVP et de l'EP et prévention de leurs récurrences. En relai de l'héparine.

-Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

Une prise par jour, de préférence le soir.

A adapter aux valeurs de l'INR, d'où la nécessité d'une surveillance biologique régulière.

INR cible entre 2 et 4, en fonction des pathologies.

Rythme des contrôles biologiques: toutes les 48h jusqu'à stabilisation de l'INR puis espacement progressif jusqu'à un intervalle maximum d'un mois.

Figure 2. AVK commercialisés en France et leurs indications.

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadrisécable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.</li> <li>• Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène..., en relais de l'héparine.</li> <li>• Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.</li> </ul>
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 2 mg, comprimé sécable	
		Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Previscan® 20 mg, comprimé sécable	

D'après ANSM, *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance* (1).

-Contre-indications :

Hypersensibilité

Insuffisance hépatique sévère

Allaitement

Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque)

En association avec les médicaments suivants : acide acétylsalicylique à dose antiinflammatoire, antalgique et antipyrétique et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal, miconazole, phénylbutazone, millepertuis.

-Mise en garde et Précautions d'emploi

- Les AVKS sont déconseillés :
  - En cas de risque hémorragique (évaluation du rapport bénéfice/risque) :

Lésion organique susceptible de saigner, intervention neurochirurgicale ou ophtalmologique récente, ulcère gastroduodéal récent, varices œsophagiennes, HTA non contrôlée, antécédent d'hémorragie intracérébrale).

- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min)
- En association avec :

Acide acétylsalicylique : à dose antiinflammatoire, antalgique et antipyrétique et en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal, à dose antiagrégante et en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

AINS

- Education thérapeutique du patient sur :

Nécessité de prendre le traitement tous les jours à heure fixe.

Contrôle biologique régulier de l'INR, dans le même laboratoire.

Nécessité d'être vigilant sur les traitements associés (interactions médicamenteuses).

- Le risque hémorragique est maximal durant les premiers mois de traitement.
- La ponction lombaire devra être discutée en tenant compte du risque de saignement intrarachidien et devra être différée chaque fois que possible. C'est un acte invasif qui nécessite l'arrêt du traitement AVK avec relai, si nécessaire, par une héparine, voire la neutralisation du traitement AVK en cas d'urgence.
- **Au cours du traitement anticoagulant, éviter les injections intramusculaires, qui peuvent provoquer des hématomes.**

-Surdosage :

Risque de complications hémorragiques.

Si nécessaire, antagonisation par vitamine K et PPSB.

2) Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACO) : Dabigatran Etxilate (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®)

-Indications :

- Rivaroxaban 2.5mg :

Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adulte, suite à un SCA avec augmentation des biomarqueurs cardiaques. En association avec des antiagrégants plaquettaires.

- Dabigatran Etxilate 75 et 110mg, Rivaroxaban 10mg, Apixaban 2.5mg :

Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

- Dabigatran Etxilate 110 et 150mg, Rivaroxaban 15 et 20mg, Apixaban 2.5 et 5mg :

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

Traitement des TVP et EP chez l'adulte et prévention des récives.

-Posologie et mode d'administration :

Voie orale.

- Prévention des évènements athérombotiques chez les patients adulte, suite à un SCA avec augmentation des biomarqueurs cardiaques :

5mg par jour en 2 prises de rivaroxaban

- Prévention primaire des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou :

- Dabigatran Etxilate :

220mg par jour en une prise.

150mg par jour en une prise si :

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50mL/min)

Administration concomitante d'amiodarone, verapamil, quinidine

Âge ≥ 75 ans

➤ Rivaroxaban :

10 mg par jour en une prise.

➤ Apixaban :

5mg par jour en 2 prises.

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire

Traitement des TVP et EP chez l'adulte et prévention des récurrences :

➤ Dabigatran Etxilate :

300mg par jour en 2 prises.

220mg par jour, en 2 prises si :

Age  $\geq$  80 ans

Prise concomitante de verapamil.

Gastrite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien.

➤ Rivaroxaban :

20mg par jour en une prise.

30 mg par jour en 2 prises pendant les 3 premières semaines dans le traitement initial des TVP et EP en phase aiguë.

15 mg par jour en une prise chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 49mL/min) dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire.

➤ Apixaban :

10 mg par jour en 2 prises en prévention de l'AVC chez les patients en ACFA.

20 mg par jour en 2 prises les 7 premiers jours puis 10 mg par jour en 2 prises dans le traitement de la TVP, de l'EP et en prévention des récives.

Figure 3. Indications des AOD en fonction de l'anticoagulant et de son dosage.

DCI	Nom commercial	Dosage	Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg 110 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban	Xarelto®	10 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg 150 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur de risque
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	
apixaban	Eliquis®	2,5 mg 5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg 20 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine : prévention des événements athérombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
	<i>Dosage non disponible à ce jour en France</i>		

D'après ANSM, *Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance* (1).

-Contre-indications :

Hypersensibilité

Saignement évolutif cliniquement significatif

Lésion ou maladie considéré comme à haut risque de saignement majeur :

Ulcère gastro intestinal récent, tumeur maligne, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire.

Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant sauf en cas de relai.

Atteinte hépatique associée à un risque de coagulopathie

Grossesse et allaitement

➤ Dabigatran etexilate :

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30mL/min)

Traitement concomitant par ketoconazole par voie systémique, ciclosporine, itraconazole, dronedarone.

Prothèse valvulaire cardiaque nécessitant un traitement anticoagulant.

-Mise en garde et Précautions d'emploi :

Situations à risque de saignement : troubles de l'hémostase, thrombopénie, chirurgie récente, traitements susceptibles d'accroître le risque hémorragique, âge et poids extrêmes.

Evaluer la fonction rénale et hépatique avant d'instaurer le traitement.

-Surdosage :

Risque de complications hémorragiques.

Aucun antidote spécifique connu.

## Annexe 2

### Niveaux de preuve scientifique & Grade des Recommandations HAS

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1 (NP1)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de forte puissance.</li><li>• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li><li>• Analyse de décision basée sur des études bien menées</li></ul>	Preuve scientifique établie <b>A</b>
<b>Niveau 2 (NP2)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Essais comparatifs randomisés de faible puissance.</li><li>• Études comparatives non randomisées bien menées</li><li>• Études de cohorte</li></ul>	Présomption scientifique <b>B</b>
<b>Niveau 3 (NP3)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Études cas-témoins</li></ul>	Faible niveau de preuve <b>C</b>
<b>Niveau 4 (NP4)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Études comparatives comportant des biais importants</li><li>• Études rétrospectives</li><li>• Séries de cas</li></ul>	
<b>En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un ACCORD PROFESSIONNEL.</b>	

## Annexe 3

### ETUDE : RECHERCHE DE COMPLICATIONS LIEES AUX INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES

#### CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT - CH LE VINATIER -

A l'attention des Infirmier(e)s Diplômé(e)s d'Etat

Nous réalisons une étude sur le Centre Hospitalier du Vinatier, qui fera l'objet d'une thèse présidée par le Professeur Nicolas FRANCK, afin de déterminer si les patients recevant un traitement anticoagulant sont plus à risque de faire des complications, notamment hémorragiques, lors d'injections par voie intramusculaire que ceux n'en recevant pas.

Cette étude s'inscrit dans une démarche qualité d'évaluation des pratiques professionnelles afin d'optimiser la sécurité des soins. Il s'agit d'une question importante, notamment en psychiatrie chez les patients en contention physique sous héparinothérapie préventive recevant des traitements par voie intramusculaire, mais également une problématique ambulatoire quotidienne pour les patients sous traitement anticoagulant bénéficiant de vaccins. Nous ne disposons pourtant à ce jour que d'un nombre très limité de données à ce sujet dans la littérature scientifique.

Ainsi, il nous semble nécessaire de répondre à cette question afin de garantir la sécurité des soins. Nous vous demandons de bien vouloir contribuer à la réalisation de cette étude, approuvée et soutenue par les médecins somaticiens et les pharmaciens de l'hôpital, vous qui êtes les garants au quotidien de la qualité des soins.

Pour ce faire, il vous faut remplir la feuille de renseignements cliniques ci-jointe lors de la première heure puis à 24 et 48 heures, pour CHAQUE injection intramusculaire réalisée, que le patient soit traité ou non par anticoagulants. Cela ne vous prendra pas plus de 3 minutes et reste indispensable pour nous permettre de mener cette étude à bien et ainsi améliorer nos pratiques professionnelles.

Pour toute question, information, suggestion, n'hésitez pas à joindre Justine GRAILLOT, interne, au 06 52 10 41 74, ou par mail à l'adresse [justine.grailot@hotmail.fr](mailto:justine.grailot@hotmail.fr).

Merci pour votre collaboration.

Justine GRAILLOT, interne en médecine générale

**ETUDE : RECHERCHE DE COMPLICATIONS LIEES AUX INJECTIONS  
INTRAMUSCULAIRES**

**CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTICOAGULANT**

**- CH LE VINATIER -**

**DONNEES DU PATIENT**

NOM Prénom :

Sexe :

Date de naissance :

Taille et poids :

**INJECTION INTRAMUSCULAIRE**

Date et heure :

Site d'injection :

Produit et volume injecté :

Le patient présentait-il un état d'agitation rendant l'injection intramusculaire difficile ?

OUI NON

Le patient a-t-il reçu un traitement anticoagulant ces dernières 24h ?

OUI NON

Si oui, lequel ? Arixtra Lovenox Calciparine Sintrom Coumadine Previscan  
Xarelto Pradaxa

Autre :

## COMPLICATIONS DE L'INJECTION INTRAMUSCULAIRE

Le patient a-t'il présenté une complication locale sur le site d'injection ? (douleur, ecchymose, hématome ...)

Pour les ecchymoses et hématomes, donner approximativement leur taille.

- **Lors de la première heure ?**

OUI    NON

Si oui, laquelle ?

Y a-t-il eu nécessité de traiter cette complication ? Si oui, comment ?

- **A 24 heures ?**

OUI    NON

Si oui, laquelle ?

Y a-t-il eu nécessité de traiter cette complication ? Si oui, comment ?

- **A 48 heures ?**

OUI    NON

Si oui, laquelle ?

Y a-t-il eu nécessité de traiter cette complication ? Si oui, comment ?

Le patient a-t-il présenté un évènement somatique aigu autre dans les 48h ayant suivi l'injection ?



**GRAILLOT Justine**

**Recherche de complications liées aux injections intramusculaires chez les patients sous traitement anticoagulant : une étude de cohorte prospective sur le Centre Hospitalier le Vinatier (Bron, Rhône).**

90 pages, 9 figures, 5 tableaux, 3 Annexes

Th. Med : Lyon 2016 n° 97

---

**RESUME :**

**Introduction :** L'injection par voie intramusculaire est souvent proscrite chez les patients sous traitement anticoagulant, en prévention d'éventuelles complications hémorragiques type hématome profond. Les données de la littérature scientifique sur le sujet sont peu nombreuses, à faible niveau de preuve scientifique et ne retrouvent pas d'augmentation du risque hémorragique pour les IM réalisées chez les patients sous traitement AVK. L'objectif de notre étude est de déterminer si les patients sous traitement anticoagulant ayant reçu injections IM présentent plus de complications, notamment hémorragiques, que les patients recevant des IM et non traités par traitement anticoagulant. Le critère de jugement principal est la survenue d'une complication locale lors de la première heure suivant l'injection ou à 24h ou 48h.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude de cohorte prospective qui a recensé les injections IM réalisées chez des patients de plus de 18 ans et hospitalisés du 16 juillet 2014 au 24 décembre 2014 sur le Centre Hospitalier le Vinatier, à Bron dans le Rhône dans les services de psychiatrie adulte du pôle Ouest, le pôle de psychiatrie du sujet âgé et dans les services Revol et Semelweiss du pôle UMA-MOPHA. 12 patients avec traitement anticoagulant ont reçu 28 injections IM (Groupe 1) et 45 patients sans traitement anticoagulant ont reçu 51 injections IM (Groupe 2).

**Résultats :** La prévalence (IC 95) des hémorragies survenues lors de la première heure ou à 24h ou à 48h dans le Groupe 1 est de 25% (8,9-53,2) contre 2.2% (0,4-11,6) dans le groupe 2 soit un risque relatif (IC 95) de 11,25 (1,28-98,7) pour les patients ayant des IM sous traitement anticoagulant.

Cependant, les hémorragies recensées sont des événements mineurs et non cliniquement pertinents n'ayant nécessité aucune prise en charge puisqu'il s'agit d'ecchymoses de 1 cm de diamètre. La prévalence (IC 95) des hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement pertinentes survenues lors des 48 premières heures est de 0% (0-24,2) dans le groupe 1 et 0% (0-7,9) dans le groupe 2.

**Conclusion :** Cette étude retrouve de façon statistiquement significative une augmentation du nombre de complications locales hémorragiques après injection IM chez les patients sous traitement anticoagulant. Cependant, ces hémorragies sont mineures et ne constituent pas une contre-indication à la réalisation d'injections IM chez les patients sous traitement anticoagulant. Il n'est pas exclu qu'il puisse exister un risque rare mais grave d'hématome profond après une injection IM sous traitement anticoagulant.

---

**MOTS CLES :** Injection intramusculaire, anticoagulant.

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Nicolas FRANCK  
Membres : Madame le Professeur Yesim DARGAUD  
Monsieur le Professeur Laurent LETRILLIART  
Monsieur le Docteur Jean-Christophe LEGA  
Madame le Docteur Claire STANKO  
Membre invité : Monsieur le Docteur Bertrand CLERC

---

**DATE DE SOUTENANCE:** 24 mai 2016

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** justine.grailot@hotmail.fr