

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université MOULOUD Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques

Département de biochimie et microbiologie



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

**La surveillance biologique des patients sous antivitamines K au
niveau du CHU de Tizi-Ouzou**

Réalisé par :

M^{elle} LASKRI Amel

M^{elle} LAZIZI Litissia

M^{elle} LOUNI Lilia

Encadré par : M. MSELA Amine

Maitre de conférences classe B à l'UMMTO

Co-encadré par : D^r DJILALI Dihia

Médecin résidente au laboratoire

D'Hémobiologie au niveau du CHU de

Tizi-Ouzou

Devant le jury :

Président : M. HOUALI Karim Professeur à l'UMMTO

Examineurs : M. SEBBANE Hillal Maitre de conférences classe B à l'UMMTO

: M^{elle} SACI Sarah Doctorante à l'UMMTO

Année universitaire : 2022/2023



Remerciements

Avant toute chose, Nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la patience et le courage nécessaire à la réalisation de ce travail.

Nous présentons notre profonde gratitude et nos sincères remerciements :

A notre promoteur **Mr MSELA AMINE** pour votre aide, votre soutien et votre disponibilité quasi quotidienne. Nous restons reconnaissantes pour vos conseils éclairés et vos encouragements tout au long de la réalisation de ce travail.

A notre Co-promotrice **Dr DJILALI DIHIA**, pour le temps que vous avez consacré pour la finalité de ce mémoire, votre précieuse aide et vos conseils. Nous avons énormément appris à votre côté.

A **Dr ARBANI** qui nous a éclairé les idées à propos de notre thématique et nous a donné l'opportunité de travailler au sein du laboratoire d'Hémobiologie du CHU de Tizi-Ouzou.

Un grand merci également à **Mr HOUALI**, nous sommes honoré que vous soyez le président du jury veuillez trouver ici l'expression de notre respect et gratitude.

Aux membres du jury **Mr SEBBANE et Melle SACI** merci à vous d'avoir consacré de votre temps à la lecture de ce travail, et de l'enrichir par vos propositions et considérations.

A l'équipe du laboratoire d'Hémobiologie de CHU de Tizi-Ouzou merci pour votre bonne humeur, gentillesse et professionnalisme

Nous remercions particulièrement **Mr ANANE et Melle KACI** qui nous ont comblés de leur gentillesse et de leur aide précieuse pour le recueil des données.

Nos chaleureux remerciements à une femme particulière **Dr ABDNOURI**, merci pour votre bienveillance, simplicité et les efforts que vous déployez pour aider les autres, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères considérations.

Pour terminer, nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et un merci particulier aux patients qui ont fait part de cette étude pour leur coopération.





Dédicace

Efforts et sacrifices, notre travail enfin achevé, fait preuve de notre volonté et courage. Grâce à Dieu tout puissant, par sa grâce et bonté nous a bénis de persévérance et munis de force nécessaire pour accomplir ce modeste travail.

A ceux qui me sont chers,

A ceux qui m'ont encouragé,

J'aimerais dédier ce mémoire :

*A ma très chère mère adorée **NAIMA**, mon soutien moral et émotionnel, qui m'a transmis sa bonté, ses valeurs et principes. Celle qui m'a toujours soutenu, été à l'écoute et encouragé à ne jamais abandonner, durant toutes ces années d'études. J'ai enfin réussi et accompli ce que j'ai entrepris, j'espère avoir répondu à tes attentes et te rendre fière de moi.*

*A mon très cher précieux père **SAID**, mon exemple éternel, qui as toujours veillé à ce que je ne manque de rien, conseillé tout au long de mon parcours et m'a partagé sa soif de savoir. Avec toute ma gratitude, respect, reconnaissance et profond amour, je souhaite être ta source de fierté à travers ce travail et prouver que tes sacrifices ne sont pas en vain.*

Que dieu vous bénisse, protègent, et vous accorde santé et bonheur.

*A ma sœur et confidente, **MERIEM**, qui m'a toujours soutenu et comprise. Celle qui est toujours présente à mes côtés. Que dieu te protège.*

*Je dédie ce mémoire à ma grand-mère, **ZAINA**, ma source de réconfort, avec qui j'ai passé des moments mémorables et qui ne cessera de vivre dans mon cœur et mes pensées, et qui j'espère avoir rendu fière malgré qu'elle n'est plus parmi nous. Que dieu l'accueille dans son vaste paradis.*

A mes amis qui se reconnaîtront, leur forts encouragements et profonde sincérité m'ont soutenu à continuer ce long chemin, je vous souhaite réussite et bonheur.

*A mes partenaires **LILIA** et **LITISSIA** avec qui j'ai partagé ce travail, et plein de moments inoubliables, je vous remercie pour votre patience et compréhension.*

A tous ceux qui m'ont chers et que j'ai omis de citer.



AMEL



Dédicace

Avant tout, je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la force et la patience durant toutes ces années d'études

Je dédie ce modeste travail :

*A Mon cher père **RABAH** ; qui a été toujours un exemple pour moi, et qui a veillé à ma réussite en déployant tous les efforts nécessaires*

*A la plus merveilleuse des mamans **NORA** ; Qui m'a élevé, éduqué et qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

Puisse dieu tout puissant vous protège du mal, vous procure longue vie pleine de santé et de bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

*À mes deux adorables frères **MOHAND** et **SALEM**, vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de réussite.*

*A mes chères sœurs : **FADWA**, **SAMIA**, **TASSADIT**, **SAMIRA**, **SABRINA**, **NASSIMA** qui ont toujours été derrière moi et qui n'ont jamais cessé de me conseiller, encourager et soutenir*

A mes chères amies, que je ne pourrai tous citer, avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, je vous souhaite toute la réussite et tout le bonheur et j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement

*A mes deux partenaires de travail **LITISSIA** et **AMEL** pour leur soutien moral, patience et leur compréhension tout au long de ce travail*

A tous ceux qui ont cru en moi et qui m'ont donné l'envie d'aller en avant pour réussir mon cursus, je vous remercie énormément



LILIA



Dédicace

Je voudrais dédier cet humble travail tout d'abord à mes regrettées chères grands-mères, à tous les membres de ma famille en particulier mes parents, mes oncles et tantes, ma sœur ainsi qu'à ma famille maternelle, mes chers amis et mes adorables partenaires.



LITISSIA

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

PARTIE I : PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I : RAPPEL SUR L'HÉMOSTASE ET LES FACTEURS DE COAGULATION VITAMINE K DÉPENDANTS

1.	Rappel sur l'hémostase	3
1.1.	Définition.....	3
1.2.	Les étapes d'hémostase.....	3
1.3.	Facteurs de la coagulation	8
1.4.	Inhibiteurs de la coagulation.....	11
2.	Les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants	11
2.1.	Facteur II.....	11
2.2.	Facteur VII.....	12
2.3.	Facteur IX	12
2.4.	Facteur X	13
2.5.	Variations et normes des facteurs vitamine k dépendants	13
2.6.	Les déficits en facteurs de coagulation vitamine K dépendants	14
3.	Les troubles de la coagulation.....	14
3.1.	Maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)	15

CHAPITRE II : LES ANTIVITAMINES K

1.	Rappel sur la vitamine K.....	16
----	-------------------------------	----

1.1.	Historique	16
1.2.	Définition.....	16
1.3.	Structure.....	16
1.4.	Source de la vitamine K.....	17
1.5.	Propriétés	18
1.6.	Système ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination)	18
1.7.	Apports	18
1.8.	Réserve	19
1.9.	Vitamine k1	19
1.10.	Rôle de la vitamine K dans la coagulation.....	19
2.	Les antivitamines K	20
2.1.	Historique	20
2.2.	Définition.....	21
2.3.	Propriétés pharmacologiques des antivitamines K	21
2.4.	Pharmacocinétique.....	23
2.5.	Mécanisme d'action.....	23
2.6.	Indications thérapeutiques	25
2.7.	Contre-indications	25
2.8.	Effets indésirables.....	26
2.9.	Facteurs influençant un traitement aux antivitamines K	27
2.10.	Surveillance biologique	28

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.	Problématique	33
2.	Période et lieu d'étude.....	33

3. Population cible	34
4. La fiche de renseignement	34
5. Matériel et méthodes	34
5.1. Prélèvement	34
5.2. Acheminement.....	36
5.3. Matériels d'analyse.....	36
5.4. Matériels de laboratoire	36
5.5. Les réactifs.....	37
5.6. Réalisation de l'analyse	38
5.7. Courbe de Thivolle	39
5.8. Définition de l'INR.....	40
5.9. Analyse statistique	41

RÉSULTATS

1. Les caractéristiques de la population étudiée.....	42
1.1. Répartition des patients selon le sexe	42
1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	42
2. Les données sur le traitement des AVK.....	43
2.1. Répartition des patients selon l'indication des AVK.....	43
2.2. Répartition des patients selon la durée de traitement	44
2.3. Répartition des patients selon l'INR cible.....	44
3. Données sur le suivie du patient et la surveillance du traitement par les AVK	45
3.1. Répartition des patients selon la fréquence de la surveillance du traitement	45
3.2. Répartition des patients selon le suivi d'un régime alimentaire	46
4. Comorbidités.....	46
4.1. Répartition des patients selon les pathologies associées.	46

4.2.	Répartition des malades atteints de l'ACFA selon l'association au diabète et/ou HTA	47
4.3.	Les patients sous AVK souffrant d'une Insuffisance rénale	48
4.4.	Répartition des patients selon les maladies d'HTA et diabète	49
5.	Traitements associés	49
5.1.	Répartition des patients selon la poly médication	49
5.2.	Répartition des patients selon les traitements associés	50
6.	Paramètres de répartition des patients stable et instables	51
6.1.	Répartition des patients selon le sexe et la stabilité de l'INR	51
6.2.	Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et l'âge.....	52
6.3.	Répartition des patients selon la stabilité de l'INR	53
6.4.	Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et le régime.....	53
6.5.	Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les maladies associées	54
6.6.	Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les traitements associés.....	54
7.	Les antécédents d'accidents hémorragiques	55
7.1.	Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques	55
7.2.	Répartition des patients ayant un accident hémorragique selon la tranche d'âge	56

DISCUSSION

Conclusion	62
-------------------------	----

Recommandations	63
------------------------------	----

Les références bibliographiques

Les annexes

Résumé

Liste des abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire.

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdien.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments.

AT: Antithrombine.

ATCD : Antécédent.

AVK : Antivitamines K.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

DCI : Dénomination commune international.

DRFC : Déficit rares en facteurs de la coagulation.

EGF: Epidermal growth Factor.

EP: Embolie Pulmonaire.

FA : Fibrillation Auriculaire.

FT : Facteur Tissulaire.

HTA : Hypertension Artérielle.

INR : International Normalized Ratio.

ISI : Indice de Sensibilité International.

KH2 : Vitamine K hydroquinone 2.

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire.

KO : Vitamine K époxyde.

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse.

PAI : Plasminogene activator inhibitor.

PC : Protéine C.

PDF : produits de dégradation de fibrine.

PIVKA: Protéine Inducted by antivitamine K antagonists.

PK : Pré Kallicréine.

PS : Protéine S.

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor.

TP: Taux de Prothrombine.

T-PA : Tissue plasminogene activator.

TQ : Temps de Quick.

TVP : Thrombose Veineuse Profonde.

U-PA : Urokinase plasminogene activator.

VKD : Vitamine K dépendant.

VKOR : Vitamine K époxyde Réductase.

VWF : Facteur Von Willebrand.

Liste des tableaux

Tableau I : Représentant les facteurs de coagulation	9
Tableau II : Principales caractéristiques des antivitamines K	22
Tableau III : Les valeurs de l'INR cible selon l'indication	29
Tableau IV : gamme d'étalonnage préparée pour le réactif.	40
Tableau V : Variation des résultats selon le réactif.	40
Tableau VI : Patients sous antivitamines K ayant une insuffisance rénale.	48

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de l'hémostase primaire.	4
Figure 2 : Représentation schématique de la cascade de la coagulation	7
Figure 3 : Représentation de la fibrinolyse	8
Figure 4 : Représentation des inhibiteurs de la coagulation	11
Figure 5 : Structure chimique des différentes formes de la vitamine K	17
Figure 6 : Source alimentaire de la vitamine K	17
Figure 7 : Carboxylation des protéines vitamine K dépendantes	20
Figure 8 : Structure chimique des différentes classes des anti vitamine K	22
Figure 9 : Principe du mode d'action des antivitamines K	24
Figure 10 : Représentation d'auto mesure d'INR.....	31
Figure 11 : Représentation d'un INRation	32
Figure 12 : Représentation d'un Coaguchek	32
Figure 13 : Laboratoire d'hémobioogie et de transfusion sanguine.	33
Figure 14 : CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.	33
Figure 15 : Prélèvement.	35
Figure 16 : Ensemble des matériels de laboratoire.	37
Figure 17 : Réalisation du Temps de Quick.	39
Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe.	42
Figure 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.	42
Figure 20 : Répartition des patients selon l'indication des antivitamines K.	43
Figure 21 : Répartition des patients selon la durée de traitement.	44
Figure 22 : Répartition des patients selon l'INR.	44
Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquence de surveillance et la mise en place du traitement.....	45
Figure 24 : Répartition des patients selon le suivi d'un régime alimentaire.....	46
Figure 25 : Répartition des patients selon les pathologies associées.	47
Figure 26 : Répartition des patients atteints de l'ACFA selon l'association au diabète et/ou HTA.....	48
Figure 27 : Répartition des patients selon les maladies d'HTA et diabète.	49
Figure 28 : Répartition des patients selon plusieurs traitements.	50
Figure 29 : Répartition des patients selon les traitements associés.	51
Figure 30 : Répartition des patients selon le sexe et la stabilité de l'INR.....	52

Figure 31 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et l'âge.....	52
Figure 32 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR.	53
Figure 33 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et le régime alimentaire.....	53
Figure 34 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les maladies associées.....	54
Figure 35 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les traitements associés. ...	55
Figure 36 : Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques.	55
Figure 37 : Répartition des patients ayant un accident hémorragique selon la tranche d'âge.	56



INTRODUCTION

Introduction

Toute rupture de l'intégrité du circuit vasculaire à l'origine d'une fuite sanguine, déclenche une série de processus cellulaires et biochimiques assurant l'obturation de la brèche et le contrôle de l'hémorragie (**DE REVEL et DOGHMI, 2003**).

L'hémostase regroupe l'ensemble des processus qui au décours d'une brèche vasculaire concourent à l'arrêt d'un saignement, à la reperméabilisation du vaisseau (fibrinolyse), ainsi qu'à la prévention de tout phénomène thrombotique (**VAYNE et GRUEL, 2017**).

Elle fait intervenir la vitamine K, dont les propriétés coagulantes et anti hémorragiques lui confèrent un rôle essentiel dans le mécanisme de coagulation. (**MLADĚNKA et al., 2022**). C'est grâce à la découverte de ces propriétés dans les années trente, qu'ont pu être élaborés les premiers traitements anticoagulants (**DAM et SCHÖNHEYDER, 1936**).

Les antivitamines K (AVK) restent les traitements anticoagulants oraux les plus prescrits au niveau mondial. Ils constituent le pilier du traitement anticoagulant depuis plus de 50 ans (**ZIRLIK et BODE, 2017**).

Ils sont compétitifs de la vitamine K et empêchent la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de coagulation qui sont Vitamine K dépendants et rallonger ainsi le temps de saignement. Ces antagonistes de la vitamine K (AVK) sont indiqués pour la prévention et le traitement des pathologies telles que la fibrillation auriculaire, les valvulopathies et les thromboses veineuses (**ABANE et al., 2014**).

L'index thérapeutique des AVK est étroit, joignant à cela la variabilité de la réponse aux AVK et leur efficacité, cela impose une surveillance régulière de l'effet anticoagulant avec de fréquentes adaptations posologiques (**SIGURET et GOUIN-THIBAUT, 2012**).

Cette surveillance s'effectue en mesurant l'international Normalized Ratio (INR). Les déviations de ce dernier par rapport à la fourchette de valeurs "INR cible" en raison d'un sous dosage ou d'un surdosage peuvent être à l'origine de plusieurs complications iatrogènes fréquentes chez les patients sous AVK. Un sous dosage expose aux récurrences d'événements thromboemboliques et un surdosage conduit à des complications hémorragiques potentiellement mortelles (**MOUALLA et GARCIA, 2011**).

INTRODUCTION

Les différents accidents aux AVK sont liés de façon indépendante à l'âge mais aussi à une série de facteurs de risque qui favorisent leurs apparitions. La connaissance de ces facteurs est d'importance pour réduire la grande variabilité intra et interindividuelle de la réponse du traitement aux AVK (**PATHAK et al., 2015**).

Notre travail vise à l'étude du profil des patients sous AVK et l'identification des facteurs responsables d'un déséquilibre d'une anticoagulation normale et l'instabilité de l'INR chez ces personnes, au niveau du centre hospitalier universitaire de Tizi-Ouzou, tout en comprenant le procédé et l'importance de la surveillance biologique des antagonistes de la vitamine K.



PARTIE THÉORIQUE

1. Rappel sur l'hémostase

1.1. Définition

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques qui concourent à l'arrêt des hémorragies et la prévention des saignements spontanés et la perméabilisation des vaisseaux. (HARIF, 2007).

Elle fait intervenir différents éléments dont la paroi vasculaire, les plaquettes et les facteurs de la coagulation, elle se déroule en trois étapes intimement imbriquées à savoir l'hémostase primaire, la coagulation (hémostase secondaire) et la fibrinolyse (MACKMAN *et al.*, 2007).

1.2. Les étapes d'hémostase

1.2.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent au colmatage initial d'une brèche vasculaire par la formation d'un clou plaquettaire (thrombus blanc) (BELLUCI, 2002).

Les intervenants de l'hémostase primaire sont la paroi vasculaire, les plaquettes et ces récepteurs : le facteur Von Willebrand (VWF) et le fibrinogène (ELEDJAM *et al.*, 1985).

1.2.1.1 Les étapes de l'hémostase primaire

Elle se fait en trois étapes :

- L'adhésion : attachement réversible des plaquettes au sous endothélium via le facteur de Von Willebrand qui se fixe sur son récepteur plaquettaire la GPIb-IX (HERMAND *et DELASSASSEIGNE*, 2018).
- Activation et sécrétion : l'engagement des récepteurs plaquettaires déclenche l'activation des plaquettes via une cascade de signalisation intracellulaire, cette activation s'accompagne d'une modification de la morphologie plaquettaire (de discoïdes, les plaquettes deviennent sphériques avec émission de pseudopodes suivi d'une centralisation et fusion des granules permettant la libération de leurs contenu indispensable à l'agrégation (GOUAULT-HEILMANN, 1999).

- Agrégation des plaquettes : elle se fait par l'intermédiaire du fibrinogène (facteur I) qui se fixe sur son récepteur plaquettaire (GPIIb/IIIa) cette interaction permet d'accrocher les plaquettes les unes aux autres et la formation d'un agrégat plaquettaire (MONNOT *et al.*, 2018).

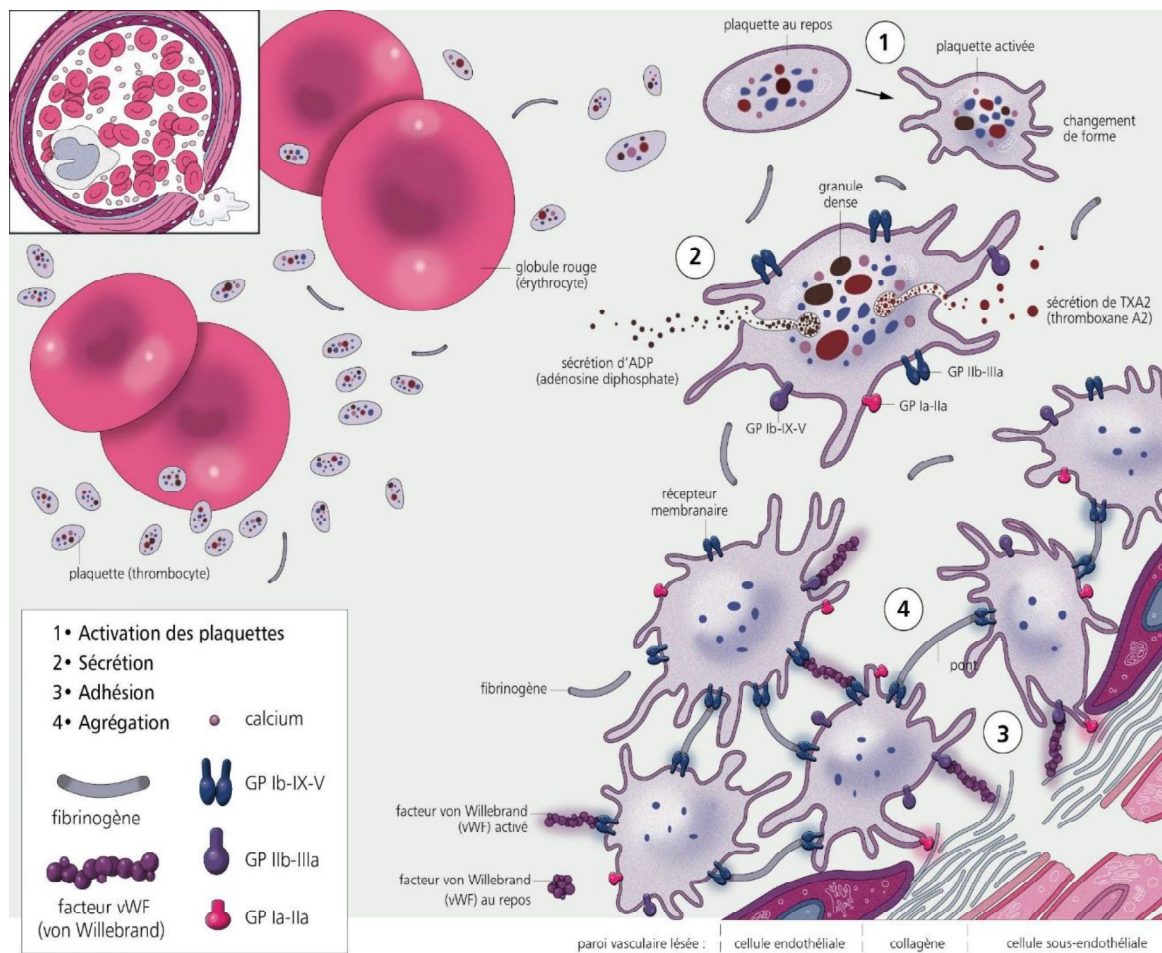


Figure 1: Représentation schématique de l'hémostase primaire (ANONYME 1, 2023).

1.2.2. Coagulation

Appelée aussi hémostase secondaire est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutissent à la génération d'une enzyme clé thrombine à partir de la prothrombine (facteur II) qui va transformer le fibrinogène d'une protéine soluble en un réseau de fibrine, qui sera ensuite stabilisé par le facteur XIII activé, Il fait intervenir les plaquettes, le vaisseau et l'ensemble des protéines de la coagulation (HERMANS *et al.*, 2006).

Elle est subdivisée en deux voies pour des fins pédagogiques et d'exploration ;

La voie exogène initiée par le facteur tissulaire et la voie endogène initiée par les facteurs de la phase contact mais convergent toutes les deux à la même voie dite commune (**PALTA et al., 2014**).

Le processus de coagulation peut être divisé en plusieurs étapes :

- La phase d'initiation :

Elle se déclenche dès l'apparition d'une lésion vasculaire ;

Cette phase correspond à la voie extrinsèque de la coagulation. Suite à une brèche vasculaire, le sous endothélium est en contact direct avec la circulation sanguine. Les cellules formant ce tissu expriment fortement le FT à leur surface (**MACKMAN et al., 2007**).

L'initiation de la cascade de coagulation est déclenchée par la liaison du FVII activé (FVIIa) circulant au FT ;

Le complexe FT/FVIIa catalyse l'activation des FX et FIX en FXa et FIXa ;

La faible quantité de FXa produite lors de cette étape permet l'activation d'une petite fraction de la prothrombine (FII) en thrombine (FIIa) (**LASNE et al., 2006**).

- La phase d'amplification :

Durant cette étape, la thrombine générée à l'état de traces au niveau de la lésion vasculaire amplifie sa propre production. Ainsi, le FIIa active le FXI en FXIa et les cofacteurs VIII et V en FVIII activé (FVIIIa) et FV activé (FVa) (**BOMBELI et SPAHN, 2004**).

Le FVIIIa s'associe avec le FIXa à la surface des plaquettes activées pour former le complexe Tenase. De la même manière, le FXa produit s'associe au FVa à la surface des Plaquettes activées pour former le complexe prothrombinase qui génère de la thrombine beaucoup plus efficacement que le FXa seul (**BENKIRANE et al., 2009**).

Cette étape de la coagulation est ainsi caractérisée par une explosion de la génération de thrombine (**COLVIN, 2004**).

- La phase de fibrinoformation :

La très grande quantité de thrombine générée lors de la phase d'amplification transforme le fibrinogène en monomère de fibrine soluble et active le FXIII en FXIII activé (FXIIIa).

Les filaments de fibrine se polymérisent au niveau du caillot. Ce caillot est ensuite consolidé par l'action du FXIIIa qui catalyse la formation de liaisons covalentes entre les fibres de fibrine afin de former un réseau de fibrine insoluble (**DE REVEL et DOGHMI, 2003**).

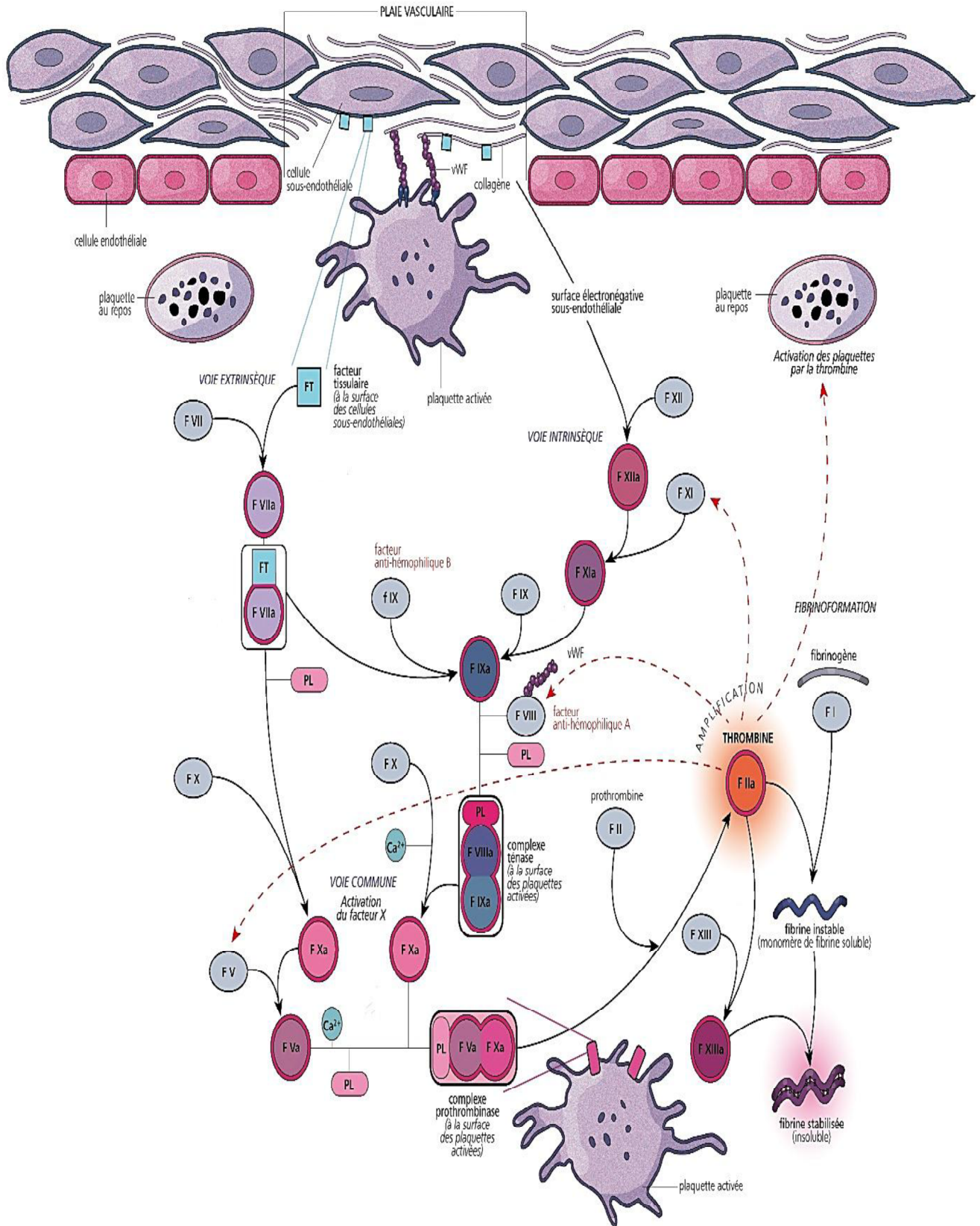


Figure 2 : Représentation schématique de la cascade de la coagulation (ANONYME 2, 2023).

1.2.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse est l'étape ultime de la coagulation, c'est un processus de dissolution de la fibrine elle a pour objectif de limiter l'extension du caillot de fibrine et de restaurer la perméabilité vasculaire (VAYNE et GRUEL, 2017).

Elle fait intervenir une enzyme protéolytique : la plasmine, qui est issue du plasminogène, elle transforme la fibrine en fragments solubles ou produits de dégradation de fibrine (PDF) (BATTY et SMITH, 2010).

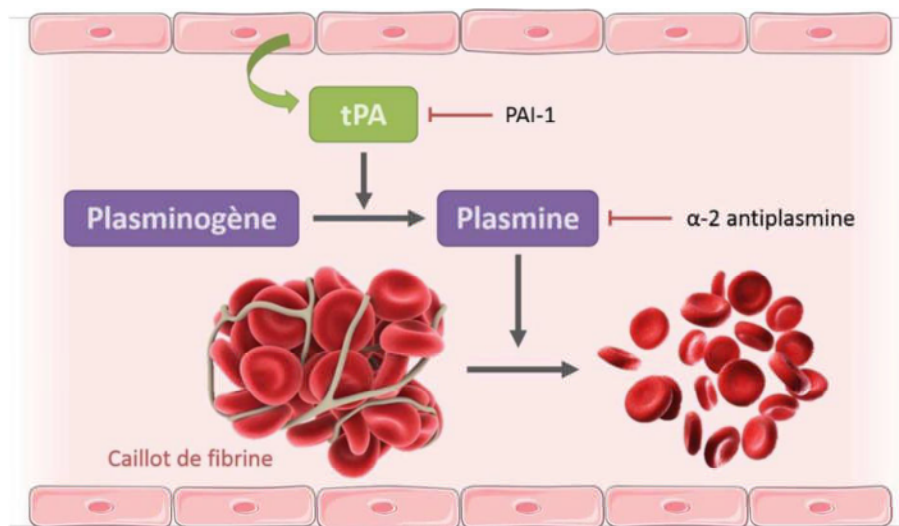


Figure 3 : Représentation de la fibrinolyse (LENOIR, 2018).

1.3.Facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont des glycoprotéines douées d'activité enzymatique protéolytique pour la plupart, ils circulent sous forme inactive (MERIANE, 1993).

Ils sont au nombre de 12 et bien qu'ils aient chacun un nom usuel, un numéro en chiffre romain leur a été attribués selon la nomenclature internationale, sauf pour la "prékallikréine ou PK et le kininogène ou KHPM qui furent découverts plusieurs années après l'établissement de cette nomenclature (PALTA et *al.*, 2014).

L'ajout d'un suffixe « a » au chiffre romain désigne une protéine activée. Les facteurs de la coagulation peuvent être classés selon leur structure ou leur fonction en trois groupes :

→ Les zymogènes (précurseurs ou pro-enzyme) :

Zymogène de serine protéase (FII, FVII, FIX, FX, FXI et FXII).

Zymogène de transglutaminase (FXIII).

→ Les cofacteurs (FV et FVIII) ;

→ Les substrats (FI) (BENKIRANE et al., 2009).

Tableau I : Représentant les facteurs de coagulation (LASEN et al., 2006).

Facteur	Nom	Synthèse	Demi-vie	Taux min nécessaire
Facteur I	Fibrinogène	Foie	4-6 jours	0,5 à 1 g/l
Facteur II	Prothrombine	Foie	3-4 jours	40%
Facteur V	Proaccélélerine	Foie	12-36 h	10-15%
Facteur VII	Proconvertine	Foie	4-6 h	5-10 %
Facteur VIII	Anti-hémophilique A	Foie + poumon + rien	8-16 h	30%
Facteur IX	Anti-hémophilique B	Foie	24 h	30%
Facteur X	Stuart	Foie	1-2 jours	10-20%
Facteur XI	Rosenthal	Foie	1-2 jours	Non lié au taux
Facteur XII	Hageman	Foie + ?	2-3 jours	/
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	Foie	3-7 jours	/

1.3.1. Les zymogènes

Les facteurs II, VII, IX et X d'une part, les facteurs XI, XII et la prékallikréine d'autre part, sont les zymogènes de sérine protéases. Dans tous les cas, la partie C terminale de la molécule porte le domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser), la région N terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation. Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X, la région N terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide γ -carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamine K-dépendantes, impliqué dans la fixation calcium-dépendante de ces protéines aux phospholipides acides des membranes de cellules activées. Les facteurs VII, IX et X portent deux domaines epidermal growth factor (EGF), et la prothrombine deux domaines kringle (K1 et K2). Ces domaines permettent d'établir des interactions protéine-protéine, essentielles à la cohésion des complexes enzymatiques de la coagulation (**De REVEL et DEGHMI, 2003**).

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase. Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère $\alpha_2\beta_2$: les deux sous-unités α portent le site catalytique et sont liées aux deux sous-unités β de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine. Le facteur XIIIa intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine (**BEZEAUD et GUILLIN, 2001**).

1.3.2. Les cofacteurs

Le facteur V, le facteur VIII (facteur anti hémophilique A) et le kininogène de haut poids moléculaire n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat. Le facteur V et le facteur VIII ont des structures proches très sensibles à la protéolyse. Pour acquérir leur fonction de cofacteur, ils doivent être au préalable activés par la thrombine (**BENKIRANE et al., 2009**).

1.3.3. Le substrat

Représenté par le fibrinogène qui est une glycoprotéine composée de trois chaînes polypeptidiques, identiques deux à deux, dénommées $A\alpha$, $B\beta$, γ (**GOUALT-HEILMAN, 1999**).

Le fibrinogène est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire ou il conditionne l'agrégation des plaquettes et pour la coagulation ou il est transformé en fibrine sous l'effet de la thrombine (**BENKIRANE et al., 2009**).

1.4. Inhibiteurs de la coagulation

Il existe au niveau sérique plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques dont le rôle est de maintenir l'équilibre hémorragique en maintenant les réactions procoagulantes à un niveau basal. Les principaux inhibiteurs sont l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI pour Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine (AT), ainsi que les protéines C et S (PC et PS) (COLVIN, 2004 ; PALTA *et al.*, 2014).

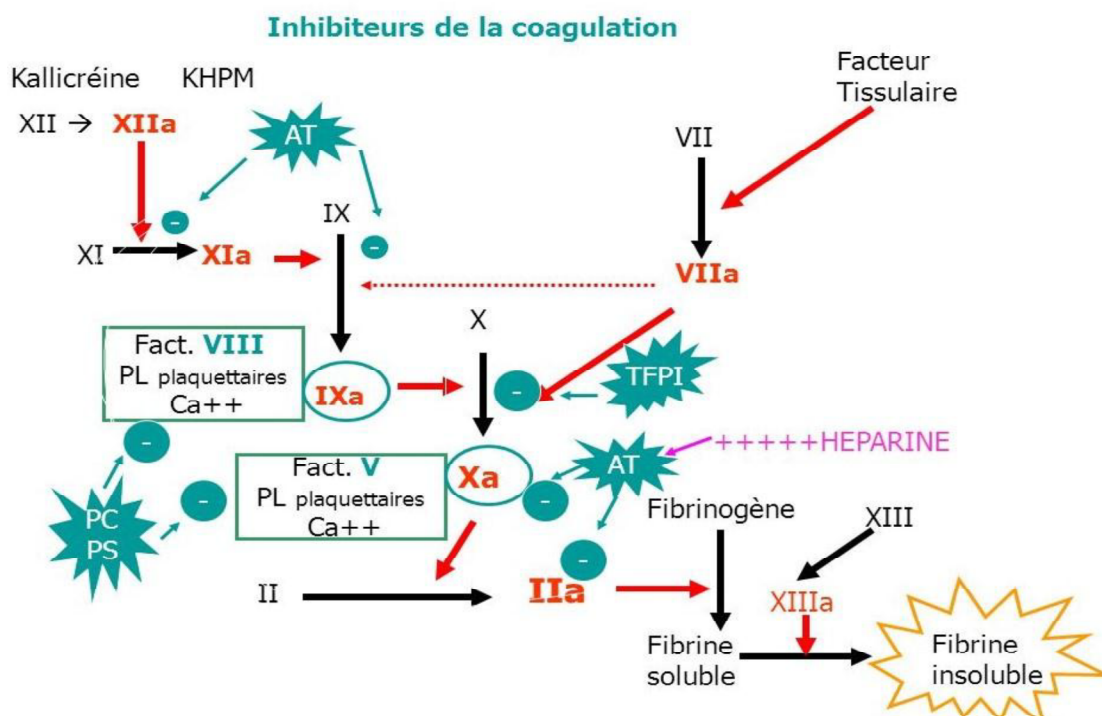


Figure 4 : Représentation des inhibiteurs de la coagulation (DEMOERLOOSE *et al.*, 2002).

2. Les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

2.1. Facteur II

La prothrombine intervient dans la voie commune de la coagulation, est activée en thrombine (FIIa) par le complexe prothrombinase (Xa-V). La thrombine joue un rôle central dans les mécanismes de l'hémostase. Elle stimule les plaquettes, transforme le fibrinogène en fibrine, amplifie sa propre formation en activant les facteurs VIII, V, XI et déclenche le système de la protéine C (système inhibiteur de la coagulation) (AILLAUD, 2012).

2.1.1. Structure

La protéine est composée d'environ 600 résidus acides aminés et une masse moléculaire relative de 72 kDa (MERIANE, 1993).

La prothrombine est constituée d'une seule chaîne polypeptidique qui contient un domaine "Glu" N-terminal qui possède 10 résidus d'acide glutamique qui sont carboxylés en résidus Gla (WINTER *et al.*, 2019).

2.2.Facteur VII

Le facteur VII activé, est présent dans la circulation à l'état de traces, et forme un complexe avec le facteur tissulaire (FT). Il possède un rôle essentiel dans l'initiation de la coagulation *in vivo* (voie extrinsèque). Le complexe FT/FVIIa, en activant le facteur X et le facteur V, génère la thrombine (FIIa) qui transforme le fibrinogène soluble en fibrine insoluble (BENE *et al.*, 2018).

2.2.1. Structure

Le facteur VII est une molécule composée de 406 acides aminés, dont la masse moléculaire est d'environ 50 kD. La portion N-terminale comporte 10 résidus d'acide gamma-carboxyglutamique(Gla) communs à l'ensemble des protéines K vitamino-dépendantes. Les résidus Gla conditionnent l'activité fonctionnelle de la molécule en lui permettant de se lier au FT à la surface des cellules. La portion sérine-protéase comportant les sites catalytiques est située du côté C-terminal. Il existe aussi deux domaines EGF (analogues à l'EpidermalGrowth Factor). L'activation du facteur VII en VIIa se fait par simple coupure de la liaison Arg 152 - Ile 153 créant ainsi une molécule bicaténaire dont les deux chaînes restent réunies par des ponts disulfures (GOUDEMANT, 1998).

2.3.Facteur IX

Le FIX joue un rôle majeur dans la cascade de la coagulation sanguine. Une fois activé, il contribue à l'activation du facteur X (FX) en facteur X activé (FXa), qui catalyse la conversion de la prothrombine en thrombine, enzyme finale de la cascade de la coagulation (HENNEUSE *et FRERE*, 2017).

2.3.1. Structure

Le FIX est une sérine protéase plasmatique circulante composée de 415 acides aminés. Son poids moléculaire est de 57 kDa. Il comporte certains domaines ou structures caractéristiques : vers la partie N-terminale se trouvent 12 résidus gammacarboxylés (domaine GLA) qui permettent la liaison du FIX aux phospholipides par l'intermédiaire d'ions calcium. Les deux domaines suivants sont de type epidermalgrowth factor (EGF). Après les domaines EGF-like se situe un peptide d'activation de 35 acides aminés puis le domaine sérine-protéase avec la triade catalytique : histidine-aspartate-sérine (SCHVED, 2008).

2.4. Facteur X

Le facteur X joue un rôle crucial dans la cascade de la coagulation, en tant que première enzyme dans la voie commune de formation du thrombus (UPRICHARD et PERRY, 2002). Il est activé en Facteur Xa, d'une part par le complexe tenase (FIXa - FVIIIa) activateur du facteur X en présence de phospholipides, et d'autre part par le complexe : (facteur tissulaire - FVIIa). Le facteur Xa en présence de phospholipides de FVa et de Ca⁺⁺ aboutit à la formation du complexe prothrombinase qui catalyse la conversion de la prothrombine en thrombine (FIIa) (KHER et SAMAMA, 1998).

2.4.1 Structure

Le facteur X (FX) également appelé facteur Stuart est une protéine avec un poids moléculaire de 59 kDa. Sa demi-vie plasmatique est de 36 à 48 heures. (BÉNÉ et al., 2018).

Il se compose de deux chaînes, une chaîne « légère » de 17 kDa et une chaîne « lourde » 49 kDa qui sont liées par des ponts disulfures (HERTZBERG, 1994).

2.5. Variations et normes des facteurs vitamine k dépendants

2.5.1 Valeurs normales

Chez l'adulte le taux normale en facteur II, VII et X est compris entre 0.7 et 1.4 UI/ML ou 70 à 140% (AILLAUD, 2003 ; AILLAUD, 2012 ; BENAJIBA et al., 2018).

Le taux normal en facteur IX est compris entre 0.6 et 1.2 UI/ML ou 60 à 120% (PHILIP et al., 2012).

2.5.2. Variations physiologiques**2.5.2.1 À la naissance**

Les niveaux des facteurs vitamine K-dépendants (FII, FVII, FIX, FX) sont réduits de l'ordre de 30 à 50% par rapport à celle de l'adulte, Ces taux n'atteignent les valeurs adultes qu'après l'âge de 6 mois (**ANDREW et al., 1987**). Deux raisons pourraient expliquer ces faibles niveaux : le déficit en vitamine K et l'immaturation hépatique (**BEN AMOR et al., 2021**).

2.5.2.2 Grossesse

Pendant la grossesse, la plupart des facteurs de la coagulation (I, II, VII, VIII et X) augmentent (**REZIG et al., 2002**).

Pendant cette période, il existe un état d'hypercoagulabilité lié à l'augmentation des facteurs vitamine K dépendants, leurs taux peuvent atteindre des valeurs deux fois plus élevées que la normale au cours du troisième trimestre (**HARKOUK et al., 2012**).

2.6. Les déficits en facteurs de coagulation vitamine K dépendants

Les déficits en facteurs vitamine K dépendants sont à l'origine des coagulopathies hémorragiques héréditaires et se transmettent selon un mode autosomique récessif. La gravité et l'intensité du syndrome hémorragique est variable selon la mutation en cause et le taux en facteur déficitaire (**DE RAUCOURT, 2015**).

3. Les troubles de la coagulation

Tout déséquilibre de la balance hémostatique induit un processus pathologique :

Dans les états d'hypercoagulabilité, un déséquilibre entre les mécanismes de coagulation et de fibrinolyse peut aboutir à une thrombose. Ces états peuvent être héréditaires ou acquis. La thrombophilie est plus encline à développer des thromboses (**MOLL, 2011**).

Un état d'hypocoagulabilité est consécutif au déficit de synthèse global des facteurs de la coagulation, à l'existence d'une thrombopathie et à la présence d'une thrombopénie. Une insuffisance hépatique sévère peut induire à cet état causant essentiellement un syndrome hémorragique (**FOUASSIER et al., 2002**).

3.1. Maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP) est une affection complexe résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque d'origine diverse, génétiques et environnementaux, qui isolément ou associés, vont constituer une prédisposition individuelle aux évènements thrombotiques **(PERNOD, 2009)**.

3.1.1. Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses sont matérialisées par la présence d'un caillot fibrinocruorique dans le réseau veineux et se compliquent ou non en embolie pulmonaire. Tous les territoires veineux peuvent être le siège de thromboses mais les veines des membres inférieurs sont plus fréquemment impliquées **(BARRETEAU et FRANÇOIS, 2008)**.

Virchow a décrit une triade de mécanismes fondamentaux conduisant à la thrombose, à savoir lésion vasculaire, hypercoagulation et la stase veineuse **(KETFİ et al., 2021)**.

3.1.2. Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est due à l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires par un thrombus, le plus souvent de nature fibrinocruorique. Ce thrombus fibrinocruorique migre à partir d'une thrombose veineuse, en général située au niveau des membres inférieurs. Elle représente une affection grave du fait de sa mortalité élevée ainsi que du risque de récurrence et de complications chroniques **(PARENT et JOVAN., 2016)**.

1. Rappel sur la vitamine K

1.1. Historique

Le terme original "vitamine K" vient du K du mot germanique "Koagulation", qui signifie la capacité de coaguler le sang ou de prévenir les hémorragies. La découverte de la vitamine K remonte aux travaux de Carl Peter Henrik Dam à l'Institut de biochimie de l'Université de Copenhague entre 1928 et 1930. Dans ses travaux sur le métabolisme du cholestérol, le biochimiste danois a observé que les poussins nourris plus de 2 à 3 semaines avec des aliments pour poulets sans cholestérol ni graisse avaient tendance à saigner spontanément. Ce trouble hémorragique est associé à une diminution des taux de prothrombine (facteur II) dans le sang. À l'époque, comme aucune des vitamines précédemment connues (telles que les vitamines A, C et D) ne pouvait prévenir les troubles hémorragiques, Dam a proposé une nouvelle vitamine liposoluble capable de réguler la coagulation sanguine. Cette dernière était apparemment présente dans les légumes verts et le foie, car une nutrition supplémentaire à base de ces aliments a entraîné une coagulation sanguine normale chez les animaux. En 1939, la vitamine K1 est extraite à partir de la luzerne et la vitamine K2 de chair de poisson putréfiée (**DAM, 1935 ; DAM et SCHØNHEYDER, 1936**).

1.2. Définition

La dénomination vit K rassemble un groupe de dérivés naturels, liposolubles dont la structure comporte un noyau 2-méthyl-1,4 naphthoquinone relié à une chaîne aliphatique (R) et douée d'activité antihémorragique (**COXAM et al., 2009 ; PAUL et al., 2018**).

1.3. Structure

La vitamine K est une famille de vitamines liposolubles, structurellement similaires, possédant toutes, au niveau de leur structure chimique, un noyau 2-méthyl-1,4-naphthoquinones, y compris la phylloquinone (K1 exclusivement d'origine végétale), la ménaquinone (K2 d'origine animale) et la ménadione (K3). La différence structurelle réside dans le groupe substituant R (Figure 1) (**PALAZA et LAMSON, 2005**).

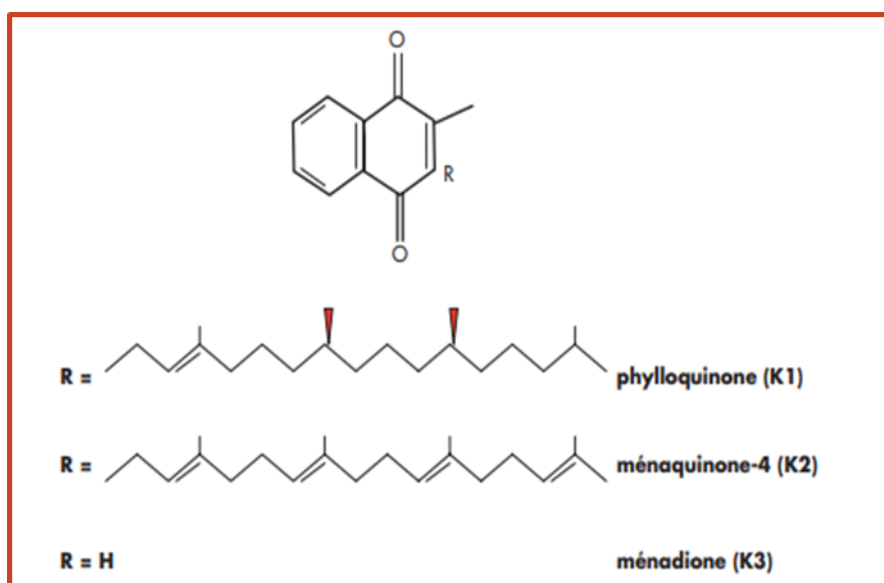


Figure 5 : Structure chimique des différentes formes de la vitamine K (SIGURET, 2006).

1.4. Source de la vitamine K

Deux sources naturelles de vitamines K existent : les aliments (La vitamine K1 (phylloquinone ou phytoménaquinone) est principalement retrouvée dans les légumes dont les feuilles de couleur vert foncé (choux et autres crucifères, épinards, salades, herbes aromatiques, etc.), ainsi que dans certaines huiles végétales (d'olive, de soja et de chanvre) et la biosynthèse au niveau intestinal par les bactéries du microbiote (BUXERAUD et FAURE, 2022).



Figure 6 : Source alimentaire de la vitamine K (ANONYME 3, 2014).

1.5. Propriétés

- Est liposoluble ;
- Est sensible à la lumière ;
- Est relativement stable à la chaleur et à l'oxygène ;
- Les pertes lors de la préparation culinaire sont minimales (GUILLAND, 2009).

1.6. Système ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination)

1.6.1. Absorption

La vitamine K1 est absorbée dans l'intestin grêle selon un mécanisme de transport actif ; les vitamines K2 dans l'intestin grêle et le côlon par diffusion passive (BUXERAUD et FAURE, 2022).

1.6.2. Distribution

Après absorption, elles sont incorporées aux chylomicrons, regagnent la circulation générale par voie lymphatique, puis se répartissent dans différents organes (foie, surrénales, poumons, moelle osseuse, reins, ganglions) (BUXERAUD et FAURE, 2022).

Chez l'homme, la vitamine K1 est principalement retrouvée dans le foie tandis que la vitamine K2 est concentrée préférentiellement dans les artères et au niveau de localisations extra hépatiques (STAFFORD, 2005).

1.6.2. Métabolisme

Elle peut être soit métabolisée par glucuroconjugaison, soit stockée dans le foie principalement sous forme métaquinone, pour une durée limitée, environ 8 jours (FINETIN, 2006).

1.6.3. Elimination

La vitamine K est éliminée dans la bile et dans les urines, en grande partie sous forme de dérivés oxydés glucuroconjugués (MOUSSA et PESSAC, 2007).

1.7. Apports

Les apports recommandés sont de 10ug/kg/jr chez le nouveau-né (Les nouveaux-nés reçoivent une supplémentation prophylactique de vitamine K à la naissance car leurs microbiote

intestinale n'est pas encore développées) et de 1ug/kg/jr chez l'adulte (THANE *et al.*, 2002 ; CHEVALLIER, 2021).

1.8. Réserve

Les réserves en vitamine K1 sont faibles (épuisables en quelques jours), essentiellement hépatiques, mais aussi osseuses, musculaires et cutanées (SHEARER *et al.*, 1996).

1.9. Vitamine k1

Comme toutes les vitamines liposolubles, la vitamine K1 est absorbée dans l'intestin en présence de sels biliaires, puis passe dans la circulation sanguine où elle atteint sa concentration maximale 2 heures après l'absorption. Elle intervient dans la dernière étape de synthèse de quatre protéines plasmatiques de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X), mais aussi dans la synthèse d'anticoagulants naturels (protéine C, protéine S et protéine Z). En cas de carence en vitamine K1 (trouble de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue, ce qui peut entraîner un syndrome hémorragique (BUXERAUD *et FAURE*, 2022).

1.10. Rôle de la vitamine K dans la coagulation

Elle joue un rôle de coenzyme dans la réaction de la γ -carboxylation hépatique des résidus d'acide glutamique (Glu) contenu à l'extrémité N terminale de certaines protéines de la coagulation qui sont dites vitamine K dépendantes (GRÖBER *et al.*, 2014). Cette activité est réalisée par tous les types de vitamine K, mais avec des affinités enzymatiques différentes (BERKNER *et RUNGE*, 2004).

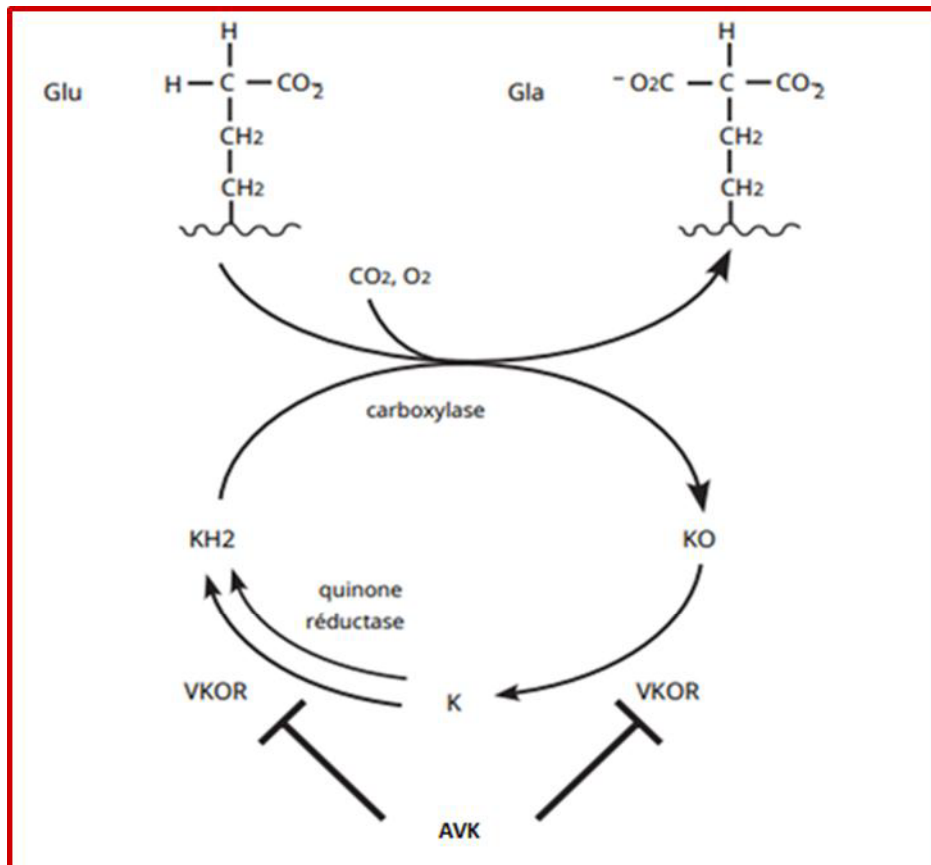


Figure 7 : Carboxylation des protéines vitamine K dépendantes (BERKNER et RUNGE, 2004).

2. Les antivitamines K

2.1. Historique

Les antagonistes de la vitamine K ont été découverts fortuitement aux États-Unis dans les années 1920, à la suite de l'intoxication accidentelle d'un troupeau de bétail par du mélilot fermenté (*Melilotus* spp, sorte de trèfle) (GAMELIN et HARRY, 2005)

En 1922, le vétérinaire anatomopathologiste F.W. Schofield rapporte les premiers cas, et établit un lien entre la survenue de l'affection et l'alimentation du bétail. La présence de dérivés coumariniques dans cette nourriture a entraîné leur usage comme rodenticides et, par la suite, comme des médicaments anticoagulants (MONSUEZ, 2016).

Link, en 1939, réussit à identifier et à isoler de cette plante la substance responsable, le dicoumarol ou 3,3'-méthylène-bis (4-hydroxycoumarine). Son activité pharmacologique fut

établie, puis elle fut rapidement testée en thérapeutique humaine (**GAMELIN et HARRY, 2005**)

En 1948, Karl Link synthétisé un dérivé qu'il juge utilisable et le baptise « warfarin », mot hybride formé à partir de « Wisconsin Alumni Research Foundation » (qui subventionnent sa recherche) et du suffixe de coumarin ;

En 1953, la warfarine est testée chez des volontaires humains, permettant sa commercialisation en 1954. Elle deviendra la première molécule d'une grande classe thérapeutique, les AVK (**LEVESQUE, 2004**).

2.2. Définition

Les antivitamines K sont des anticoagulants administrés par voie orale chez les patients présentant un risque thrombotique. Leur délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, deux à trois jours sont en moyenne nécessaires pour obtenir un effet anticoagulant (**PETERS et al., 2012**).

2.3. Propriétés pharmacologiques des antivitamines K

Les AVK, appartiennent à deux familles :

- Celle des dérivés comariniques comprenant la warfarine (Coumadine®) et l'acénocumarol (Sintrom® et Minisintrom®) ;
- Celle des dérivés de l'indanedione avec la fluidione (Préviscan®) (**MOREAU et al., 2011**).

Contrairement à la warfarine, qui est l'AVK de référence dans tous les essais cliniques internationaux, la fluindione, n'a fait l'objet que de rares études et n'est utilisé qu'en France. Son métabolisme hépatique n'est pas connu précisément (**GOUIN-THIBAUT et al., 2013**).

L'acénocoumarol (Sintrom®) est l'AVK le plus utilisé et prescrit chez la plupart des patients en Algérie et représente l'AVK de référence dans notre étude.

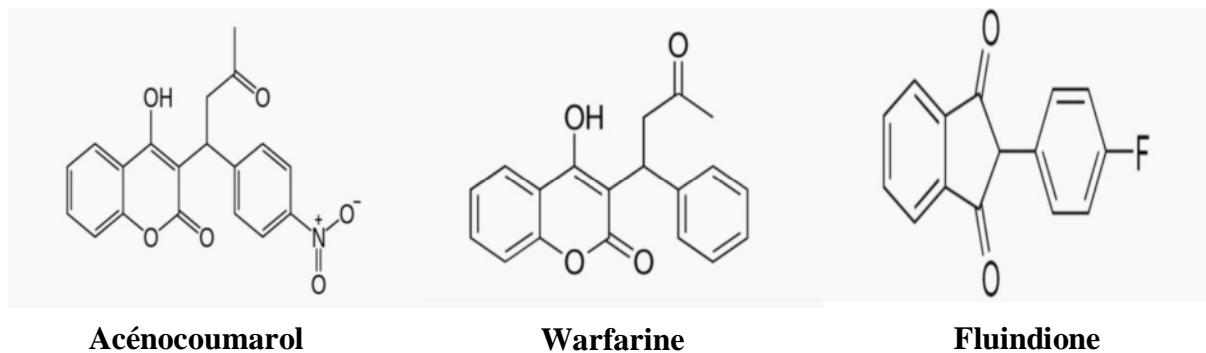


Figure 8 : Structure chimique des différentes classes des antivitamine K (POHU MELIANI., 2013).

Tableau II : Principales caractéristiques des antivitamines K (FAURE, 2013).

	Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom Commercial	Demi- vie (h)	Durée d'action (j)	Posologie Moyenne Pour un adulte (mg/j)	Fixation aux protéines plasmatiques
Demi-vie Courte	Acénocoumarol	Sintrom® MiniSintrom®	8	2-3	4-8	97 %
Demi-vie longue	Warfarine	Coumadine®	35-45	4-5	4-10	95% (albumine)
	Fluindione	Préviscan®	31	3-5	20-40	97% (albumine)

2.4. Pharmacocinétique

L'absorption des AVK au niveau intestinal après administration orale est rapide (3 à 6 heures) et importante, la biodisponibilité est excellente du fait de la liposolubilité des molécules, est ensuite métabolisée dans le foie via le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP2C9) (MOULLA et GARCIA, 2011).

La durée d'action de l'AVK dépend de sa demi-vie d'élimination et de la demi-vie du facteur de coagulation sur lequel elle agit. Divisé en AVK à courte durée d'action (comme l'acénocoumarol) avec des effets anticoagulants dans les 24 à 48 heures et en AVK à longue durée d'action (fluindione et warfarine) avec des effets anticoagulants dans les 48 à 96 heures. Plus la demi-vie des AVK est longue, plus la réversibilité de l'effet anticoagulant après l'arrêt du médicament est longue. En fait, cela varie de 2 à 5 jours (MONTASTRUC et al., 2015 ; Ambrosi et al., 2016).

La liaison à l'albumine plasmatique est importante et varie entre 90 et 99 %. Lorsque la concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Cela explique en partie l'effet prolongé des AVK après arrêt du médicament. L'élimination est principalement urinaire sous forme de métabolites inactifs. Les AVK franchissent la barrière transplacentaire et se retrouvent dans le lait (MONTASTRUC et al., 2015).

2.5. Mécanisme d'action

Les AVK sont des anticoagulants particulièrement efficaces au niveau veineux. Ils bloquent de façon indirecte la cascade de coagulation en entrant en compétition avec la vitamine K, qui intervient dans l'étape ultime de synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendant en agissant au tant que cofacteurs de la γ -carboxylase, enzyme transformant les résidus glutamates (Glu) en γ - carboxy glutamates (Gla). Étape indispensable pour la synthèse des facteurs fonctionnels, capable de se lier aux phospholipides via le calcium (FAURE, 2013 ; JIN et GOPINATH, 2016).

Quel que soit l'AVK, le mécanisme d'action repose sur le blocage du cycle de la vitamine K à deux niveaux différents :

- Le blocage de la réduction de la vitamine K époxyde (KO) en vitamine K sous forme quinone (K) par inhibition compétitive de VKORC1 au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase ;
- le blocage de la réduction de la vitamine K quinone (K) en vitamine K sous forme hydroquinone (KH2) (MOREAU *et al.*, 2010).

Il en résulte la synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants par le foie sous forme « a- γ -carboxylée » appelées PIVKA (Protein Induced by Antivitamin K Antagonists) (DEBRAY *et al.*, 2003), induisant l'inhibition de la génération de thrombine.

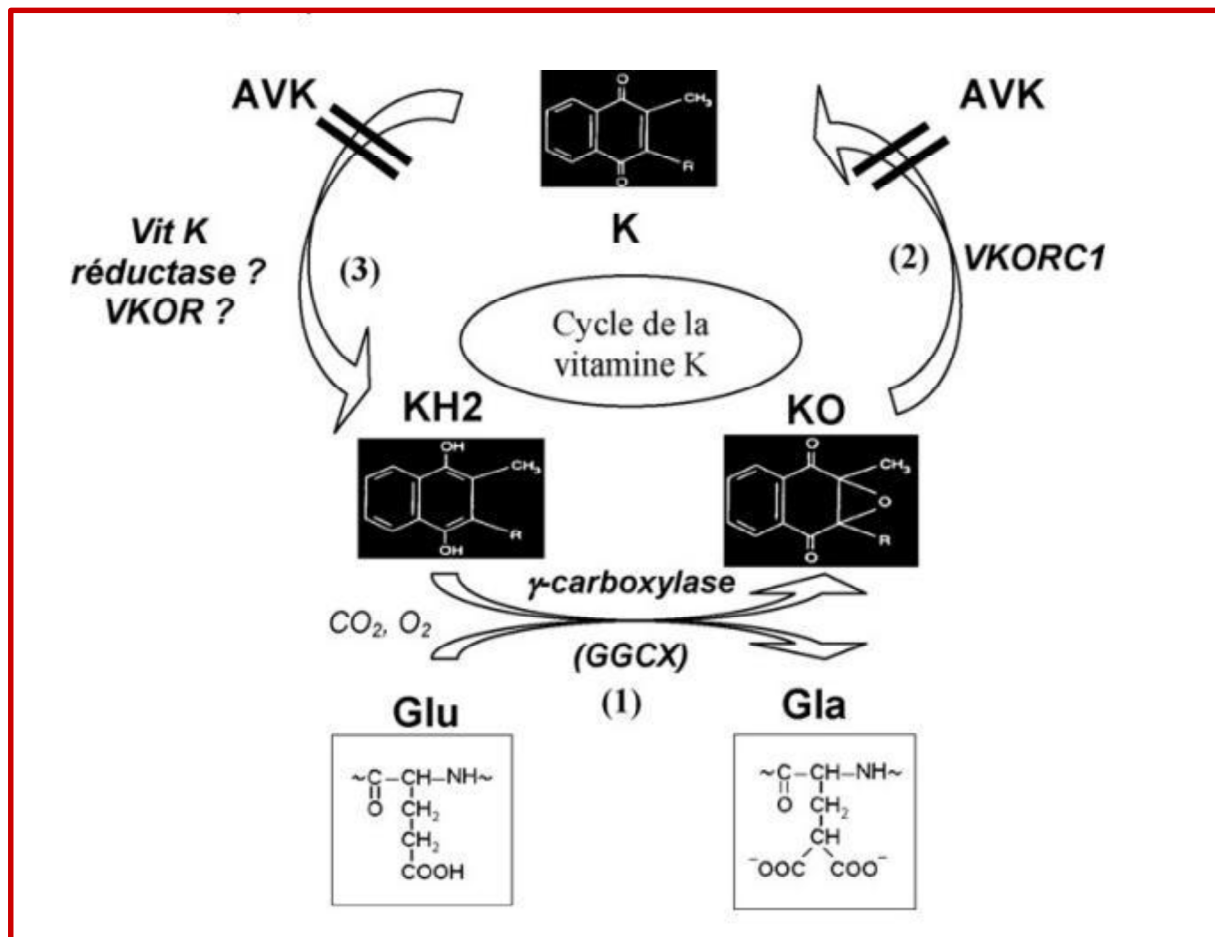


Figure 9 : Principe du mode d'action des antivitamines K (MOREAU *et al.*, 2010).

2.6. Indications thérapeutiques

Les AVK sont indiquées en prévention des complications thromboemboliques lors de cardiopathies emboligènes :

- Fibrillations auriculaires ;
- Valvulopathies mitrales ;
- Prothèses valvulaires, en particulier mécaniques (**BOUNHOURE, 2013**).
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués en relais de l'héparine ;
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine (**YAVORDIOS, 2014**).

2.7. Contre-indications

Certaines sont absolues :

- Grossesse : contre-indication majeure en raison du risque d'avortement spontané, de leur tératogénicité et de leur passage transplacentaire. En cas de forte nécessité de poursuite d'un traitement anticoagulant pendant la grossesse, le passage à l'héparine s'impose à partir de la 36^e semaine d'aménorrhée ;
- Hémopathies accompagnées de troubles de l'hémostase qui risquent d'engendrer des hémorragies ;
- Ulcère gastroduodéal en poussée évolutive ;
- Rectocolite hémorragique (**TOUITOU, 2007**).

D'autres contre-indications sont relatives :

- L'ictère par rétention (qui entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine K), l'hépatite virale et la cirrhose (qui freinent le stockage hépatique de la vitamine K) ;
- L'insuffisance rénale qui entraîne un retard d'élimination des anticoagulants ;
- L'hypertension maligne ;
- Les sujets âgés ;
- La non-garantie d'une prise régulière par le patient (**TOUITOU, 2007**).

2.8.Effets indésirables

Les AVK présentent une marge thérapeutique étroite, le risque hémorragique en cas de surdosage, constitue le principal effet secondaire de cette classe, d'autant que les AVK présentent une grande variabilité d'effet inter et intra-individuelle. À l'inverse, en cas de sous-dosage, le risque thrombotique n'est pas suffisamment prévenu (FAURE, 2013).

2.8.1. Accidents hémorragiques

La survenue d'une hémorragie peut être spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage (BOUDAL et al., 2010).

Le risque hémorragique est favorisé par un niveau d'anticoagulant élevé (INR > 4), est particulièrement élevé dans certaines situations : patients âgés, pathologies associées, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, HTA, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, interventions associées à un risque hémorragique particulier (OLIVOT., 2001).

Les saignements peuvent survenir avec une variété de symptômes, les premiers sont souvent des hématomes, des épistaxis, des saignements, des gencives et même des pétéchies, il peut également s'agir d'hémorragies graves (hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire) (ABANE et al., 2014).

2.8.2. Accidents immuno-allergiques

Ils sont plus fréquents et plus importants avec les indanediones (1 à 3% des patients traités) qu'avec les coumariniques : les coumariniques (warfarine et acénocoumarol) peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles à l'arrêt du traitement. De très rares cas de vascularites et d'atteintes hépatiques bénignes ont également été décrits. La fluindione peut induire des états d'hypersensibilité humorales ou cellulaires tels que : œdème local, œdème de Quincke, prurit, insuffisance rénale...ect (MONTASTRUC et al., 2015).

2.8.3. Autres effets

D'autres effets communs à tous les AVK peuvent survenir ;

- Diarrhée ;
- "Syndrome d'embolie cholestérolique" dû à la rupture de plaques de cholestérol instables ;

- Nécrose cutanée ou gangrène par thrombose capillaire, surtout si le patient est déficient en protéine C ou S, et plus plutôt avec de fortes doses d'AVK en début de traitement ;
- Des effets secondaires spécifiques à chaque famille d'AVK peuvent apparaître :
- Associé à des dérivés coumariniques tels que nausées, vomissements, maux d'estomac, urticaire, perte de cheveux, plaies buccales (acénocoumarol) ;
- Avec la fluindione, par exemple des réactions d'hypersensibilité rares mais potentiellement mortelles (asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire, néphrite tubulo-interstitielle avec anurie, myocardite). Dans de tels cas, l'arrêt du traitement est impératif (FAURE., 2013).

2.9. Facteurs influençant un traitement aux antivitamines K

De nombreux facteurs sont connus pour affecter la concentration plasmatique ou la cible pharmacologique d'un anticoagulant, qu'ils soient médicamenteux (interactions médicamenteuses) ou non médicamenteux (génétique, alimentation). La compréhension de ces facteurs est importante pour réduire la grande variabilité intra- et interindividuelle de la réponse au traitement anticoagulant (PATHAK *et al.*, 2015).

2.9.1. Interactions médicamenteuses

Les médicaments peuvent avoir un impact majeur sur l'activité anticoagulante des AVK par plusieurs mécanismes. Certains sont contre-indiqués, certains ne sont pas recommandés et certains doivent être utilisés avec prudence. En renforçant les interactions de potentialisation (de type pharmacocinétique avec l'amiodarone ou de type pharmacologique avec l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) ou par des interactions inhibitrices de la carbamazépine ou de l'éfavirenz contribuent de manière significative à la variabilité de la réponse (HOLBROOK *et al.*, 2005).

2.9.2. Caractéristiques cliniques et biologiques

Une plus grande sensibilité aux antivitamines k est observée dans les cas de cancer, d'hyperthyroïdie, d'hyperthermie, d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère et les pathologies intercurrentes aiguës (PENNING-VAN BEEST *et al.*, 2001).

2.9.3. Régime alimentaire

La consommation quotidienne d'aliments riches en vitamine K semble modifier les niveaux d'INR. Espacer et réduire ces aliments est recommandé, mais pas interdit. Les aliments riches

en vitamine K comprennent le chou, les haricots, la laitue, les épinards, certains légumes crus et le foie (TURC –DESSERTINE, 2005).

2.9.4. Grossesse et allaitement

Les AVK traversent la barrière placentaire pendant la grossesse et l'allaitement. Tous les AVK ont signalé un risque de syndrome tératogène ou de perte embryonnaire ou fœtale. C'est pourquoi il est fortement recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant qu'elles suivent un tel traitement. Chez la femme enceinte, AVK doit être prescrit exclusivement dans les cas où l'héparine ne peut pas être utilisée. La warfarine et l'acénocoumarol ne passent dans le lait maternel qu'en petites quantités et aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. La fluindione, en revanche, est contre-indiquée pendant l'allaitement (FAURE, 2013).

2.10. Surveillance biologique

La surveillance biologique d'un traitement par AVK est indispensable en raison de sa fenêtre thérapeutique étroite, de la variabilité et de la sensibilité individuelle ainsi que des interactions médicamenteuses et alimentaires. Elle repose notamment sur la mesure du temps de Quick exprimé en INR (AMBROSI et al., 2016).

Le temps de Quick (TQ) est une analyse d'hémostase réalisée quotidiennement dans tous les laboratoires. C'est en premier lieu un test global de la coagulation qui explore la voie du facteur tissulaire de la coagulation in vitro, soit les facteurs dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII et X) et les indépendants (facteurs I et V) (LAUDY et al., 2016).

Le rendu des résultats de ce test s'effectue essentiellement sous forme d'un rapport, l'International Normalized Ratio (INR), défini par $INR = \frac{TQ \text{ malade}}{TQ \text{ témoin}} \times ISI$, où ISI est l'indice de sensibilité international du réactif (MONTASTRUC et al., 2015).

Ce rapport permet de standardiser le temps de Quick, afin d'éliminer les biais pouvant être associés à des variations, tant au niveau du TQ témoin qu'au niveau du TQ patient. L'indice ISI utilisé pour standardiser le temps de Quick mesuré, est variable selon la fois le fournisseur et le lot de réactif utilisé, il est donc propre à chaque laboratoire. Ainsi, d'un laboratoire à un autre le suivi de l'INR est possible. Plus le temps de coagulation s'allonge et plus l'INR calculé augmente (LAUDY et al., 2016).

Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté après adjonction de thromboplastine calcique (BERTHÉLÉMY, 2014).

Lorsqu'il est exprimé en pourcentage par rapport à un plasma témoin, grâce à une droite d'étalonnage (droite de Thivolle), il permet de déterminer le taux de prothrombine (TP) dont la valeur usuelle est comprise entre 70 et 130 %. La droite de Thivolle est obtenue à partir de dilutions successives de plasma témoin « normal », dont le TP est égal à 100 % lorsqu'il n'est pas dilué, à 50% lorsqu'il est dilué au demi, ainsi de suite (ABANE *et al.*, 2014).

2.10.1. L'INR cible

L'INR cible est la valeur nécessaire pour rechercher un traitement efficace avec antagonistes de la vitamine K. Il dépend de la maladie pour laquelle le traitement est prescrit, mais aucune modification de la dose de l'anticoagulant ne doit être décidée sans l'avis du médecin traitant (BERTHÉLÉMY, 2014).

Tableau III : Les valeurs de l'INR cible selon l'indication (BERTHÉLÉMY, 2014 ; AFSSAPS, 2009).

Indication	INR cible
Fibrillation auriculaire	2.5 (2-3)
Infarctus de myocarde	2.5 (2-3)
Valvulopathie mitrale	3.7 (3-4.5)
Prothèses valvulaire	3.7 (3-4.5)
Traitement des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire	2.5 (2-3)

2.10.2. Fréquence des contrôles biologiques

Le premier examen est effectué 48 ou 60 heures après la prise du premier comprimé pour détecter une hypersensibilité et adapter les doses prescrit. Les contrôles doivent être effectués toutes les 24 ou 48 heures en fonction de la molécule prescrite, (médicament à courte ou longue durée d'action) jusqu'à obtention de l'INR souhaité et vérification de sa stabilité. Par la suite,

ils sont hebdomadaires le premier mois et seront répétés deux fois par mois pendant deux mois, puis mensuels si le taux de l'INR est stable (**YAVORDIOS, 2014**).

Lorsque la posologie est modifiée un contrôle supplémentaire, 3 jours après pour l'acénocoumarol (sintrom), 4 à 5 jours après pour la fluindione (préviscan) ou la warfarine (coumadine) est recommandé. Il en est de même en cas d'introduction ou de suppression d'un médicament interférant avec le métabolisme et l'action de l'anti vitamine K (**BOUNHOURE, 2013**).

2.10.3. Posologie et équilibre de l'INR

En fonction des résultats de l'INR, on déterminera que le traitement est :

- **Équilibré** : La posologie d'AVK devra être maintenue jusqu'au contrôle suivant ;
- **Déséquilibré**: Ce déséquilibre peut résulter d'une modification de la posologie, de la survenue d'une maladie intercurrente, de l'introduction ou du retrait d'un autre médicament, d'une modification du régime alimentaire, en cas de vomissements, de diarrhées, ou lorsque les résultats de l'INR sont instables (cause parfois non identifiée). La posologie devra être réajustée jusqu'à obtention de l'INR cible (**Agence nationale de sécurité du médicament, 2012**).

2.10.4. Auto mesure de l'INR et surveillance du traitement par le patient

Une autre voie pour encore améliorer et simplifier le traitement anticoagulant est représentée par les tests à domicile. Plusieurs dispositifs existent depuis près de 20 ans, ces instruments d'automesure de l'INR permettent d'afficher la valeur INR d'un patient en quelques minutes à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt et appliquée sur une bandelette déjà insérée dans le lecteur (**VAN DER BESSELAR, 2000**).



Figure 10 : Représentation d'auto mesure d'INR (ANONYME 4 ,2022).

Il y a deux façons d'utiliser l'auto-mesure :

- L'autocontrôle implique que les patients enregistrent leur INR à domicile et contactent leur médecin pour des ajustements de dose d'AVK (BOUNHOURE, 2013).
- L'autogestion signifie que les patients appliquent leur INR et ajustent eux-mêmes la dose de médicament dans une fourchette donnée (HELFT et BLACHER, 2008).

2.10.5. Dispositifs d'auto-mesure de l'INR

Actuellement, plusieurs appareils d'auto-mesure de l'INR portant la mention CE sont en vente libre en Europe :

- CoaguChek® S, remplacé par CoaguChek® XS (Roche Diagnostics), le dispositif le plus utilisé en Europe ;
- INRatio® (Biodis) ;
- ProTime® (ITC). En France, seuls le CoaguChek® et l'INRatio® peuvent être distribués (FAURE et al., 2013).



Figure 11 : Représentation d'un INRatio (ANONYME 6, 2015).



Figure 12 : Représentation d'un CoaguChek (ANONYME 7, 2023).

Ce mode de surveillance présente plusieurs avantages. D'une part, les patients peuvent l'utiliser directement de manière autonome (autogestion) ou avec l'aide de médecins (autocontrôle) (CAMP-WACHSUMUTH *et al.*, 2009).

D'autre part, la simplicité et la rapidité de réalisation de l'automesure facilitent la gestion du traitement (LAFITTE, 2019).

Et enfin, il permet de préserver le capital veineux du patient (SAMOUD *et al.*, 2016).



PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. Problématique

De nos jours, les maladies cardiovasculaires sont de plus en plus fréquentes, elle touche le plus souvent le sujet adulte, ainsi un traitement anticoagulant est instauré.

La classe d'anticoagulant la plus prescrite est la classe des antivitamines K (AVK) donnant de meilleurs résultats mais nécessitant une bonne observance thérapeutique car un sous dosage ou un sur dosage peut être à l'origine de récurrence (d'accidents thrombotiques) ou d'accidents hémorragiques respectivement.

Les accidents hémorragiques représentent la complication la plus fréquente et la plus redoutable des AVK. Il est donc primordial d'évaluer la réponse du malade au traitement et de surveiller son effet, et cela par un paramètre standardisé INR ce qui a motivé notre travail de recherche.

Pour cela, nous avons fixé les objectifs ci-après :

- ✓ Etudier le profil des patients sous antivitamines K.
- ✓ Mesurer l'INR des malades recensés et Surveiller sa stabilité.
- ✓ Déterminer les éléments interférant avec le traitement AVK et les corrélés à la stabilité de l'INR.

2. Période et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive sur une période de trois mois allant du 08 mars 2023 au 6 juin 2023, réalisée au niveau du laboratoire d'hémodiagnostic et transfusion sanguine du centre hospitalier universitaire NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.



Figure 13 : Laboratoire d'hémodiagnostic et de transfusion sanguine.



Figure 14 : CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.

3. Population cible

Au cours de notre étude nous avons recensé l'ensemble des malades sous AVK, qu'ils soient hospitalisés dans les différents services du CHU de Tizi-Ouzou (cardiologie, urgence médicale, traumatologie ou maladies infectieuses) ou venant à titre externe afin de réaliser leurs bilans biologiques de routine au niveau du laboratoire d'hémostase et de transfusion sanguine unité d'hémostase.

4. La fiche de renseignement

Nous avons interrogé chacun des patients constituant notre population et nous avons rempli une fiche de renseignement (annexe I), formée de trois volets :

- ✓ Volet identité (sexe, âge, poids...)
- ✓ Volet pathologique et traitement (pathologies associées, traitement associées...).
- ✓ Volet biologique (INR obtenu lors du contrôle, INR cible...)

5. Matériel et méthodes

5.1. Prélèvement

5.1.1. Matériels de prélèvement

- Epicrânienne (19-22G).
- Gants.
- Coton.
- Alcool (70°).
- Garrot (peu serré et inférieur à 1 minute).
- Sparadrap.
- Tube citraté.
- Portoir.

5.1.2. Conditions pré-analytique en hémostase

Le prélèvement sanguin est une étape cruciale en hémostase car le prélèvement conditionnera la qualité du résultat obtenu, les conditions de prélèvement sont citées ci-après :

- Sans garrot ou garrot peu serré et inférieur à 1 min.
- Le jeûne n'est pas obligatoire mais reste tout de même préférable.
- Prélèvement à la seringue déconseillé.
- L'ordre des tubes : le tube citraté en première position ou en deuxième juste après le tube sec (pour éviter la contamination avec le tube hépariné).
- Le diamètre de l'épicrânienne entre 19-22G.
- Respect du rapport volume sang/anticoagulant (neuf volume de sang pour un volume de citrate).

5.1.3. Prélèvement proprement dit

- Pour la réalisation des tests en question les prélèvements sont faits au niveau du CHU, préférentiellement le matin par un infirmier de service.
- La prise de sang se fait par une ponction veineuse franche, au niveau du pli du coude.
- Après le prélèvement il faut immédiatement retourner le tube soigneusement plusieurs fois afin de bien homogénéiser le sang et l'anticoagulant.
- Il est important de prescrire les informations nécessaires (nom et prénom du patient et le test à effectuer) sur chaque tube.
- Tout échantillon, coagulé ou présentant un rapport volume sang/anticoagulant non respecté est rejeté, et un résultat avec mention « prélèvement non conforme » est rendu au patient (Annexe II).

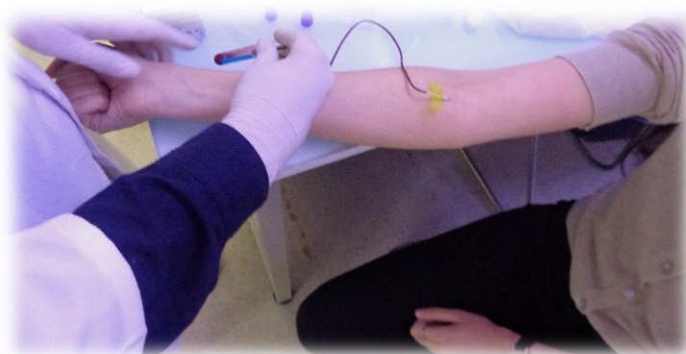


Figure 15 : Prélèvement.

5.2. Acheminement

Les prélèvements destinés pour analyse d'hémostase doivent être acheminés rapidement à température ambiante.

5.3. Matériels d'analyse

5.3.1. Centrifugeuse

La centrifugeuse HETTICH ROTOFIX 32a est une centrifugeuse de paillasse robuste et polyvalente, elle est constituée de quatre rotors avec une capacité de 17 tubes chacun, sa vitesse maximale peut atteindre 6000 g.

Elle est équipée d'un panneau de commande permettant le réglage du minuteur (minute) ainsi que la vitesse (x100 g).

Elle permet de séparer les éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquette) selon la densité.

Dans notre cas nous avons effectué une centrifugation longue à grande vitesse (4000G pendant 15 minutes) (Annexe III).

5.3.2. Echantillon

Après l'étape de la centrifugation nous avons eu un plasma pauvre en plaquette (ppp), qui constitue l'échantillon à analyser sur coagulomètre STAGO.

5.3.3. Coagulomètre semi-automatique

L'analyseur d'hémostase DiagnosticaStagoSTart® 4 est un système de paillasse semi-automatique efficace, il est doté de quatre stations d'incubation à 37°C à minuterie indépendante et une station réactionnelle, chaque station contient 4 puits (Annexe IV).

✓ Principe

Cet appareil utilise un système de détection électromagnétique, qui met à profit l'augmentation de la viscosité due à la formation progressive du caillot en détectant l'arrêt de rotation d'une bille d'acier placée dans la cuvette réactionnelle, qui entraîne l'arrêt du chronomètre et l'affichage du résultat en seconde sur l'écran.

5.4. Matériels de laboratoire

- Pipette.
- Embouts.
- Cuvette.
- Bille.
- Portoir.

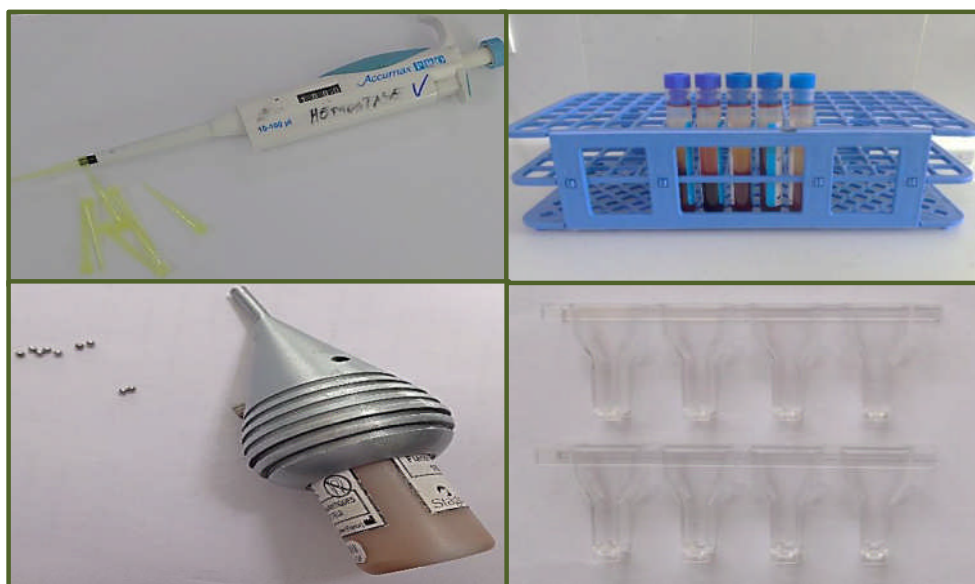


Figure 16 : Ensemble des matériels de laboratoire.

5.5. Les réactifs

5.1.1. Thromboplastine (Thromborel® S)

C'est un substitut plaquettaire constitué de facteur tissulaire et phospholipides, additionné de chlorure de calcium (environ 1.5g/l) et de stabilisateurs conservateurs (Annexe V).

✓ Préparation de réactif

La thromboplastine est commercialisée sous forme lyophilisée à reconstituer avec exactement 10 ml d'eau distillée, homogénéiser puis laisser stabiliser à température ambiante pendant 30 minutes.

Avant la manipulation ce réactif doit être incubé à 37°C pendant au moins un quart d'heure (à utiliser pré incubé).

✓ Stabilité de réactif

Le réactif non ouvert se conserve de 2 à 8°C jusqu'à la date de péremption.

La stabilité après reconstitution est de :

- 8 heures à 37°C (si le flacon est ouvert) ;
- 48H à 15 à 25°C (si le flacon est ouvert).

5.2.1. Plasmas de contrôle

Les plasmas de contrôle sont des plasmas humains lyophilisés à reconstituer avant l'utilisation avec exactement 1 ml d'eau distillée, ils permettent le contrôle qualité du réactif, de valider la technique et la manipulation.

Un contrôle est recommandé pour chaque nouveau lot de réactif, chaque jour en début de travail et au moins un contrôle par série et après une opération de maintenance sur l'analyseur.

Deux systèmes de contrôle sont utilisés : un contrôle normal et un contrôle pathologique ; chaque plasma contrôle à un intervalle de TQ (Annexe VI).

Pour les deux systèmes Nous sommes censés retrouver une valeur de TQ comprise dans l'intervalle donné par le fournisseur du réactif, dans le cas contraire il est impératif de revoir l'instrument d'analyse, les réactifs (conservation, date limite et reconstitution) et la technique.

5.6.Réalisation de l'analyse

✓ Principe

Le temps de Quick (TQ) est un test chronométrique qui consiste à mesurer le temps de coagulation, à 37°C d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP), citraté recalcifié en présence de facteur tissulaire et de phospholipides fournis par le réactif « Thromboplastine ». Il est donné en seconde puis converti en pourcentage de (TP) en International Normalized Ration (INR) pour les patients sous AVK, via la courbe de Thivolle simplifiée par un tableau (annexe VII).

✓ Mode opératoire

- Dans deux cuvettes réactionnelles contenant une bille magnétique, introduire 50 µl de plasma citraté du patient ;
- Incuber pendant une minute à 37 °C ;
- Ajouter 100 µl de réactif "thromboplastine", préalablement incubé à 37 °C et déclencher immédiatement le chronomètre.

- Le résultat en seconde s'affiche sur l'écran lors de la formation du caillot de fibrine et est directement exprimé en pourcentage de TP et/ou en INR par extrapolation sur la courbe de Thivolle.

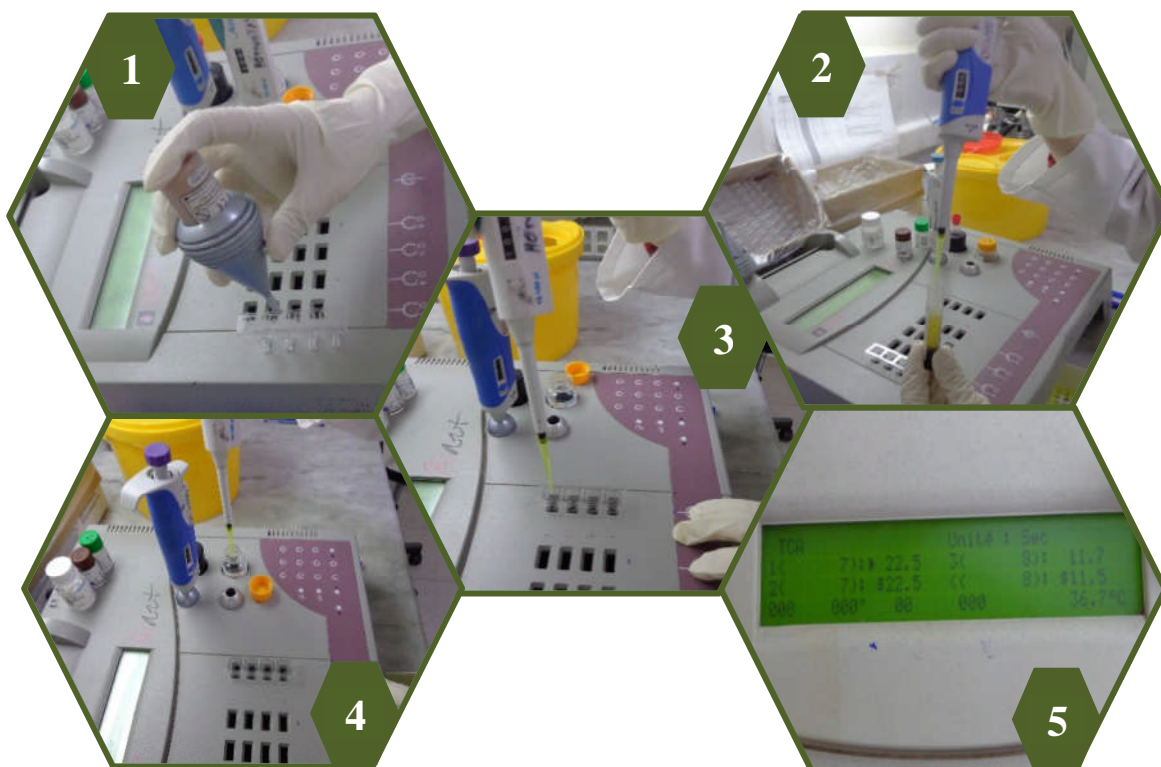


Figure 17 : Réalisation du Temps de Quick.

5.7.Courbe de Thivolle

La courbe d'étalonnage dite courbe de Thivolle, est établie à partir d'un plasma standard (disponible sur le marché), son TP est donné par le fournisseur, une série de dilutions est effectuée pour ce standard puis un TQ est réalisé pour chacune des dilutions.

Le TP correspond aux dilutions trouvées en divisant le TP du plasma standard divisé par le facteur de dilution à chaque fois.

La courbe de Thivolle est tracée sur un papier semi logarithmique, sur l'axe des abscisses on dépose les TQs et sur l'axe des ordonnées on dépose les TP.

Tableau IV : gamme d'étalonnage préparée pour le réactif.

Dilutions	0	1/2	1/3	1/4	1/5	1/6	1/7
TP	100	50	33	25	20	16	14
TQ	-	-	-	-	-	-	-

5.8. Définition de l'INR

L'INR est une abréviation du terme anglais (International Normalized Ratio), c'est à dire « rapport normalisé international », c'est le mode d'expression standardisé du temps de Quick destiné à remédier aux variations dues aux différentes thromboplastines utilisées par les laboratoires d'analyses.


Ce mode d'expression doit permettre théoriquement l'obtention de résultats similaires qu'elle que soit la thromboplastine utilisée, et devrait permettre un suivi thérapeutique plus précis des patients.

Tableau V : Variation des résultats selon le réactif.

{

Echantillon
d'un seul
patient

}



Thromboplastine	TP Patient (secondes)	Moyenne normale (seconde)	TP Ration	ISI	INR
A	16	12	1.3	3.2	2.6
B	18	12	1.5	2.4	2.6
C	21	13	1.6	2.0	2.6
D	24	11	2.2	1.2	2.6
E	38	14.5	2.6	1.0	2.6

L'INR est défini par la formule suivante :

$$INR = \left[\frac{\text{Temps de Quick patient traité}}{\text{Temps de Quick patient témoin}} \right]_{ISI}$$

- ISI : Index de sensibilité international.

Le rendu des résultats en INR s'applique qu'aux patients anticoagulés avec des antagonistes de la vitamine K. Deux éléments entrent en compte : l'index de sensibilité international (ISI) de la thromboplastine et la valeur en secondes du temps de Quick du "témoin ».

5.9. Analyse statistique


5.9.1. Tests statistiques

- ✓ Le test d'indépendance de Khi^2 est une hypothèse statistique utilisée pour déterminer si deux variables qualitatives sont indépendantes ou non, Ce test s'applique sur un tableau de contingence, une expression qui désigne le tableau de croisement des deux variables catégorielles
- ✓ Le coefficient de Cramer : nous avons retenu l'indice de Cramer afin d'évaluer le degré de relation entre deux variables qualitatives. Il varie entre 0 et 1. Si le coefficient est proche de 1, les variables sont liées.

5.9.2. Logiciels statistiques utilisés

L'analyse statistique des résultats s'est faite en utilisant les 2 logiciels suivants :

- ✓ Le logiciel IBM SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences) : Est un système complet d'analyse de données, peut utiliser les données de presque tout type de fichier pour générer des rapports mis en tableau, des diagrammes de distributions et de tendances, des statistiques descriptives et des analyses statistiques complexes. Nous l'avons utilisé pour la saisie des données et l'analyse des résultats.
- ✓ Le logiciel Microsoft Office Excel 2007 : a été utilisé pour l'insertion des graphes.



Résultats

1. Les caractéristiques de la population étudiée

1.1. Répartition des patients selon le sexe

La population de notre étude est constituée de 62 patients (n=62), dont 37 femmes et 25 hommes, soit un pourcentage de 60% et 40% respectivement avec un sexe ratio de 1,48.

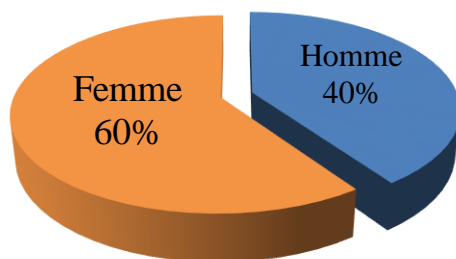


Figure 18 : Répartition des patients selon le sexe.

1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge

L'âge moyen est de 65 ans, la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre [60 - 80 [ans (57%) suivi par [40 - 60[ans avec (21%) et enfin la tranche d'âge supérieure à 80 ans avec un pourcentage de 16 %.

La fréquence des patients dont l'âge est inférieure à 40 ans est la plus faible (6%).

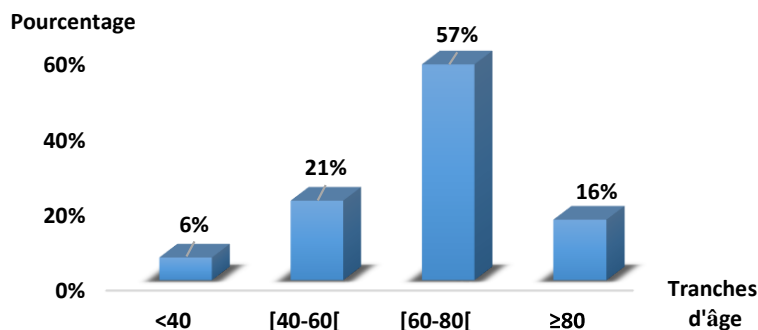


Figure 19 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Les données sur le traitement des AVK

2.1. Répartition des patients selon l'indication des AVK

Selon notre étude, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) est la plus fréquente des maladies avec un pourcentage de 45% suivi par la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) avec 29%.

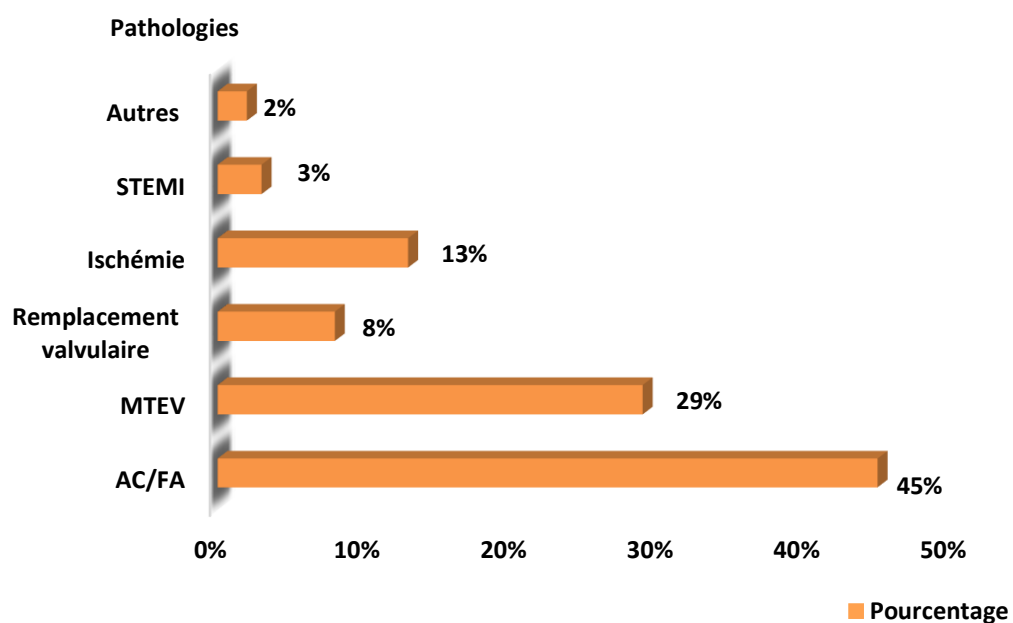


Figure 20 : Répartition des patients selon l'indication des antivitamines K.

2.2. Répartition des patients selon la durée de traitement

La majorité (76%) des patients recrutés étaient sous traitement antivitamines K pendant plus d'une année.

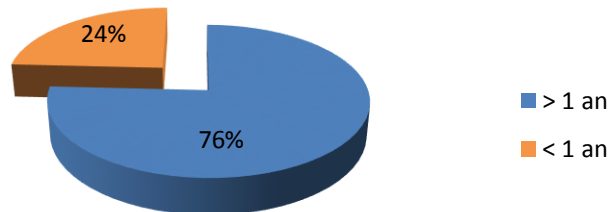


Figure 21 : Répartition des patients selon la durée de traitement.

2.3. Répartition des patients selon l'INR cible

Plus de la moitié (58 %) des patients présente un INR hors cible à des fréquences presque égales pour les deux sexes.

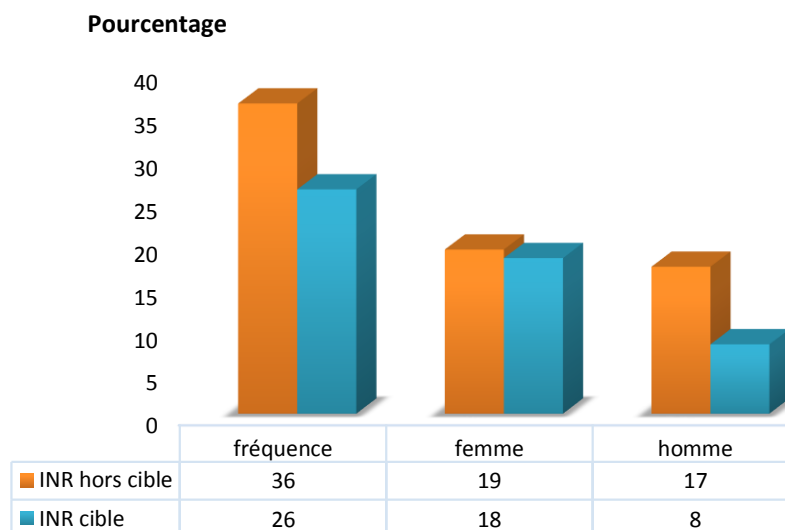


Figure 22 : Répartition des patients selon l'INR.

3. Données sur le suivi du patient et la surveillance du traitement par les AVK

3.1. Répartition des patients selon la fréquence de la surveillance du traitement

La majorité des patients sous antivitamines K (AVK) depuis plus d'un an effectuent un suivi thérapeutique chaque mois voire même plus. Par ailleurs, la plupart des patients mis sous AVK récemment leur INR est contrôlé plus régulièrement voire chaque 3 jours ou moins.

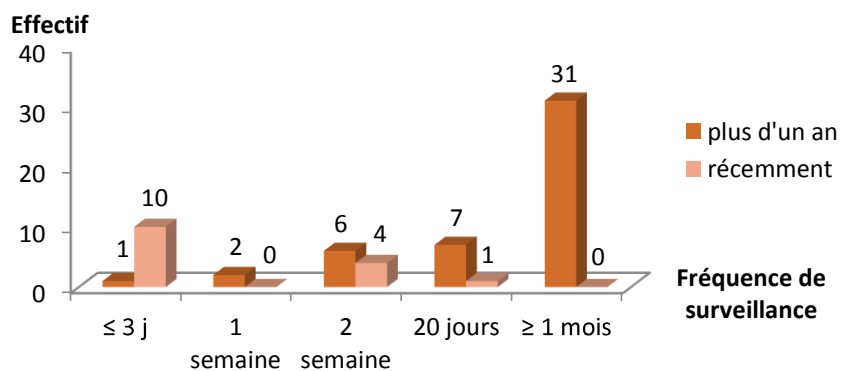


Figure 23 : Répartition des patients selon la fréquence de surveillance et la mise en place du traitement.

3.2. Répartition des patients selon le suivi d'un régime alimentaire

La majorité de nos malades (82 %) ne suivent pas un régime alimentaire pauvre en vit K.

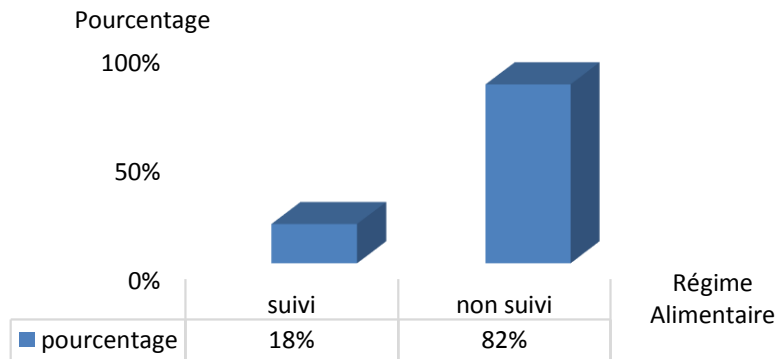


Figure 24 : Répartition des patients selon le suivi d'un régime alimentaire .

4. Comorbidités

4.1. Répartition des patients selon les pathologies associées.

L'hypertension artérielle (HTA) est présente avec un pourcentage (55%) ; suivi du diabète et l'atteinte de la thyroïde avec des taux respectifs de (29%) et (21%).

Présence de tendance statistique significative entre la présence de pathologies associées et la stabilité des patients ($p=0,08$) et V de Cramer faible (0,2).

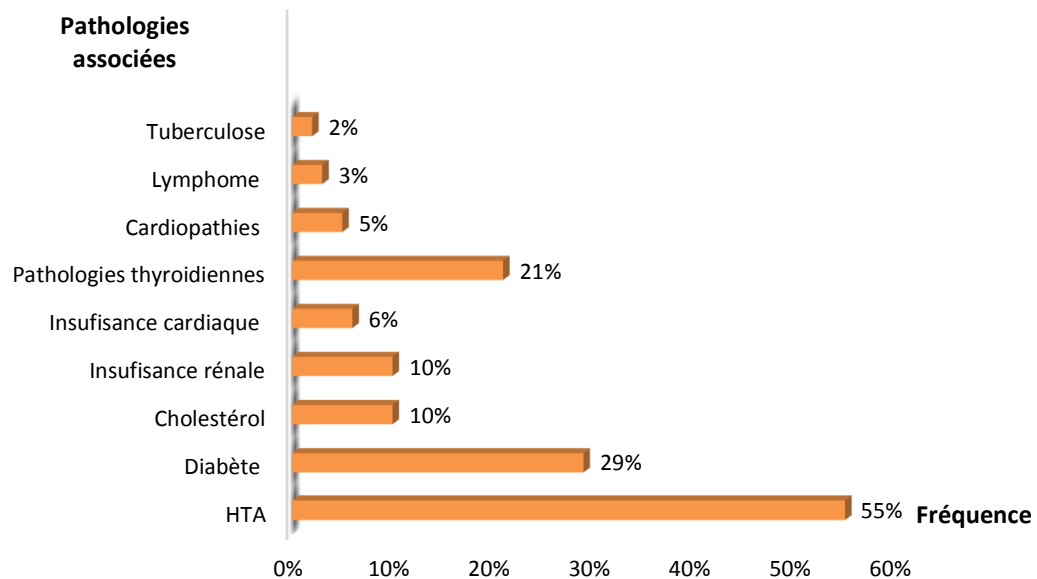


Figure 25 : Répartition des patients selon les pathologies associées.

4.2. Répartition des malades atteints de l'ACFA selon l'association au diabète et/ou HTA

Sur un nombre de 28 patients souffrant d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), 20 présentent une des deux maladies hyper tension artériel/diabète ou les deux associés soit un pourcentage de 71%.

D'après notre étude l'HTA est la pathologie la plus représentée chez les patients prenant un traitement anti-vitamine K pour une ACFA avec un pourcentage de 39% suivi des patients atteints des deux pathologies (21%) et enfin le diabète avec un pourcentage de 11%.

Absence d'une relation statistique entre l'indication ACFA et diabète et/ou HTA, p -value=0,4 et un V de Cramer =0,1 (faible).

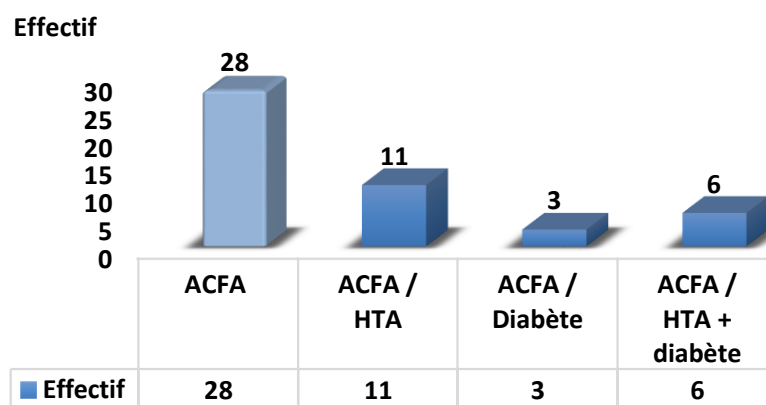


Figure 26 : Répartition des patients atteints de l'ACFA selon l'association au diabète et/ou HTA.

4.3. Les patients sous AVK souffrant d'une Insuffisance rénale

Notre population comprend 6 patients souffrant d'insuffisance rénale au stade terminal soit un pourcentage de 10% de la population totale.

Chez ces derniers nous observons que la majorité exprime un INR instable (83%). De plus, 50% de ces patients ont eu un antécédent hémorragique.

Une tendance statistique réside entre l'insuffisance rénale et la stabilité avec une p-value=0,07 et un V de Cramer =0.

Tableau VI : Patients sous antivitamines K ayant une insuffisance rénale.

Caractéristiques des patients	Effectif	Pourcentage
INR stable	1	17%
INR instable	5	83%
INR hors cible	3	50%

Antécédent hémorragique	3	50%
----------------------------	---	-----

4.4. Répartition des patients selon les maladies d'HTA et diabète

Plus de la moitié de nos patients sont atteints d'une hypertension artérielle (56%). Contrairement au diabète retrouvé chez 17% de notre population.

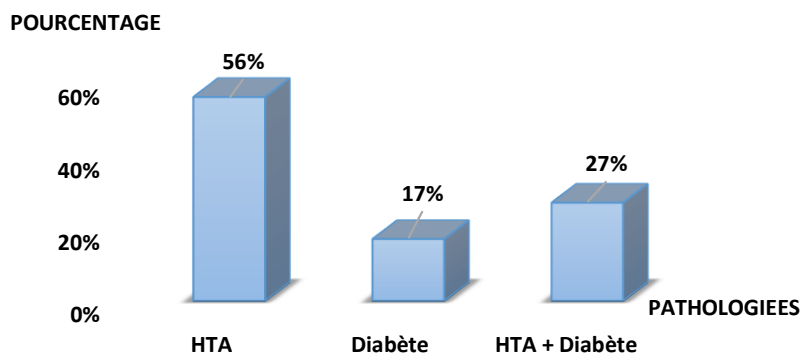


Figure 27 : Répartition des patients selon les maladies d'HTA et diabète.

5. Traitements associés

5.1. Répartition des patients selon la poly médication

La majorité des patients de notre échantillon sont sous plusieurs traitements, ces derniers sont représentés principalement de sexe féminin avec un pourcentage de 64 %.

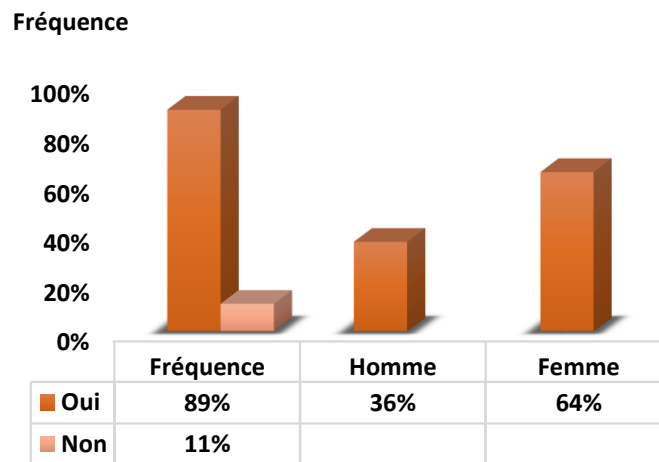


Figure 28 : Répartition des patients selon plusieurs traitements.

5.2. Répartition des patients selon les traitements associés

La classe médicamenteuse la plus prescrite chez nos patients est les antihypertenseurs, utilisés chez 30 patients (48,38%), suivi par les antidiabétiques à 27,41 %, les β bloquants viennent en 3^{ème} position avec un pourcentage de 25,80 %.

Nous avons aussi enregistré l'utilisation d'autres médicaments à savoir : diurétiques, hormones thyroïdiens, les antiagrégants, les hypolipidémies, les anticoagulants et les antis arythmiques.

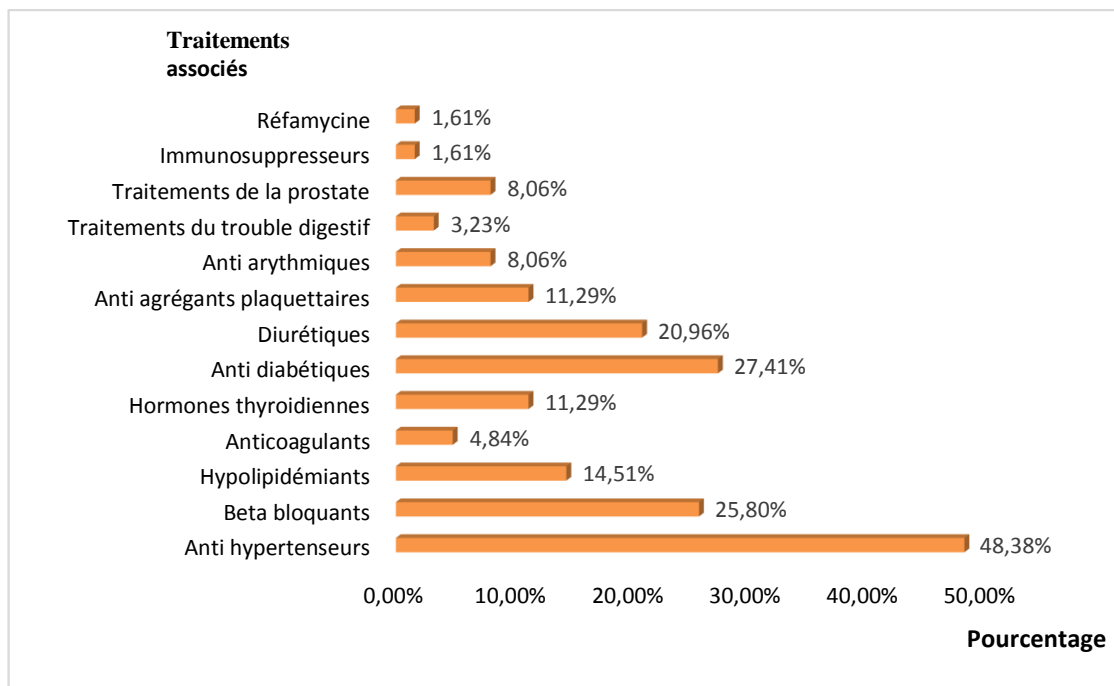


Figure 29 : Répartition des patients selon les traitements associés.

6. Paramètres de répartition des patients stable et instables

6.1. Répartition des patients selon le sexe et la stabilité de l'INR

Nous avons enregistré un pourcentage de 52% de patients présentant un INR instable, Ces derniers sont principalement de sexe féminin (63%).

Le test statistique ne révèle aucune différence significative entre le sexe des patients et leurs déséquilibres avec une $p\text{-value}=0.5$ et V de Cramer $=0.07$

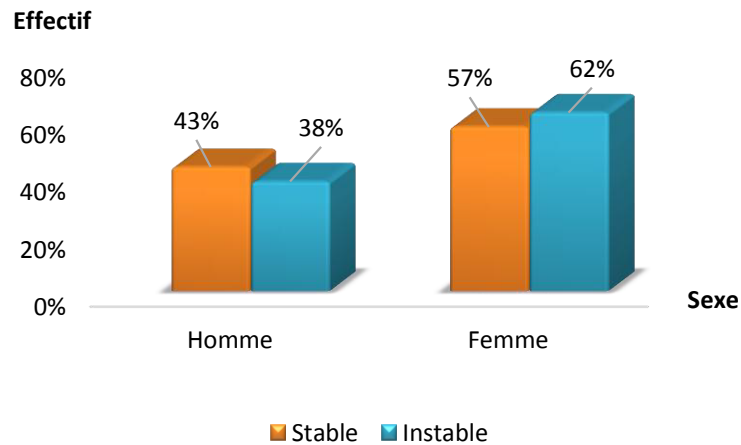


Figure 30 : Répartition des patients selon le sexe et la stabilité de l'INR.

6.2. Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et l'âge

Dans notre étude nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus instable est celle de]60-80].

Le test statistique révèle une relation statistique entre l'âge et la Stabilité des patients avec une p-value=0,05 et un V de Cramer =0,3 (faible).

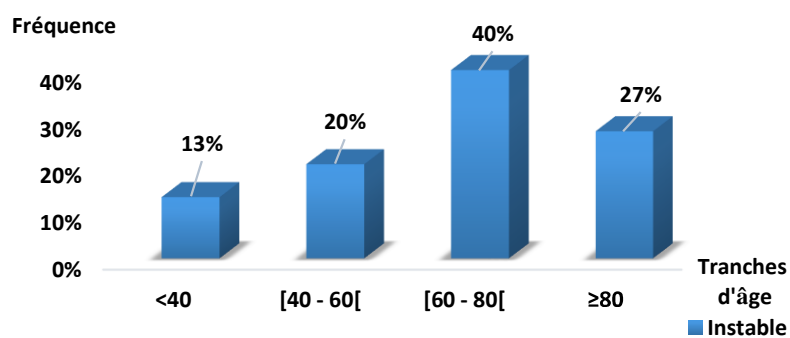


Figure 31 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et l'âge.

6.3. Répartition des patients selon la stabilité de l'INR

Près de la moitié de nos patients (48%) présentent un INR instable.

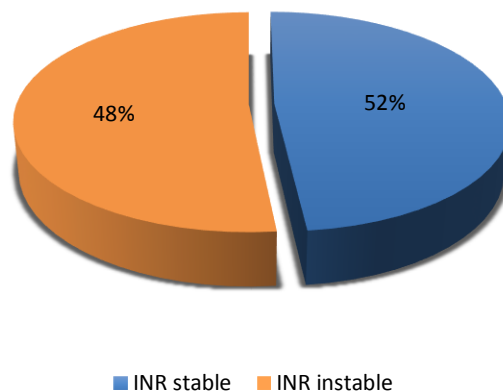


Figure 32 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR.

6.4. Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et le régime

Dans notre étude 44% des patients qui ne suivent pas un régime convenable présentent un INR instable.

Il n'y a pas de relation statistique significative entre le régime et le déséquilibre des patients avec ($p \text{ value} = 0.1 > 0.05$ et $V \text{ de cramer} = 0.1$)

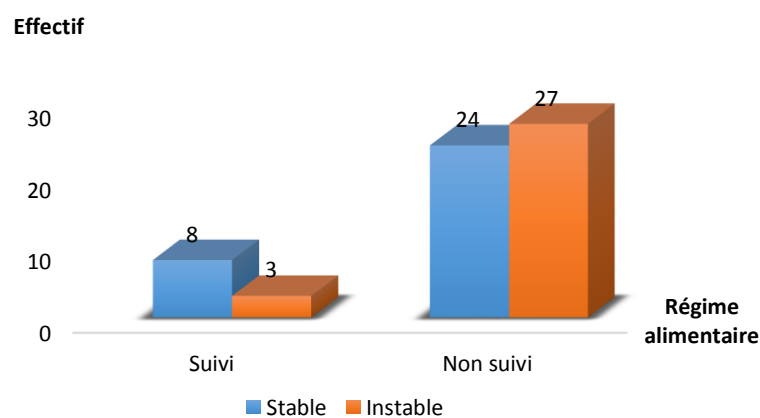


Figure 33 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et le régime alimentaire.

6.5. Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les maladies associées

La maladie associée la plus retrouvée au sein de notre population est l'HTA, chez les patients stables avec un effectif de (11) et chez les patients instables avec un effectif de (12), d'autre part nous remarquons que sur 7 patients diabétiques 5 d'entre eux présentent un INR instable.

Il n'y a pas de relation statistique significative entre la présence de pathologies associées (hypertension et/ou diabète) et le déséquilibre des patients avec une p-value=0,3 et un V de Cramer =0,1 (faible).

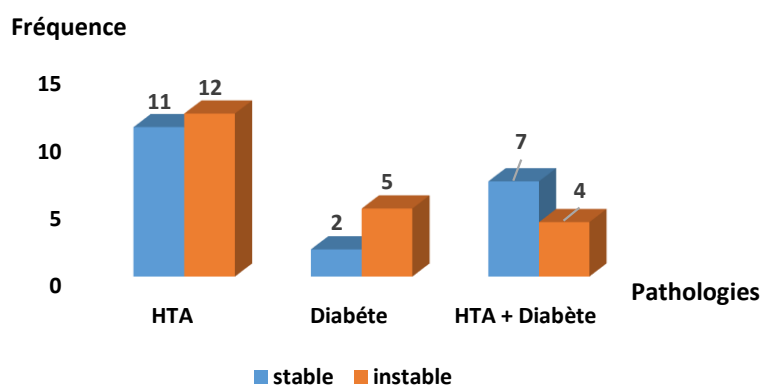


Figure 34 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les maladies associées.

6.6. Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les traitements associés

Dans le cas des traitements interagissent avec les AVK, peu de patients présentent un INR stable voire aucun dans le cas des antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, contrairement aux médicaments n'interagissent pas avec les AVK.

Présence de relation statistique entre interaction médicamenteuse et l'équilibre des patients, avec p value =0,011 et V de Cramer = 0.2 (faible).

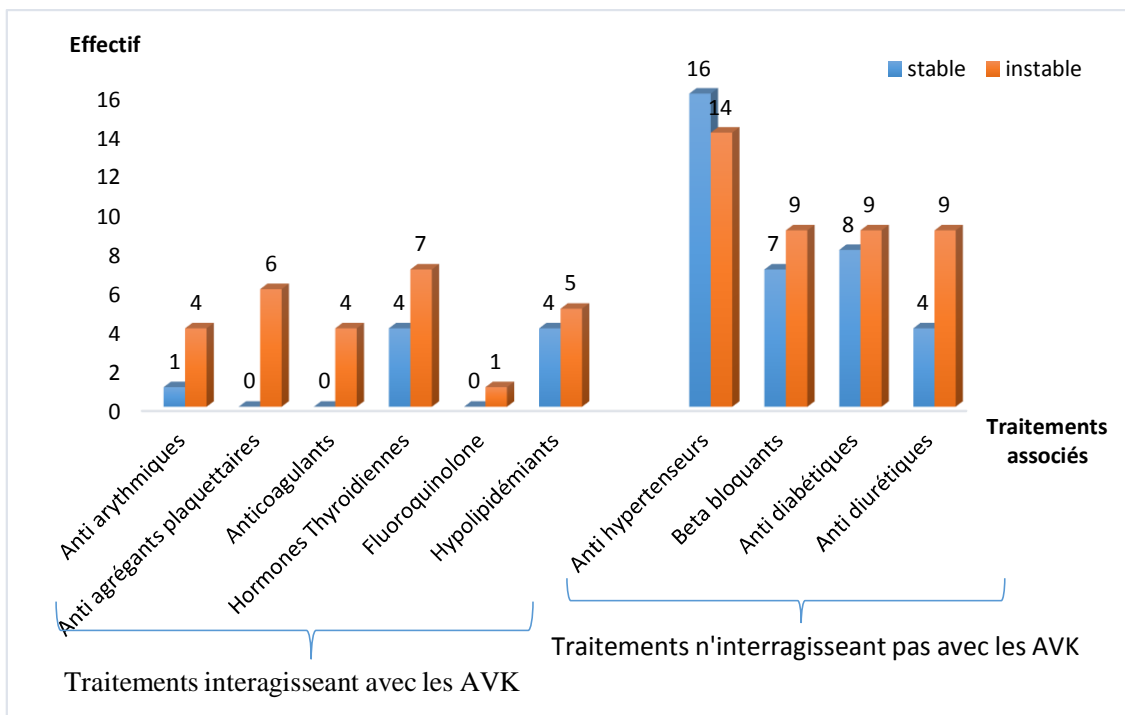


Figure 35 : Répartition des patients selon la stabilité de l'INR et les traitements associés.

7. Les antécédents d'accidents hémorragiques

7.1. Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques

Un accident hémorragique a été enregistré chez 16% de nos malades avec une légère prédominance féminine.

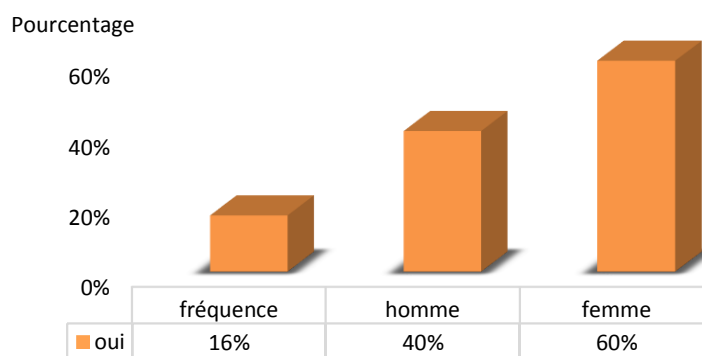


Figure 36 : Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques.

7.2. Répartition des patients ayant un accident hémorragique selon la tranche d'âge

Plus de la moitié (60%) des patients ayant présenté un antécédent d'accident hémorragique avaient un âge compris entre [60-80[ans.

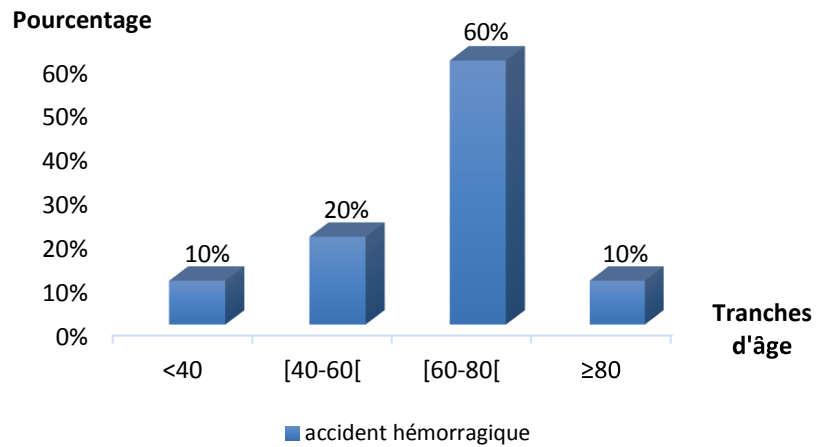


Figure 37: Répartition des patients ayant un accident hémorragique selon la tranche d'âge.



Discussion

Au cours de notre étude, nous avons fait le suivi de 62 patients sous traitement antivitamines K, comprenant 22 patients hospitalisés pour différentes raisons, 34 patients externes et 6 patients provenant du service d'hémodialyse.

Nous avons eu une prédominance féminine (60 %) soit un sexe ratio de 1,48. Ces derniers concordent à ceux de **(SERGHINI et al., 2012)** ainsi que **(BOUNNIT, 2011)**. Toutefois nos résultats sont différents avec la plupart des études où un équilibre de taux entre les deux sexes est présent, tel est le cas dans l'étude de **(ZAKINE, 2012)** (un sexe ratio respectif de 1,02).

Ce résultat souligne que les femmes sont plus à risque aux indications de l'AVK. L'étude **(ENDORSE study, 2008)** précise une prédominance féminine vis à vis des MTEV.

La moyenne d'âge de la population d'étude est de 65 ans, elle correspond à la typologie des patients sous antivitamines K (AVK). La majorité des patients mis sous ce traitement sont des personnes âgées voire même très âgés, cela peut être dû à leur prédisposition aux pathologies cardiovasculaires.

Cette répartition d'âge est semblable à celle retrouvée au cours de l'étude « Surveillance du Traitement par Antivitamines K chez des Patients en Fibrillation Auriculaire à Yaoundé », faite par **(MENANGA et al., 2015)**.

Dans notre étude, l'arythmie complète par la fibrillation auriculaire (ACFA) est la pathologie nécessitant un traitement à base d'AVK la plus fréquente avec un pourcentage de 45%.

Des études similaires menées en France **(BIDON et al., 2017)** et aux États-Unis **(KHAIRALLAH et al., 2004)** ont identifié l'ACFA comme première indication.

La fibrillation auriculaire est une indication très fréquente, environ 5 millions de patients en Europe sont concernés par cette arythmie, son incidence et sa prévalence augmentent avec le vieillissement de la population, atteignant une prévalence d'environ 10% chez les sujets de plus de 80 ans **(BOUNHOURE, 2013)**.

Les maladies thromboemboliques veineuses (MTEV) est la deuxième indication chez nos patients avec un pourcentage de 21 %, ce résultat est proche de celui de Ruivard et al (35%), comme deuxième indication dans sa série française **(RUIVARD et al., 2001)**.

L'incidence des MTEV augmente considérablement avec l'âge passant de 1/10 000 avant 40 ans à 1/100 au-delà de 75 ans (**DEBRAY et al., 2003**).

Dans notre étude, la fréquence de contrôle de l'INR pour la moitié des patients était mensuelle. Pour les patients en début de traitement, les mesures de l'INR ont été effectuées tous les deux jours.

Les contrôles doivent être effectués toutes les 24 ou 48 heures jusqu'à ce que l'INR souhaité soit atteint et sa stabilité vérifiée (**BOUNHOURE, 2013**).

Une fois l'équilibre atteint, la surveillance de l'INR peut être espacée progressivement, avec au minimum une surveillance par mois (**SIGURET et GOUIN-THIBAUT, 2012**).

Le régime alimentaire pauvre en vitamine K n'est pas suivi par la plupart des patients de notre étude, un total de 82% des patients ne suivent pas le régime alimentaire pauvre en K, ceci peut s'expliquer par les habitudes alimentaires algériennes et la négligence des patients quant à l'importance du régime en question pour l'équilibre de leur traitement.

D'après nos résultats 44% des patients qui ne suivent pas un régime convenable présentent un INR instable.

Cela est dû à l'interférence importante des apports quotidiens en vitamines K alimentaires avec les traitements anticoagulants induits par anti vitamine K en diminuant leur effet anticoagulant et ainsi, diminuer l'efficacité du traitement (**BAL DIT SOLLIER et DROUET, 2009**).

Cela dit, les aliments ayant une teneur élevée en vitamine K ne sont pas pour autant interdits, s'ils sont consommés régulièrement et en petites quantités tout en ajustant progressivement la dose d'AVK en fonction de la quantité de l'apport en vitamine K.

Il est important de conseiller au patient de conserver un régime alimentaire équilibré et relativement constant dans le temps, de manière à assurer un équilibre avec la dose d'anti vitamine K ingérée (**BOUNHOURE, 2013**).

Tel que démontré dans plusieurs études le diabète et l'hypertension artérielle représentent un facteur de risque indépendant pour la survenue d'une fibrillation auriculaire (**SCHEEN et al., 2021 ; HERMANS et BUYSSCHAERT, 2021**).

En effet d'après nos résultats 28 (45%) des patients sous traitement AVK pour une fibrillation auriculaire (ACFA) sont soit hypertendues 39%, soit diabétique 11%, ou ils souffrent des deux maladies 21%.

Cela nous prouve que ces deux pathologies classées en tant que maladies du siècle représentent un facteur de risque cardiovasculaire général.

Par ailleurs des études concernant la fibrillation auriculaire ont établis, les antécédents d'AVC, les anciennes attaques d'ischémie et l'insuffisance cardiaque comme, de réels facteurs de risques indépendants de thromboembolie cérébrale associée à une fibrillation auriculaire non valvulaire (ACFA) (**HART et al., 1999**).

L'insuffisance rénale en stade terminale est observée chez 6 patients soit un pourcentage de 10%.

Cette catégorie de patient représente un cas particulier, car en raison de leur extrême sensibilité et du risque cardiovasculaire et hémorragiques 3 à 10 fois plus élevé que la population générale, ces derniers s'avèrent plus difficiles à équilibrer en matière de traitement par antivitamine K (**QUINN et al., 2014**) L'une des explications à cette variabilité de l'équilibration pourrait être le déficit en vitamine K, qui est très fréquemment retrouvé chez les patients en hémodialyse, ainsi que l'excrétion urinaire de la AVK (warfarine et acénocoumarol) étant significative, il existe un risque d'accumulation de la molécule et/ou de ses métabolites chez le patient insuffisant rénal (**DELANAYE et al., 2017 ; KAESLER et al., 2014**).

En avril 2014 dans son rapport, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), rappelle que les AVK restent déconseillés, par manque de preuve, en cas de maladie rénale chronique sévère.

Les résultats obtenus de notre travail concernant les patients hémodialysés affirme cela en effet ; cinq patients sur six ont un INR instable soit un pourcentage de 83% , parmi eux 3 patients détiennent un INR hors cible comme que 50% de cette population ont eu un antécédent de saignement, au niveau de la fistule au moment du débranchement du générateur d'hémodialyse.

Dans notre étude, 88% des patients sont sous plusieurs traitements dont 23 patients prennent un traitement interagissant avec les antivitamines K.

Selon nos résultats, un traitement antiagrégant plaquettaire était associé aux antivitamines K chez 6 patients et un traitement héparinique chez 4 patients (%).

Une étude récente montre que la polymédication est directement incriminée dans l'exposition aux risques hémorragique lors d'un traitement par les AVK (**BLAS-CHÂTELAIN et al., 2014**).

Donc le risque hémorragique des antivitamines K est fortement augmenté par la prise simultanée d'autres anticoagulants (héparines et dérivés pendant les relais), des antiagrégants plaquettaires (aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de P2Y12 [clopidogrel, prasugrel, ticagrélor...]) (**LESTEVEN et al., 2017**).

Selon (**FAURE, 2013**), le relais d'une héparine de bas poids moléculaire par un AVK ne doit être associé que pendant 2 à 5 jours. L'arrêt de l'héparine doit être effectif dès que l'INR est dans la zone cible.

Dans notre travail, d'autres médicaments ont un effet sur l'intensité de l'anticoagulation, il s'agit de l'amiodarone (trois cas), les statines (sept cas), les hormones thyroïdiennes (onze cas) et enfin les Fluoroquinolones (un cas).

L'amiodarone est un médicament anti arythmique de classe III couramment utilisé pour traiter les arythmies. Des études de (**SANTOS et al., 2014**) ont montré que le médicament peut interagir avec le métabolisme des antivitamines K en inhibant le CYP2C9 et le CYP3A4. Dans ce cas, l'effet des antis arythmiques sur l'INR doit être pris en compte et la dose d'AVK doit être ajustée.

Dans la littérature, on retrouve les statines parmi les médicaments à fort potentiel d'interaction avec les antivitamines K et qui sont souvent utilisés chez les populations âgées. (**HOLBROOK et al., 2005**). Ainsi l'hormone thyroïdienne peut provoquer une augmentation soudaine de l'INR (**BOUNHOURE, 2013**)

Cependant une étude a démontré que les antibiotiques à large spectre (les Fluor quinolones) peuvent être responsables de la destruction de la flore intestinale ; diminuent la production de la vitamine K endogène et potentialisent l'effet des antivitamines K (**DO et al., 2011**).

Les patients qui ont eu des antécédents hémorragiques sont représentés avec un pourcentage de 16%, dont 20% ont été hospitalisés aux urgences ; sachant que le risque

hémorragique est le principal risque d'un traitement par AVK. Plusieurs études ont montré que les antagonistes de la vitamine K sont l'un des principaux médicaments induisant des effets indésirables "grave" (**BOUDAL et al., 2010**). En effet deux études pharmaco-épidémiologiques françaises (réalisées à 10 ans d'intervalle) par le réseau régional des Centre de pharmacovigilance ont montré que les antivitamines K sont parmi les médicaments entraînant le plus souvent une hospitalisation pour des effets indésirables (**POUYANNE et al., 2000 ; CASTOT et al., 2008**).

D'après nos résultats, la tranche d'âge la plus touchée est celle de [60-80[ans avec un pourcentage de 60%, car selon (**TREMEY, 2009**) l'âge représente un facteur de risque de saignement sous AVK.

Ces patients âgés, souvent polypathologiques et polymédiqués sont des sujets fragiles à haut risque hémorragique.

La localisation du saignement est différente d'un patient à un autre et elle touche les deux sexes.



Conclusion

Conclusion

Les accidents liés au traitement antivitamine K sont fréquents et beaucoup de facteurs (liés à l'environnement ou au patient lui-même) peuvent influencer l'équilibre du traitement rendant ainsi l'INR difficile à maintenir dans la zone cible, c'est pour cela qu'il nécessite une surveillance biologique attentive ainsi qu'une observance parfaite.

Dans notre étude nous avons réalisé une surveillance de l'INR chez 62 patients et essayer de constater quels facteurs peuvent influencer sur le traitement.

Nous avons enregistré une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,48, la tranche d'âge la plus touchée est celle allant de [60 à 80[ans, nous avons trouvé que l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) est la pathologie la plus fréquente nécessitant le recours aux AVK chez notre population. Près de la moitié de nos patients avaient un INR instable et 36% présentaient un INR hors cible.

Nous pouvons tout de même conclure, au vu de notre étude, que l'âge, la polymédication ainsi que l'insuffisance rénale constituent des facteurs indépendants du déséquilibre d'un traitement par AVK.

Enfin, en plus de l'éducation thérapeutique peu observée dans nos hôpitaux algériens, la surveillance biologique reste le seul moyen de suivi des patients sous AVK, pour une bonne gestion de leur traitement.



RECOMMENDATIONS

Recommandations

À l'issue de cette étude, nous recommandant ce qui suit :

- ✓ La prescription d'un traitement par antivitamines K (AVK), préventif ou curatif qu'il soit, implique une surveillance régulière de l'INR.
- ✓ Informer le patient sur les risques liés à ce traitement est impératif, car un INR trop élevé traduit un surdosage, avec risque hémorragique et un INR trop bas traduit un effet anticoagulant insuffisant, avec un risque de thrombose.
- ✓ L'éducation du patient à un tel traitement est essentielle, le patients doit savoir pour quelle indication il lui a il prescrit l'AVK, il doit être informé de la conduite à tenir en cas d'un surdosage, d'oubli de prise ou égarement de posologie.
- ✓ En cas de changement de traitement ou modification de posologie, quel que soit le prescripteur, la prise de l'AVK doit être signalée et le control de l'INR renforcé. Aucune automédication ne doit être prise sans avis médical afin d'éviter tout interaction médicamenteuse pouvant induire une hémorragie.
- ✓ L'alimentation chez les personnes sous AVK a un rôle important ; tout apport excessif en vitamine K peut induire un déséquilibre du traitement en réduisant l'effet anticoagulant du médicament, par ailleurs certain aliments au contraire peuvent être à l'origine d'un surdosage tel que le jus de pamplemousse, c'est pour cela qu'il faut consommer ces aliments avec modération.
- ✓ Une attention particulière doit être portée chez les personnes âgées, en raison de leurs sensibilités et aux risques de chute, d'oublis de prises ou de prises excessives.
- ✓ L'utilisation d'un carnet d'information et de suivi, remis au patient est recommandé, ce dernier lui permettra de noter régulièrement les résultats de son INR.



LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- **ABANE M., BOUDALI L., HAY B., PALLOT D., BOUILLON K., ZUREIK M., CANARELLI T. and VEYRIES M-L. (2014).** Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, rapport, 1-77p, France.
- **AFSSAPS. (2009).** Mise au point sur le bon usage des médicaments anti -vitamine K (AVK).
- **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). (2012).** Bon usage des médicaments antivitamines K (AVK), 4-5p, France.
- **AILLAUD M.F. (2003).** Facteur X : Stuart. EMC – Biologie médicale.
- **AILLAUD M.F. (2012).** Facteur II : prothrombine. EMC - Biologie médicale, 7 (1), 1-3p.
- **AMBROSIL P., PATHAK A. and BOURGEOIS A.L. (2016).** Médicaments anticoagulants ; in : « Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire », 1^{ère} éd ; Elsevier Masson, Paris.
- **ANDREW M., PAES B., MILNER R., JOHNSTON M., TOLLEFSEN D.M. and POWERS P. (1987).** Development of the human coagulation system in the full- term infant. Blood, 70(1), 165-172p.
- **Anonyme 1.** Hémostase primaire, <https://mhemmo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/> consulté le : 29/04/2023 à 12h : 06.
- **Anonyme 2.** (2004). Cascade de coagulation. <https://mhemmo.fr/lespathologies/physiologie-de-lhemostase/> consulté le 29/04/2023 à 12h:10
- **Anonyme 3.** source de la vitamine K, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-k-phytomenadione-menaquinones.html#:~:text=Sources%20alimentaires%20de%20vitamine%20K,le%20Obeurre%20et%20le%20poisson,> consulté le : 16/06/2023 à 21h : 50.
- **Anonyme 4.** [https://www.hug.ch/cardiologie/inr-au-bout-du-doigt#:~:text=vous%20avez%20l'accord%20d,module%20%C3%A0%20option%20est%20propos%C3%A9\).](https://www.hug.ch/cardiologie/inr-au-bout-du-doigt#:~:text=vous%20avez%20l'accord%20d,module%20%C3%A0%20option%20est%20propos%C3%A9).) Dernière mise à jour : 17/01/2022 à 13h : 10.

- **Anonyme 5.** <https://www.vidal.fr/parapharmacie/coaguchek-inrange-kit-mesure-inr-183236.html> consulté le : 05/06/2023, Mise à jour : Mardi 23 mai 2023 à 15h :32.
- **Anonyme 6.** <http://inratiorecall.com/inr-reading-alere-inratio/>, consulté le : 15/06/2023 à 21h : 03.
- **BAL DIT SOLLIER C. and DROUET L. (2009).** Vitamine K, antivitamines K et alimentation. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 44(6), 273–277 p.
- **BARRETEAU H. and FRANÇOIS E. (2008).** Traitement des thromboses veineuses ; in : “Pharmacie clinique et thérapeutique”, 3eme éd (entièrement revue), Elsevier Masson, Paris.
- **BATTY P. and SMITH J.G. (2010).** Haemostasis. Surgery Oxford, 28(11), 530–535p.
- **BELLUCI S. (2002).** Physiologie de l'hémostase primaire. EMC Hématologie, 1-9p.
- **BEN AMOR I., CHORTANI S., MENIF H., CHAABÈNE K., GARGOURI A., and GARGOURI J. (2021).** les valeurs de référence des facteurs de la coagulation chez le nouveau-né à terme : étude à propos de 100 cas. Le journal de l'information médical de Sfax, 38(1), 5-13p.
- **BENAJIBA N., AYYAD A., AABDI C., AMRANI R., RKAIN M. and BENAJIBA M. (2018).** Déficit congénital en facteur VII de coagulation : à propos de deux cas familiaux. Pan African Medical Journal, 31(156), 1-4p.
- **BÉNÉ M.C., MARTINEZ-AGUILAR P., LASNE D., PIRENNE F., UGO V., FISCHER A.M. and MAYNADIE M. (2018).** Tests globaux et facteurs de coagulation. Guide Des Analyses En Hématologie, Elsevier Masson, 83–112p.
- **BENKIRANE S., BENJELLOUN I., NAJIMI H., SOUIEH M., ZERROUR A. and MASRAR A. (2009).** Concept actuel de la coagulation. Maroc médical, 31(4), 287-293p.
- **BERKNER K.L. and RUNGE K.W. (2004).** The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. Journal of Thrombosis and Haemostasis, (2), 2118–2132p.
- **BERTHÉLÉMY S. (2014).** Le bilan d'hémostase et de coagulation. Actualités pharmaceutiques, 54 (542), 59-61p.
- **BEZEAUD A. and GUILLIN M.-C. (2001).** Physiologie de la coagulation. EMC - Hématologie, 1(1), 1–7p.
- **BIDON D., LECOEUR A., SEGUI E., SEGUETTE N., LE MERCIER F. and BAULER S. (2017).** Suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais

- pharmaceutique entre l'hôpital et la ville. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 75(1), 45–53p.
- **BLAS-CHÂTELAIN C., CHAUVELIER S., FOTI P., DEBURE C. and HANON O. (2014).** Les déterminants d'hémorragies graves des sujets ambulatoires âgés de 75 ans et plus sous antivitamine K. *Journal des maladies vasculaire*, 39(3), 169–177p
 - **BOMBELI T. and SPAHN D.R. (2004).** Updates in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*, 93 (2), 275–87p.
 - **BOUDAL P., SOMMET A., BAGHERI H., PATHAK A. and MONTASTRUC J.L. (2010).** Bleedings induced by oral anticoagulants: a study of adverse drug reactions reported to Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Centre between 2003 and 2006. *Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique*, 65(6), 567–569p.
 - **BOUNHOURE J.P. (2013).** Prescription et suivie d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 197(8), 1561-1571p.
 - **BOUNNIT A ; (2011) ;** Accidents aux AVK étude rétrospective à propos de 30 cas ; Doctorat en médecine ; Université CADI AYYAD faculté de médecine et de pharmacie ; Marrakech.
 - **BUXERAUD J. and FAURE F. (2022).** La vitamine K1 en thérapeutique. Supplément préparateur au n° 621 4e trimestre.
 - **CAMP-WACHSMUTH M., HUMAIN J.P. and BOEHLEN F. (2009).** Avantages du contrôle de l'anticoagulation orale par INR capillaire. *Médecine ambulatoire. Revue médical suisse*, 218(5), 1864-1867p.
 - **CASTOT A., HARAMBURU F. and KREFT-JAIS C. (2008).** Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 1-3p.
 - **CHEVALLIER L. (2021).** Antivitamine K – Patients traités par anticoagulant ; in “65 Ordonnances Alimentaires : Avec 50 ordonnances de plantes médicinales”, 3ème éd., Elsevier Masson, Paris.
 - **COHEN A.T., TAPSON V.F., BERGMANN J.-F., GOLDHABER S.Z., KAKKAR A.K., DESLANDES B. and ANDERSON F.A. (2008).** Venous thromboembolism risk

- and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*, 371 (9610), 387–394p.
- **COLVIN B.T. (2004).** Physiology of haemostasis. *Vox Sanguinis*, 87 (S1), 43–46p.
 - **COXAM V., DAVICOO M.-J., WAUQUIER F. and WITTRANT Y. (2009).** Vitamine K et physiologie osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(4), 163–172p.
 - **DAM H. (1935).** The antihemorrhagic vitamin of the chick. *The Biochemical Institute*, 29(6), 1273-1285p.
 - **DAM H. and SCHØNHEYDER F. (1936).** Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochemical Institute*, 30(5), 897-901p.
 - **DE RAUCOURT E. (2015).** Les déficits rares en facteur de la coagulation ou « rare bleeding disorders ». *Horizons Hémato*, 2(5), 133-135 p.
 - **DE REVEL T. and DOGHMI K. (2003).** Physiologie de l'hémostase. Elsevier SAS, 72-83p.
 - **DEBRAY M., PAUTAS E., COUTURIER P., FRANCO A. and SIGURET V. (2003).** Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *La Revue de Médecine Interne*, 24(2), 107-117p.
 - **DELANAYE P., BOUQUEGNEAU A., DUBOIS B.E., SPRYNGER M., MARIAT C., KRZESINSKI J.M. and LANCELLOTTI P. (2017).** Fibrillation auriculaire et anticoagulation chez le patient hémodialysé : une décision difficile. *Néphrologie & Thérapeutique*, 13(2), 59–66p.
 - **DEMOERLOOSE P., REBER G. and PUGIN J. (2002).** Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ?. *Réanimation*, 11(8), 584–590.
 - **DO M.D., ADES F., SARRAF N., PIVETTE J., CHASLERIE A., BOUQUET, É. and FANELLO S. (2011).** Interaction médicamenteuse anti-vitamines K /antibiotiques en médecine de ville. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 41(5), 235–241p.
 - **ELEDJAM J.J., SCHVED J.F. and BONNAFOUX J. (1985).** Physiologie de l'hémostase. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 4(3), 35-42p.
 - **FAURE S. (2013).** Antivitamines K. *Actualités pharmaceutiques*, 52(524), 57-61p.
 - **FAURE S., MELIANI-POHU M., MARZELLIER A., CAILLEMET H. and LERIVEREND H. (2013).** L'automesure de l'International normalized ratio (INR). *Actualités Pharmaceutiques*, 52(522), 33–37p.

- **FINETIN M. (2006).** La dietetique en question. La vitamine K ou phylloquinone. (<http://fderad.club.fr/index.html>).
- **FOUASSIER M., QUAINON F., SERRE A., and SOUWEINE B. (2002).** Traitement substitutif symptomatique des CIVD (à l'exclusion des antithrombines et protéine C). *Réanimation*, 11(8), 629–637 p.
- **GAMELIN L and HARRY P. (2005).** Rodenticides. EMC - Toxicologie-Pathologie, 2(3), 89–97 p.
- **GOUALT-HEILMANN M. (1999).** Aide-mémoire d'hémostase. Médecine-Science, 1^{ère} Ed., Flammarion, Paris.
- **GOUDEMANT J. (1998).** Le facteur VII activé recombinant : un nouveau traitement de l'hémophilie. *Transfusion Clinique et Biologique*, 5(4), 260-265p.
- **GOUIN-THIBAUT I., LECOMPTE T., SIE P. and SIGURET V. (2013).** Anticoagulants usuels : maniement et gestion des complications. EMC - AKOS (Traité de Médecine) ,8(3), 1-8p.
- **GRÖBER U., REICHRATH J., HOLICK M.F. and KISTERS K. (2014).** Vitamin K: an old vitamin in a new perspective, *Dermato-Endocrinology*, 6 (1), 1-6p.
- **GUILLAND J.-C. (2009).** Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie - Nutrition, 6(4), 1–21p.
- **HARIF M. (2007).** Hémostase De la physiologie à la pathologie, 1ère éd, Research Gante, Casablanca (Maroc).
- **HARKOUK H., CHAKIB RAHMOUNE F. and BENHAMOU D. (2012).** Hémorragie du postpartum et déficit congénital en facteur VII : options thérapeutiques et moyens de surveillance. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 31(2), 169–171p.
- **HART R G., PEARCE L A., MCBRIDE R., ROTHBART R M. and ASINGER R W. (1999).** Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The stroke prevention in Atrial Fibrillation (SPAF). *VA MED CTR BOISE*, 30(6), 1223-1229p
- **HELFT G., BLACHER. J. (2008).** Automesure de l'INR : pour quels patients. *La Presse Médicale*, 37(6), 1069–1072p.
- **HENNEUSE A., FRERE C. (2017).** Facteur IX ou antihémophilique B. EMC - Biologie médicale, 12(2), 1-5p.

- **HERMAND C. and DELASSASSEIGNE C. (2018).** Troubles de l'hémostase aux urgences. *EMC - Médecine d'urgence*, 13(2), 1-18.
- **HERMANS C. and BUYSSCHAERT M. (2021).** Fibrillation atriale et diabète : rôle des anticoagulants oraux directs. *Louvain Medical*, 140(1), 159-165p.
- **HERMANS C., DESSOMME B., LAMBERT C. and DENEYS V. (2006).** Malformations veineuses et coagulopathie. *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 51 (4-5), 388–393p.
- **HERTZBERG M. (1994).** Biochemistry of Factor X. *Blood Reviews*, 8(1), 56-62p.
- **HOLBROOK AM., PEREIRA JA., LABIRIS R., MCDONALD H., DOUKETIS JD., CROWTHER M. and WELLS PS. (2005).** Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives interne médecine*, 165(10), 1095- 1106p.
- **JIN N.Z. and GOPINATH S.C.B. (2016).** Potential blood clotting factors and anticoagulants. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 84(1), 356–365p.
- **KAESLER N., MAGDELEYNS E., HERFS M., SCHETTGEN T., BRANDENBURG V., FLISER D., VERMEER C., FLOEGE J., SCHETTGEN T. and KRÜGER T. (2014).** Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation. *Kidney International*, 86(2), 286–293p.
- **KETFI C., BOUTIGNY A., MOHAMEDI N., BOUAJILA S., MAGNAN B., AMAH G. and DILLINGER J-G. (2021).** Risque de maladie thromboembolique veineuse dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue Du Rhumatisme*. 88(5), 338-345 p.
- **KHAIRALLAH F., EZZEDINE R., GANZ L. I., LONDON B. and SABA S. (2004).** Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *The American Journal of Cardiology*, 94(4), 500–504p.
- **KHER A. and SAMAMA M.M. (1998).** Les inhibiteurs spécifiques du facteur Xa. *La Lettre du pharmacologue*, 12(6), 222-226p.
- **LAFITTE M. (2019).** L'auto mesure de l'INR. *Archive des maladies du cœur et des vaisseaux*, 14-16p.
- **LAUDY A., MARNIA C., NGUELE ANNE P., SIGURET V., CURIS E. and NICOLIS I. (2016).** Vérification de méthode : exemple de la mesure du TQ/TP/INR au laboratoire d'hématologie de Lariboisière sur deux analyseurs STAGO “ STAR ” :l'INR est-il un paramètre robuste?.*Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, 1, 15-21p.

- **LASNE D., JUDE B. and SUSSEN S. (2006).** From normal to pathological hemostasis. Canadian journal of anesthesia, 53(6), S2–S11p.
- **LENOIR S. (2018).** Trafic neuronal de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ; Diplôme de doctorat Spécialité MÉDECINE, Normandie Université, Caen, France.
- **LESTEVEN E., CAVALIÉ C. and SIGURET V. (2017).** Antagonistes de la vitamine K : utilisation pratique. EMC-Hématologie, 1-13p
- **LEVESQUE H. (2004).** L'histoire des traitements anticoagulants. La Revue de Médecine Interne, 25(1), Supplement 3, s315-s317p.
- **MACKMAN N., TILLEY R.E. and KEY N.É. (2007).** Role of the Extrinsic Pathway of Blood Coagulation in Hemostasis and Thrombosis. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 27(8), 1687-1693p.
- **MENANGA A., SIBETCHEU A., CHELO D., ESAME N.P., HAMADOU B., ASHUNTANTANG G. and KINGUE S. (2015).** Surveillance du Traitement par Antivitamines K chez des Patients en Fibrillation Auriculaire à Yaoundé. Health Sci, 16(1), 1-6p.
- **MERIANE F. (1993).** MANUEL D'HEMOSTASE, 1ère éd, Office des Publications Universitaires, Alger.
- **MLADĚNKA P., MACÁKOVÁ K., KUJOVSKÁ KRČMOVÁ L., JAVORSKA L., MRŠTNÁ K., CARAZO A., PROTTI M., REMIÃO F. and NOVAKOVÁ L. (2022).** Vitamine K – sources, rôle physiologique, cinétique, carence, détection, utilisation thérapeutique et toxicité. Nutrition Reviews, 80(4), 677-698 p.
- **MOLL S. (2011).** États d'hypercoagulabilité ; in : “Médecine interne de Netter”, 2e éd., Elsevier Masson, Paris.
- **MONNOT T., BLANDINE G., BERTRAND M-A., FOURNEL A. and NERICH V. (2018).** Traitement des anomalies de la coagulation ; in : “Pharmacie clinique et thérapeutique” ,5ème éd., Elsevier Masson, Paris.
- **MONSTASTRUC J.L., BAGHERI H. and MONTASTRUC F. (2015).** Anti vitamines K ; in : « La maladie thromboembolique veineuse», 1^{ère} éd ; Elsevier Masson, Paris.
- **MONSUEZ J.J. (2016).** Les antivitamines K: une histoire rurale. Archive des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique, 247(1), 33-35p.

- **MOREAU C., SIGURET V. and LORIOT M.A. (2010).** Pharmacogénétique et antivitamine K aujourd'hui : un débat ouvert. *La Revue de médecine interne*, 31(5), 361–368p.
- **MOREAU C., SIGURET V. and LORIOT M.A. (2011).** Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. *EMC - Biologie médicale*, 1-9p.
- **MOUALLA H. and GARCIA D. (2011).** Vitamin K Antagonists-current concepts and challenges. *Thrombosis Research*, 128(3), 210-215p.
- **MOUSSA F. and PESSAC M. (2007).** vitamine k ; in : « cahier de formation en biologie médicale », *Bioforma*, (38), 64-73p.
- **OLIVOT J.M. (2001).** Cibles des traitements anticoagulants. *La lettre du neurologue*, 1(5), 18-21p.
- **PALAZA S.M. and LAMSON D.W. (2005).** Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Alternative Medicine Review*, 10 (1), 24-35p.
- **PALTA S., SAROA R. and PALTA A. (2014).** Overview of the coagulation system. *Journal indien d'anesthésie*, 58(5), 515-523p.
- **PARENT F. and JOVAN R. (2016).** Embolie pulmonaire : histoire naturelle, diagnostic, traitement. *EMC-Pneumologie*, 14(1), 1-13p.
- **PATHAK A., SIGURET V., DESPAS F., LEGER P., HONTON B. and LORIOT M.A. (2015).** Quels sont les facteurs (alimentaires, génétiques, fonction rénale...) influant sur l'effet des anticoagulants?. *Mise au point Thérapeutique*, 26-29p.
- **PAUL A., BASU S., DEBNATH M. and BARMAN A.K. (2018).** A veteran vitamin in versatile: vit K. *The Pharma Innovation Journal*, 7(9), 337-342p.
- **PENNING-VAN BEEST F., MEEGEN VAN E., ROSENDAAL F. and STRICKER B. (2001).** Characteristics of Anticoagulant Therapy and Comorbidity Related to Overanticoagulation. *Thromb Haemost*, 86(2), 569–574p.
- **PERNOD G. (2009).** Facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : bilan et prise en charge. *Journal des Maladies Vasculaires*, 34(1), s5-s6p.
- **PETERS P., DEFRAIGNE J. and GOTHOT A. (2012).** Anticoagulants oraux : nouveaux horizons. *Revue Médicale de Liège*, 67(1), 37-44p.
- **PHILIP J., SARKAR R. S., KUMAR S., PRATHIP B. R. and PATHAK A. (2012).** Factor IX deficiency (Christmas disease). *Medical Journal Armed Forces India*, 68(4), 379–380 p.

- **POHU MELIANI M ; (2013) ;** Rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du traitement par antivitamines K ; Diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Université de Angers ; Angers ; France.
- **POUYANNE P., HARAMBURU F., IMBS J.L. and BEGAUD B. (2000).** Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres, 320 (7241), 1036p.
- **QUINN L.M., RICHARDSON R., CAMERON K.J. and BATTISTELLA M. (2014).** Evaluating time in therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin. Clinical Nephrology, 83(2), 1-6p
- **REZIG K., DIAR N., BENABIDALLAH D. and AUDIBERT J. (2002).** Déficit en facteur X et grossesse. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 21(6), 521–524p.
- **RUIVARD M., BERGER A., AVHAIBI A., SCHMIDT J., RIEU V. and PHILIPPE P. (2001).** Indications et surveillance des traitements antivitamines K dans une population de patients ambulatoires. Revue Médecine Interne ,78s.
- **SAMOUD H., BEN AHMED H., BOUSSAID H., SAMOUD K., ALLOUCHE E., SIDHOM S., HAMMAMI N., BAZDEH L., OUECHTATI H. and BACCAR H. (2016).** Evaluation de l'automesure de l'INR chez les patients adultes traités par les antivitamines K .Cardiologie Tunisienne, 12(03), 197-201p.
- **SANTOS PCJL., SOARES RAG., STRUNZ CMC., GRINBERG M., FERREIRA JFM., CESAR LAM. and PEREIRA AC. (2014).** Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. Journal of Managed Care Pharmacy, 20(4), 376-381p.
- **SCHEEN A. J., SPRYNGER M. and LANCELLOTTI M. (2021).** Anticoagulation des patients diabétiques Avec fibrillation auriculaire non valvulaire. Revue Médicale Liège, 76 (2), 93-97p.
- **SCHVED J-F. (2008).** Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC – Hématologie, 1-14p.
- **SERGHINI I., AISSAOUI Y., QUAMOUISS Y., SEDIKKI R., TAJ N., ALAOUI J.-S., ZOUBIR M. and BOUGHANEM M. (2012).** Les accidents aux AVK : étude rétrospective à propos de 30 cas. Pan African Medical Journal, 11(24), 1-9 p.

- **SHEARER MJ., BACH A. and KOHLMEIER M. (1996).** Chemistry, Nutritional Sources, Tissue Distribution and Metabolism of Vitamin K with Special Reference to Bone Health. *American Institute of Nutrition*, 126(suppl4), 1181S–1186S.
- **SIGURET V. (2006).** Vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter et intraindividuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. *Hématologie (Revue)*, 12 (6), 389-399p.
- **SIGURET V. and GOUIN-THIBAUT I. (2012).** Surveillance des traitements anticoagulants : dérivés hépariniques et antivitamine K. *EMC - Biologie Médicale*, 7(2), 1-11p.
- **STAFFORD D.W. (2005).** Le cycle de la vitamine K. *Journal de la thrombose et de l'hémostase*, 3 (1), 1873–1878p.
- **THANE CW., PAUL AA., BATES CJ., BOLTON-SMITH C., PRENTICE A. and SHEARER MJ. (2002).** Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *British Journal of Nutrition*, 87(6), 605-613p.
- **TOUITOU Y. (2007).** Médicaments de L'hémostase ; in : « pharmacologie », 11^{ème} éd., Elsevier Masson, Paris.
- **TREMEY B. (2009).** Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines K. *Journal Européen des Urgences*, 22(S1), S1–S4
- **TURC–DESSERTINE C. (2005).** Evaluation de l'éducation thérapeutique des patients sous traitement anti vitamine k en service cardiologie /soins intensifs. *Recherche en soins infirmiers*, 80(1), 59-75p.
- **UPRICHARD J. and PERRY DJ (2002).** Factor X deficiency. *Blood Reviews*, 16(2), 97–110p.
- **VAN DEN BESSELAAR A.M. (2000).** A comparison of INRs determined with a whole blood prothrombin time device and two international reference preparations for thromboplastin. *Thromb Haemost*, 84(3), 410-412p.
- **VAYNE C. and GRUEL Y. (2017).** Hémostase, thrombose et anticoagulants en néonatalogie : physiopathologies et thérapeutique. *Néonatalogie : bases scientifiques*, 683-693p.
- **WINTER W.E., GREENE D.N., BEAL S.G., ISOM J.A., MANNING H., WILKERSON G. and HARRIS N. (2019).** Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes. *Advances in Clinical Chemistry*, Volume 94, 31-84p.

- **YAVORDIOS S. (2014).** Les nouveaux anticoagulants oraux directs : rôle du laboratoire d'hémostase. *Revue Francophone des Laboratoires*, Issue 463, 37-51p.
- **ZAKINE A ; (2012) ;** Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans le cadre de la prise en charge des surdosages en AVK ; Diplôme d'état de docteur en médecine ; Université PARIS DIDEROT-PARIS 7 Faculté de médecine ; Paris.
- **ZIRLIK A. and BODE C. (2017).** Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs. direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 43(1), 365-379p



LES ANNEXES

Annexe I : Fiche de renseignement.

C.H.U TIZI-OUZOU, LABORATOIRE D'HEMOBIOLOGIE, UNITE HEMOSTASE

FICHE DE RENSEIGNEMENT**Etude : surveillance biologique des patients sous AVK**

Date :.....

Nom :.....

Prénom :.....

Age :.....

Sexe :.....

Origine :.....

Poids :

Service :.....

Pathologie :.....

Type de l'AVK : DCI :..... Nom commercial :.....

Posologie :.....

Début de traitement :..... Horaire de la prise :.....

Autres maladies associées :.....

Poly médication : Oui Non Type :.....Observance du traitement : Oui Non fréquence de la surveillance :.....Régime alimentaire pauvre en vit K : Suivi Moyennement suivi Non suiviAntécédents de thrombose : Oui Non**Facteurs de risque de thrombose :**Le tabac Grossesse Surpoids Immobilisation Des antécédents MTEV Traitements hormonaux Cancer Chirurgie et traumatismes Maladies cardio-pulmonaire, neurologique

TP % :.....

INR :.....

Date du contrôle :.....

TP % cible	INR cible

Accidents liés aux AVK : Oui Non Nature :..... Non

Annexe II : Fiche de résultat d'un prélèvement non conforme.

30.04.23

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TIZI-OUZOU
LABORATOIRE HEMOBIOLOGIE ET
BANQUE DE SANG

NOM / [redacted] PRENOM / [redacted]

SERVICE /

FNS
GS
TCD
TP
TCK
FIB

* Prélèvement non conforme
* Prélèvement coagulé
* Tube non conforme
* Tube sans nom
* Prélèvement hémolysé
* Quantité insuffisante
* Prélèvement non acheminé

C H U TIZI-OUZOU
Svc Hémobiologie
Unité Hémostase

Annexe III : Centrifugeuse.

Annexe IV : Coagulomètre semi-automatique.



Annexe V : Le réactif Thromborel S.



Annexe VI : Plasmas de contrôle.



Contrôle normal



Contrôle pathogène

Annexe VII : Courbe de Thivolle simplifiée en tableau.

CHU.T.O le : 13/09/2021

LABORATOIRE D'HEMOBIOLOGIE

COURBE DE THIVOLLE THROMBORELS LOT: 565770

UNITE D'HEMOSTASE

TQ	TP %	INR	TQ	TP %	INR	TQ	TP	INR	TQ	TP %	INR
11,5	100	1	22,5	35	2,0	35	19	3,1	51	12	4,7
12	97	1	23	34	2,0	36	19	3,2	52	12	4,8
12,5	89	1	23,5	33	2,1	36,5	18	3,3	53	12	4,9
13	82	1,1	24	32	2,1	37	18	3,3	54	12	5,0
13,5	77	1,1	24,5	31	2,1	37,5	18	3,4	55	11	5,1
14	72	1,1	25	30	2,2	38	17	3,4	56	11	5,2
14,5	68	1,2	25,5	29	2,2	38,5	17	3,5	57	11	5,3
15	64	1,3	26	28	2,3	39	17	3,5	58	11	5,4
15,5	60	1,3	26,5	28	2,3	39,5	17	3,6	59	10	5,5
16	57	1,3	27	27	2,4	40	16	3,6	60	10	5,6
16,5	55	1,4	27,5	26	2,4	40,5	16	3,7	61	10	5,7
17	52	1,4	28	26	2,5	41	16	3,7	62	10	5,8
17,5	50	1,5	28,5	25	2,5	42	16	3,8	63	10	5,9
18	48	1,5	29	25	2,6	43	15	3,9	64	<10	>6
18,5	46	1,6	29,5	24	2,6	44	15	4,0			
19	44	1,6	30	24	2,7	44,5	14	4,0			
19,5	42	1,7	31	23	2,7	45	14	4,1			
20	41	1,7	32	22	2,8	46	14	4,2			
20,5	39	1,8	33	21	2,9	47	14	4,3			
21	38	1,8	33,5	21	3,0	48	13	4,4			
21,5	37	1,8	34	20	3,0	49	13	4,5			
22	36	1,9	34,5	20	3,1	50	13	4,6			

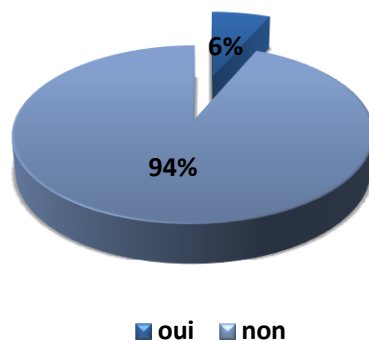
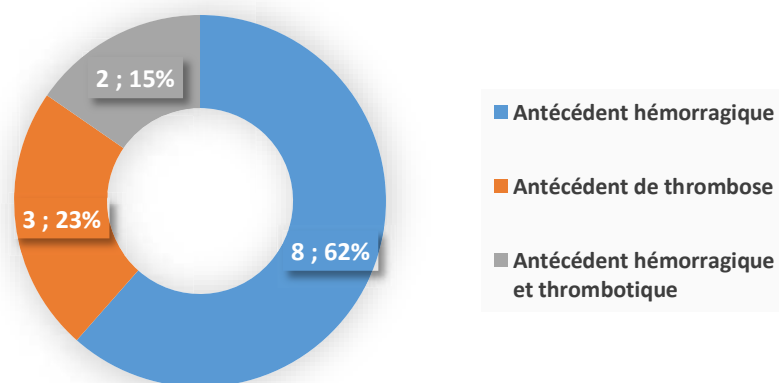
TECHNIQUE :

- Incuber 50µl de plasma échantillon (ou contrôle) à 37°C pendant 1 minute.
- Ajouter 100µl de Thromborel S préincubée à 37 °C.

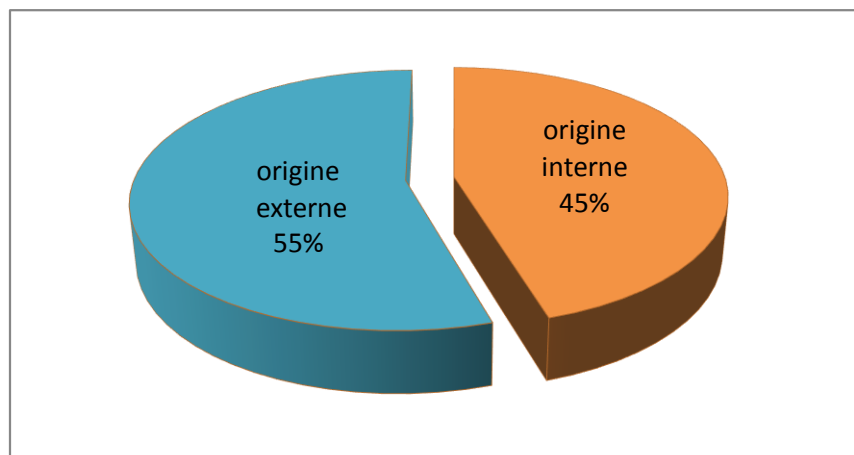
NB : Ne pas incuber la Thromborel S plus de 04 heures.

Si : TQ ≥ 64 secondes

- TP <10 %
- INR > 6

Annexe VIII : Répartition des patients selon leur consommation de tabac.**Annexe IX : Répartition des patients selon les antécédents hémorragique et/ou thrombotique.**

Annexe X : Répartition des patients selon l'origine de la demande d'analyse.



Annexe XI : Résultat statistique des paramètres sexe et stabilité.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,323 ^a	1	,570		
Correction pour continuité ^b	,096	1	,757		
Rapport de vraisemblance	,323	1	,570		
Test exact de Fisher				,613	,379
Association linéaire par linéaire	,318	1	,573		
N d'observations valides	62				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	,072	,570
	V de Cramer	,072	,570
	Coefficient de contingence	,072	,570
N d'observations valides		62	

Annexe XII : Résultat statistique des paramètres âge et stabilité.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	7,693 ^a	3	,053
Rapport de vraisemblance	8,005	3	,046
Association linéaire par linéaire	1,566	1	,211
N d'observations valides	62		

Mesures symétriques

	Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal Phi	,352	,053
V de Cramer	,352	,053
Coefficient de contingence	,332	,053
N d'observations valides	62	

Annexe XIII : Résultat statistique pour les paramètres régime alimentaire et stabilité.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	2,467 ^a	1	,116		
Correction pour continuité ^b	1,728	1	,189		
Rapport de vraisemblance	2,488	1	,115		
Test exact de Fisher				,133	,094
Association linéaire par linéaire	2,427	1	,119		
N d'observations valides	62				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	,199	,116
	V de Cramer	,199	,116
	Coefficient de contingence	,196	,116
N d'observations valides		62	

Annexe XIV : Résultat statistique des pathologies associées et la stabilité de l'INR.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)	Point de probabilité :
khi-carré de Pearson	2,886 ^a	1	,089	,149	,089	
Correction pour continuité ^b	1,791	1	,181			
Rapport de vraisemblance	3,047	1	,081	,149	,089	
Test exact de Fisher				,149	,089	
Association linéaire par linéaire	2,840 ^c	1	,092	,149	,089	,072
N d'observations valides	62					

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative	Signification exacte
Nominal par Nominal	Phi	-,216	,089	,149
	V de Cramer	,216	,089	,149
	Coefficient de contingence	,211	,089	,149
N d'observations valides		62		

Annexe XV : Résultat statistique d'insuffisance rénal et la stabilité de l'INR.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	3,248 ^a	1	,071		
Correction pour continuité ^b	1,884	1	,170		
Rapport de vraisemblance	3,491	1	,062		
Test exact de Fisher				,099	,084
Association linéaire par linéaire	3,196	1	,074		
N d'observations valides	62				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	-,229	,071
	V de Cramer	,229	,071
	Coefficient de contingence	,223	,071
N d'observations valides		62	

Annexe XVI : Résultat statistique en fonction de l'interaction médicamenteuse et la stabilité de l'INR.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	6,433 ^a	1	,011		
Correction pour continuité ^b	5,337	1	,021		
Rapport de vraisemblance	6,949	1	,008		
Test exact de Fisher				,013	,009
Association linéaire par linéaire	6,375	1	,012		
N d'observations valides	112				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	-,240	,011
	V de Cramer	,240	,011
	Coefficient de contingence	,233	,011
N d'observations valides		112	

Annexe XVII : Résultat statistique de l'ACFA associée à l'HTA et/ou le diabète.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,640 ^a	1	,424		
Correction pour continuité ^b	,281	1	,596		
Rapport de vraisemblance	,645	1	,422		
Test exact de Fisher				,590	,299
Association linéaire par linéaire	,630	1	,427		
N d'observations valides	62				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	,102	,424
	V de Cramer	,102	,424
	Coefficient de contingence	,101	,424
N d'observations valides		62	

Annexe XVIII : Résultat statistique de l'HTA et le diabète en fonction de la stabilité de l'INR.

Tests du khi-carré

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
khi-carré de Pearson	,810 ^a	1	,368		
Correction pour continuité ^b	,216	1	,642		
Rapport de vraisemblance	,837	1	,360		
Test exact de Fisher				,427	,326
Association linéaire par linéaire	,783	1	,376		
N d'observations valides	30				

Mesures symétriques

		Valeur	Signification approximative
Nominal par Nominal	Phi	,164	,368
	V de Cramer	,164	,368
	Coefficient de contingence	,162	,368
N d'observations valides		30	

Résumé

La croissante utilisation des AVK ces dernières années ne doit pas entraîner une banalisation de leur iatrogénie, en particulier du risque hémorragique. Pour cela une surveillance biologique par l'International normalized ratio (INR) s'impose afin d'éviter tout accident lié au traitement. Le but de ce travail est l'étude du profil des patients sous AVK au niveau du CHU de Tizi-Ouzou, faire le point sur la surveillance de leur traitement en mettant l'accent sur les facteurs qui peuvent être à l'origine d'un déséquilibre chez ces derniers. Nous avons réalisé une étude de trois mois portant sur 62 patients. L'âge moyen de nos patients est de 65 ans avec un sexe ratio de 1,48. L'ACFA est l'indication la plus fréquente avec un pourcentage de 45%. Nos résultats montrent que l'âge, la polymédication et certaines maladies associées sont des facteurs corrélés à la stabilité de l'INR augmentant le risque des effets indésirables du traitement. De ce fait, une meilleure prise en charge et une éducation thérapeutique des patients sur les potentielles complications que peut présenter leur traitement se voient importantes.

Mots clés : anti vitamine K, surveillance, INR, hémostase, CHU, hémorragie.

Abstract

The increasing use of VKAs in these last years must not lead to a trivialization of their iatrogenicity, especially the risk of hemorrhage. That is why, a biological monitoring using the International Normalized Ratio (INR) is essential to avoid any treatment-related accidents. The aim of this study was to examine the profile of patients that are on VKAs at the UHC of Tizi-Ouzou, and to review the monitoring of their treatment, with particular emphasis on factors that may be responsible for an imbalance in these patients. We carried out a study of a 3 months period that included 62 patients. The average age of our patients was 65 years, with a sex ratio of 1.48. Atrial fibrillation is the most frequent indication with a percentage of 45%. Our results show that age, polymedication, renal insufficiency and other associated diseases are factors correlated with INR stability, increasing the risk of adverse treatment effects. As a result, better management and therapeutic education of patients on the potential complications of their treatment are important.

Key words: anti-vitamin K, monitoring, international normalized ratio, hemostasis, UHC, hemorrhage.