

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

†.Θ%ΛΛ.Πξ†Γ%Η%Λ.†ΓΗ%ΓΓ%Q

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDE

Présenté et soutenu publiquement

Le 17 JUILLET 2017

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines K
au niveau des urgences médicales
du CHU de Tizi Ouzou**

Réalisé par :

M^{elle} MEFTAH Faiza

M^{elle} ZIOUECHE Asmaa

Promotrice :

Dr. ARBANI Sara

Membres du jury :

Pr. BENALI Abdelkrim	MCAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Président de jury
Dr. ARBANI Sara	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Promotrice
Dr. SISMAIL Nedjma	MAHU	Faculté de Médecine	UMMTO	Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017



Dédicaces

A mon très cher Père Madani

A mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A ma très chère Mère Louisa

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère sœur Meriem

Merci de m'avoir soutenue et supportée au long de mes études.

A ma très chère sœur Saadia, son époux Djamel El Dine et leur petite fille Malek

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher petit frère Mohamed

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes cousines Khadidja et Lamia

A mon binôme Faiza avec qui j'ai partagé mon travail et à sa famille.

A tous les membres de ma famille petits et grands ainsi qu'à tous mes amis.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

ASMAA
ASMAA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

À ma très chère mère **KHEIRA**, décédée il y a peu et qui serait contente d'apprendre que sa fille a enfin terminé le travail qu'elle avait commencé.

Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde.

À mon très cher père **Mohamed**, celui qui veillé sur mon éducation avec le plus grand soin, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste le respect et l'amour que je te porte.

À mes très chers frères : **Yacine, Nabil, Brahim**, pour leur soutien,

Que Dieu vous protège.

À ma très chère sœur **Fatma** et son époux **Abdelkader**, tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

À mes belles sœurs, **Frida et Fatima**, que dieu vous bénisse.

À mes très chers neveux :, **Adem, Mohamed et Amir**

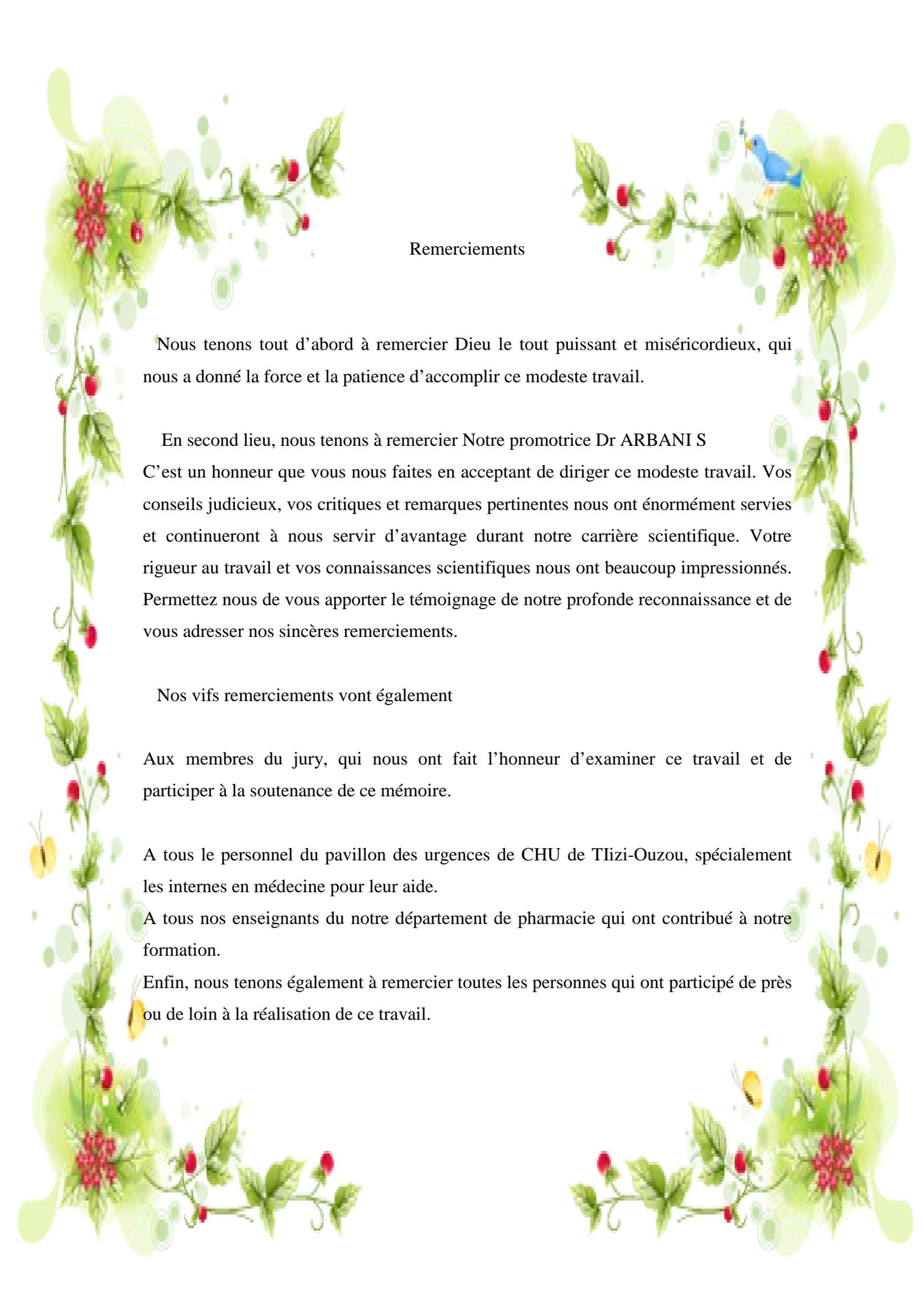
Que Dieu vous protège.

À mon binôme **Asmaa** pour sa patience et à toute sa famille.

À mes copines de chambre universitaire : **Bouchra, Biba, Sousou, Narimane, Soumia, Nabila, Rahma, zeyneb et Samira.**

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer...

FAIZA



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier Notre promotrice Dr ARBANI S
C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce modeste travail. Vos conseils judicieux, vos critiques et remarques pertinentes nous ont énormément servies et continueront à nous servir d'avantage durant notre carrière scientifique. Votre rigueur au travail et vos connaissances scientifiques nous ont beaucoup impressionnés. Permettez nous de vous apporter le témoignage de notre profonde reconnaissance et de vous adresser nos sincères remerciements.

Nos vifs remerciements vont également

Aux membres du jury, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à la soutenance de ce mémoire.

A tous le personnel du pavillon des urgences de CHU de Tizi-Ouzou, spécialement les internes en médecine pour leur aide.

A tous nos enseignants du notre département de pharmacie qui ont contribué à notre formation.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Table des matières

Table des matières	i
Liste des abréviations	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Introduction	1
Les objectifs	2

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS

1. La coagulation plasmatique.....	3
1.1. Définition de la coagulation	3
1.2. Les protéines de la coagulation	3
1.3. Synthèse des protéines de la coagulation	6
1.4. Rôle de la vitamine K dans la synthèse des protéines vitamine K dépendantes	7
1.5. Les différentes étapes de la coagulation.....	7
2. Maladie thromboembolique	9
2.1. Thrombose veineuse.....	9
2.2. Embolie pulmonaire	11
3. Traitement anticoagulant.....	11
3.1. Les anticoagulants oraux	11
3.1.1. Antivitamines K (AVK)	11
3.1.2. Anticoagulants oraux directs(AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux(NACO).....	12
3.2. Les anticoagulants injectables	12
3.2.1. Héparines.....	12
3.2.2. Fondaparinux.....	13

CHAPITRE II : LES ANTIVITAMINES K

1. Historique	14
2. Définition et classification	14
3. Propriétés pharmacologiques	16
4. Indications des anti-vitamines K	17
5. Contre indications des AVK	19
6. Surveillance biologique des AVK.....	20
7. Facteurs influençant une même dose d'AVK	21

8. Effets indésirables des AVK	24
8.1 Risque hémorragique.....	24
8.2. Autres effets indésirables	24

CHAPITRE III : LES ACCIDENTS LIÉS AUX ANTIVITAMINES K

1. Les facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K.....	25
1.1. Facteurs liés au traitement.....	25
1.2. Facteurs de risque liés au patient.....	25
1.3. Autres facteurs de risque	26
2. Surdosage en AVK et conséquences	27
2.1. Surdosage asymptomatique.....	27
2.2 Les accidents hémorragiques.....	27
3. Les protocoles de prise en charge.....	28

PARTIE PRATIQUE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Contexte et description de l'étude	34
2. Sélection des patients	35
2.1. Critères d'inclusion	35
2.2. Critères d'exclusion.....	35
3. Recueil des données	36
4. Evaluation du risque hémorragique.....	39
5. Outils de l'analysz statistique.....	40

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée.....	41
1.1. Le sexe.....	41
1.2. L'âge.....	42
1.3. Région	43
2. Les données sur le traitement par AVK pris par le patient	43
2.1. La molécule prescrite	43
2.2. L'indication du traitement	44
2.3. L'INR cible	46
2.4. Ancienneté de prescription du traitement par AVK.....	47
2.5. La posologie journalière.....	49
3. Données sur le suivi du patient et la surveillance du traitement par AVK	51
3.1. Praticien de santé assurant le suivi du patient	51
3.2. Fréquence de la surveillance biologique	52

3.3. Régime alimentaire	53
4. Comorbidités	54
5. Traitement associé aux AVK	56
5.1. Médicament interagissent avec les AVK	56
5.2 Médicaments associés au moment de l'accident et n'interagissant pas avec l'AVK.....	57
6. Notion de surdosage et antécédents d'accidents hémorragiques liés aux AVK	58
7. Evaluation de risque hémorragique	59
8. Description de l'évènement hémorragique.....	61
8.1. Localisation de l'hémorragie	61
8.2. Gravité de l'accident hémorragique	63
9. Résultats de l'exploration biologique au moment de l'accident	64
9.1. L'INR à l'admission.....	64
9.2. TP à l'admission.....	65
9.3. L'hémogramme	66
9.3.1. Taux d'hémoglobine à l'admission	66
9.3.2. Taux d'hématocrite.....	66
10. La prise en charge médicale de l'accident hémorragique	67
10.1. L'hospitalisation.....	67
10.1.1. Décision d'hospitalisation	67
10.1.2. Durée d'hospitalisation	67
10.2. Les moyens thérapeutiques utilisés pour arrêter l'hémorragie.....	68
10.3. Protocole de prise en charge par patient.....	68
10.4. Variation de la prise en charge en fonction de la gravité	70
11. Evolution	71

DISCUSSION

1. La population cible.....	72
2- Traitement anticoagulant des patients.....	73
3. Les manifestations hémorragiques	77
4. Prise en charge thérapeutique.....	77

RECOMMANDATIONS

Recommandations au bon usage des AVK	81
Conclusion.....	83
Les références bibliographiques
Les annexes
Résumé

Liste des abréviations

ACCP :	The American College of Chest Physicians
ACFA :	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS :	Anti-inflammatoires Non Stéroïdien
AOD :	Anticoagulants Oraux Direct
ARAII :	Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II
AT :	Antithrombine
ATCD :	Antécédent
AVK :	Anti-vitamines K
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVCI :	Accident Vasculaire Cérébral Ischémique
AVCH :	Accident Vasculaire Cérébral Hémorragique
CCP :	Concentrés de Complexes Prothrombiniques
CGR :	Concentré de globules rouges
EMIR :	Effets Indésirables des Médicaments Incidence et Risque
EP :	Embolie Pulmonaire
FDA :	Food and Drug Administration
HAS :	Haute Autorité de Santé
Hb :	Hémoglobine
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HIC :	Hémorragie Intra-Cranienne
HNF :	Héparine Non Fractionnée
HTA :	Hypertension Artérielle
IC :	Insuffisance Cardiaque
IDM :	Infarctus de Myocarde
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IH :	Insuffisance Hépatique
INR :	International Normalized Ratio

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IR : Insuffisance Rénale
ISCOAT : Italian study on complications of oral anticoagulant therapy
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
NFS : Numération Formule Sanguine
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PFC : Plasma Frais Congelé
PIVKA : Protéine Induite par Absence de Vitamine K
PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart facteur anti hémophilique B
PVM : Prothèse Valvulaire Mécanique
RCP : Recommandations pour la Pratique Clinique
TQ : Temps de Quike
TP : Taux de Prothrombine
TVP : Thrombose Veineuse Profonde
Vit K : Vitamine K

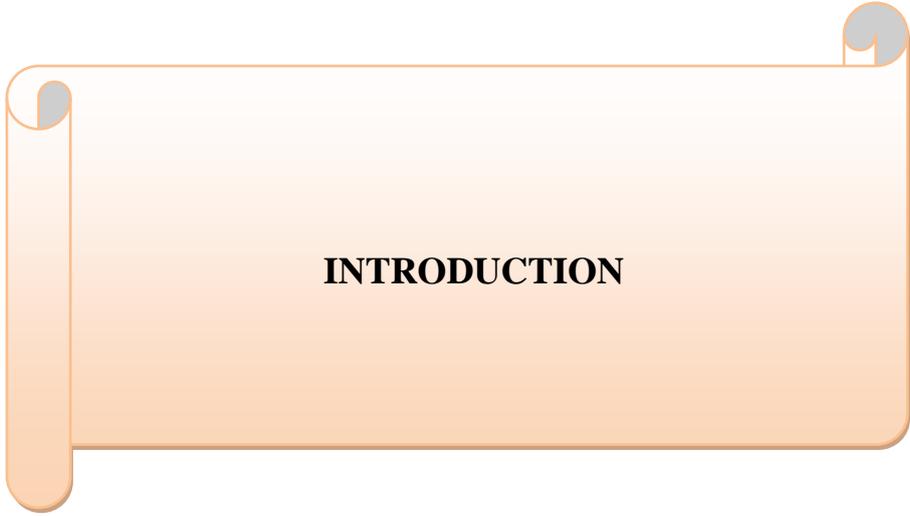
Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des protéines de la coagulation.....	6
Tableau 2 : Facteurs de risque d' une thrombose veineuse	10
Tableau 3:Les AVK les plus couramment utilisés	15
Tableau 4 : Les indications des AVK avec l'INR cible et la durée de traitement correspondants.....	18
Tableau 5 : Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K.....	23
Tableau 6 : Mesures correctrices en cas de surdosage sous AVK en fonction de l'INR mesuré et l'INR cible	29
Tableau 7 : Médicaments associés au moment de l'accident et n'interagissant pas avec l'AVK par ordre décroissant du nombre de cas.....	57
Tableau 8 : Les antécédents liés au traitement AVK	58
Tableau 9 : Évaluation du risque hémorragique des patients selon l'indice de Landefeld	60
Tableau 10 : Protocole de prise en charge par patient.....	69
Tableau 11 : La conduite à tenir en cas d'hémorragies graves selon les valeurs de l'INR	70
Tableau 12 : La conduite à tenir en cas d'hémorragies non graves selon les valeurs de l'INR.....	71

Liste des figures

Figure 1 : Cascade de la coagulation.....	8
Figure 2 : Triade de virchow	9
Figure 3 : Structure de l'Acénocoumarol, la Warfarine et la Fluindione	15
Figure 4 : Mécanisme d'action des antivitamines K	17
Figure 5 : Formule de calcul de l'INR	20
Figure 6 : Dispositif d'automesure de l'INR	21
Figure 7 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave.....	31
Figure 8 : CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou	34
Figure 9 : Le dossier médical du patient	36
Figure 10 : Données de l'exploration biologique à l'admission	38
Figure 11 : Produits utilisés dans la prise en charge	39
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe	41
Figure 13 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.....	42
Figure 14 : Répartition des patients selon leur région.....	43
Figure 15 : Répartition des patients en fonction de l'indication à l'anti coagulation.....	44
Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge et de l'indication	45
Figure 17 : Répartition des patients en fonction de la valeur de l'INR cible	46
Figure 18 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de leur traitement AVK.....	47
Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du traitement et de l'indication	48
Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la posologie du traitement AVK.....	49
Figure 21 : Répartition des patients en fonction de l'âge et de la posologie de l'AVK.....	50
Figure 22 : Répartition des patients selon le type de praticien assurant leur suivi.....	51
Figure 23 : Répartition des patients en fonction de la fréquence de la surveillance biologique de l'INR.....	52
Figure 24 : Répartition des patients en fonction de la nature de leur régime alimentaire.....	53
Figure 25 : Répartition des patients en fonction de la pathologie associée.....	55
Figure 26 : Répartition des patients selon leur prise de médicaments interagissant avec l'AVK au moment de l'accident	56
Figure 27 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules co-prescrites, connues pour interagir avec les AVK	57
Figure 28 : Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragique.....	58

Figure 29 : Répartition des patients en fonction du risque hémorragique.....	61
Figure 30 : Répartition des patients selon la localisation des hémorragies.....	62
Figure 31 : Répartition des patients selon la gravité de l'hémorragie.....	64
Figure 32 : Répartition des patients selon leur INR à l'admission.....	64
Figure 33 : Répartition des patients selon leur que l'INR est en zone thérapeutique ou supra thérapeutique	65
Figure 34 : Répartition des patients selon taux d'hémoglobine à l'admission.....	66
Figure 35 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	67
Figure 37 : Répartition des patients selon le protocole de prise en charge appliqué	70
Figure 38 : Répartition des patients en fonction de leur évolution après l'accidents.....	71



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés depuis plus d'un demi-siècle dans le traitement et la prévention des pathologies thromboemboliques. Ils ont permis de réduire considérablement le risque de récurrence et de mortalité des accidents emboliques et des thromboses veineuses et artérielles. L'augmentation de leur utilisation s'explique par l'élargissement de leurs indications.

Bien que leur efficacité soit largement reconnue, leur maniement en apparence facile reste encore délicat compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses, des variations interindividuelles liées au régime alimentaire et à la compliance plus ou moins effective du patient. La prise de l'AVK peut exposer le patient à deux risques principaux : l'hémorragie liée à un surdosage et la thrombose liée à un sous dosage.

La prescription fréquente des AVK s'accompagne d'une augmentation des accidents iatrogènes liés à ce type de traitement. L'index thérapeutique de cette classe médicamenteuse reste faible, et une surveillance biologique régulière est nécessaire. La survenue d'un saignement sous AVK, que l'on soit en zone thérapeutique ou en situation de surdosage, est l'événement le plus redouté et dont les conséquences peuvent être dramatiques. Malgré les progrès qui ont été réalisés pour sécuriser cette utilisation, le traitement par AVK est encore associé à un lourd pourcentage d'accidents hémorragiques souvent graves.

Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur ce type d'accident manquent en Algérie. À travers notre étude, nous voulons faire un état des lieux sur ces accidents au niveau du CHU de Tizi-Ouzou du fait qu'ils constituent une urgence médicale réelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- Recenser les accidents hémorragiques liés aux AVK au niveau des urgences médicales du CHU de Tizi-Ouzou.
- Faire ressortir les caractéristiques des patients présentant un accident hémorragique sous AVK et identifier les facteurs corrélés au risque hémorragique.
- Évaluer la gravité des hémorragies associées à un surdosage en AVK.
- Faire le point sur la prise en charge thérapeutique de ces accidents dans le cadre d'urgence.



PARTIE THÉORIQUE

1. La coagulation plasmatique

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes physiologiques dont les fonctions sont de prévenir toute hémorragie spontanée et de permettre l'arrêt d'un saignement après rupture vasculaire. On distingue 3 temps [1,2] :

- L'hémostase primaire : obture la brèche par la formation d'un caillot plaquettaire (thrombus blanc) [3] ;
- La coagulation plasmatique : son ultime finalité est de former un caillot solide [4];
- La fibrinolyse : permet la destruction des caillots ou la limitation de leur extension [5].

1.1. Définition de la coagulation

La coagulation est la succession de réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation du réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixées sur la brèche vasculaire [6].

1.2. Les protéines de la coagulation

Les protéines de la coagulation se répartissent en deux groupes fonctionnels : les facteurs de la coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation [7].

1.2.1. Les facteurs de la coagulation

Ils sont au nombre de 12, ce sont des protéines plasmatiques, qui ont chacune un nom usuel, mais sont pour la majorité d'entre elles désignées par des chiffres romains (selon la nomenclature internationale) ex : « prothrombine= facteur II » [8]. Après activation les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a », exemple : facteur Xa (F Xa) désigne le facteur X activé [7].

Les facteurs de coagulation peuvent être regroupés en différentes catégories selon leur structure et leur fonction [7], on a :

- Les pro-enzymes ou zymogènes de serine protéase :

Les facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) d'une part et les facteurs de contacts (XI, XII),prékalicréine d' autre part ,ils circulent dans le plasma sous forme de précurseurs enzymatiques inactifs [9] . Ils possèdent un site actif protéolytique au niveau de la région C terminale qui est masqué tant que la molécule n'est pas activée, ce domaine catalytique est caractérisé par une séquence précise d'acides aminés comportant un résidu serine, d'où leur nom de serine protéase. L'activation consiste en une hydrolyse partielle de la molécule démasquant le site serine-protéase [7].

- Les Cofacteurs :

Les facteurs (V, VIII) et le kinénogène de haut poids moléculaire, sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat, d'où leurs noms « cofacteurs » [7] .Les facteurs V et VIII sont activés par la thrombine qui réalise une hydrolyse partielle des molécules, les facteurs Va et VIIIa sont donc des potentialisateurs des réactions enzymatiques [10].

- Le Substrat :

Le fibrinogène (facteurs I), c'est le substrat final de la coagulation, hydrolysé par la thrombine qui le transforme en chaînes insolubles de fibrine [11,12].

- Zymogène d'une transglutaminase :

Le facteur XIII est la zymogène d'une transglutaminase activé par la thrombine .Le facteur XIII stabilise le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine [13].

1.2.2. Le facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine transmembranaire qui forme un complexe avec certains phospholipides des membranes cellulaire, ce n'est ni pro-enzyme ni enzyme.

Il se retrouve à l'intérieur ou à la surface de nombreuses cellules saines, notamment les fibroblastes et les cellules endothéliales. Le FT est indispensable à l'action du facteur VII sur le facteur X, le complexe F VIIa – FT – Ca²⁺ est capable d'activer le FIX ce qui laisse supposer une prédominance de la voie exogène sur la voie endogène dans l'induction de la coagulation [14,15].

1.2.3. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui appartiennent à différentes familles :

- Les serpins :

Les serpins qui contrôlent la coagulation sont : « l'antithrombine et le cofacteur II de l'héparine (HCII) ». L'antithrombine inhibe les facteurs XIa, IXa, Xa et la thrombine en formant un complexe équimoléculaire inactif [7,16].

- TFPI (tissue factor pathway inhibitor) :

Le TFPI est synthétisé par l'endothélium et l'hépatocyte, il est surtout associé à la membrane endothéliale. Il se lie au facteur Xa et bloque le complexe F VIIa-TF en formant un complexe Xa-TFPI-VIIa-TF, le facteur tissulaire (TF) perd alors sa capacité d'initier la coagulation [17,18].

- Protéine C, Protéine S et la Thrombomoduline (TM) :

La thrombomoduline fixe la thrombine lui faisant perdre ses propriétés pro-coagulantes et gagner la capacité d'activer la protéine C, une fois activée la protéine C inactive par protéolyse les facteurs VIIIa et Va en présence d'un cofacteur de la protéine C activé appelé protéine S [19-21].

Tableau 1 : Principales caractéristiques des protéines de la coagulation [22]

ND : non déterminé

*synthèse vitamine K dépendantes

**à la différence des autres protéines de ce tableau le facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire

Facteurs	Fonction	Demi-vie plasmatique (h)	Masse moléculaire (KDa)
Facteurs de la coagulation			
-I(fibrinogène)	Substrat	120	340
-II(prothrombine)*	Zymogène	80	72
-V(pro accélérine)	Cofacteur	24	330
-VII(proconvertine)*	Zymogène	6	50
-VIII(antihémophilique A)	Cofacteur	12	330
-IX(anti hémophilique B)*	Zymogène	48	59
-X (Stuart)*	Zymogène	24	57
-XI(Rosenthal)	Zymogène	60	160
-XII(f .hageman)			
-XIII(f. stabilisant de la fibrine)	Zymogène	60	80
-Prékalicréine	Zymogène	240	320
-Kininogène de haut poids moléculaire	Zymogène	35	85
-Facteur tissulaire**	Cofacteur	150	100
		-	47
Inhibiteurs de la coagulation			
-Antithrombine	Serpine	60	65
-Protéine C*	Zymogène	6	62
-Protéine S *	Cofacteur	ND	70
-HC II (cofacteur II de l'héparine)	Serpine	60	65
-TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	Inhibiteur	ND	42

1.3. Synthèse des protéines de la coagulation

Toutes les protéines de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être secrétées dans la circulation à l'exception du TFPI qui est produit par l'endothélium vasculaire. Le foie joue donc un rôle clé dans le maintien d'une hémostase normale, toutefois certaines protéines de la coagulation ne sont pas exclusivement produites par le foie mais aussi par d'autres organes c'est le cas du facteur VIII (anti-hémophilique A) produit également par la rate, et la protéine S produite par l'endothélium vasculaire [23].

1.4. Rôle de la vitamine K dans la synthèse des protéines vitamine K dépendantes

Les facteurs II, VII, IX, X, et les protéines C et S subissent des modifications post-traductionnelles vitamine K dépendantes indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle [24].

La vitamine K est une vitamine essentielle apportée par l'alimentation (vit K1) « choux, épinard , foie » ,elle est également synthétisée par la flore microbienne intestinale (vit K2) Après absorption intestinale, elle gagne l'hépatocyte ou elle subit un cycle d'oxydo- réduction la forme réduite (naphthohydroquinone) sert de cofacteur à une carboxylase , cette dernière permet la carboxylation de 10 à 12 résidus glutamiques de la partie N terminale des facteurs vitamine K dépendants en acide gamma carboxyglutamique . Cette carboxylation est indispensable pour la fixation des facteurs vit K dépendants par l'intermédiaire de ponts calcium sur les surfaces phospholipidiques chargées négativement, les phosphatidyl serines (F3P) en particulier .En l'absence de vit K l'hépatocyte libère des facteurs biologiquement peu actifs appelés PIVKA [25-27].

1.5. Les différentes étapes de la coagulation

1.5.1. Initiation de la coagulation par le facteur tissulaire (FT)

Lors d'une lésion vasculaire, le FT présent dans l'adventice fixe à la fois le FVII et les traces de FVIIa du sang circulant. Le complexe binaire **FT/VIIa** active ensuite simultanément les facteurs IX et X fixés sur les surfaces membranaires, initiant ainsi la voie exogène de la coagulation [28,29].

1.5.2 Formation de la thrombine et amplification du processus

Les FIXa et Xa activent leurs substrats respectifs (FX et FII) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées. La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation :

- Elle stimule les plaquettes qui passent à proximité, provoquant le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes, et l'accroissement du thrombus plaquettaire avec une exposition plus grande de phospholipides membranaires, c'est-à-dire de surfaces catalytiques;
- Elle active les cofacteurs VIII et V, leur permettant de remplir leur fonction : le FVIIIa accélère l'activation du FX par le FIXa; le FVa accélère l'activation du FII par le FXa;
- Elle active le FXI , renforçant les réactions qui mènent à sa propre production;

- La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires. Elle participe ainsi aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation.

Le FXI n'est pas seulement activé de façon rétroactive par la thrombine mais peut l'être par le contact de protéines plasmatiques (FXII, prékallikréine ou PK, kininogène de haut poids moléculaire ou KHPM) avec le sous-endothélium. Le rôle de cette voie d'activation de la coagulation (appelée voie endogène) est mineur, et les déficits même sévères en F. XII, PK ou KHPM n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique [30-33].

1.5.3. Formation du caillot de fibrine

La dernière étape repose sur la transformation du fibrinogène soluble par l'hydrolyse de ces différentes chaînes polypeptidiques en monomères de fibrine, qui s'associent les uns aux autres grâce à des liaisons hydrogène de faible affinité pour former un caillot de fibrine, qui est initialement instable. L'activation par la thrombine du FXIII, générant du FXIIIa, permet la consolidation du caillot. Le FXIIIa met en effet en place des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, le réseau de fibrine ainsi formé est très solide et stable, emprisonnant des globules rouges, d'où l'aspect final d'un thrombus rouge [34-36].

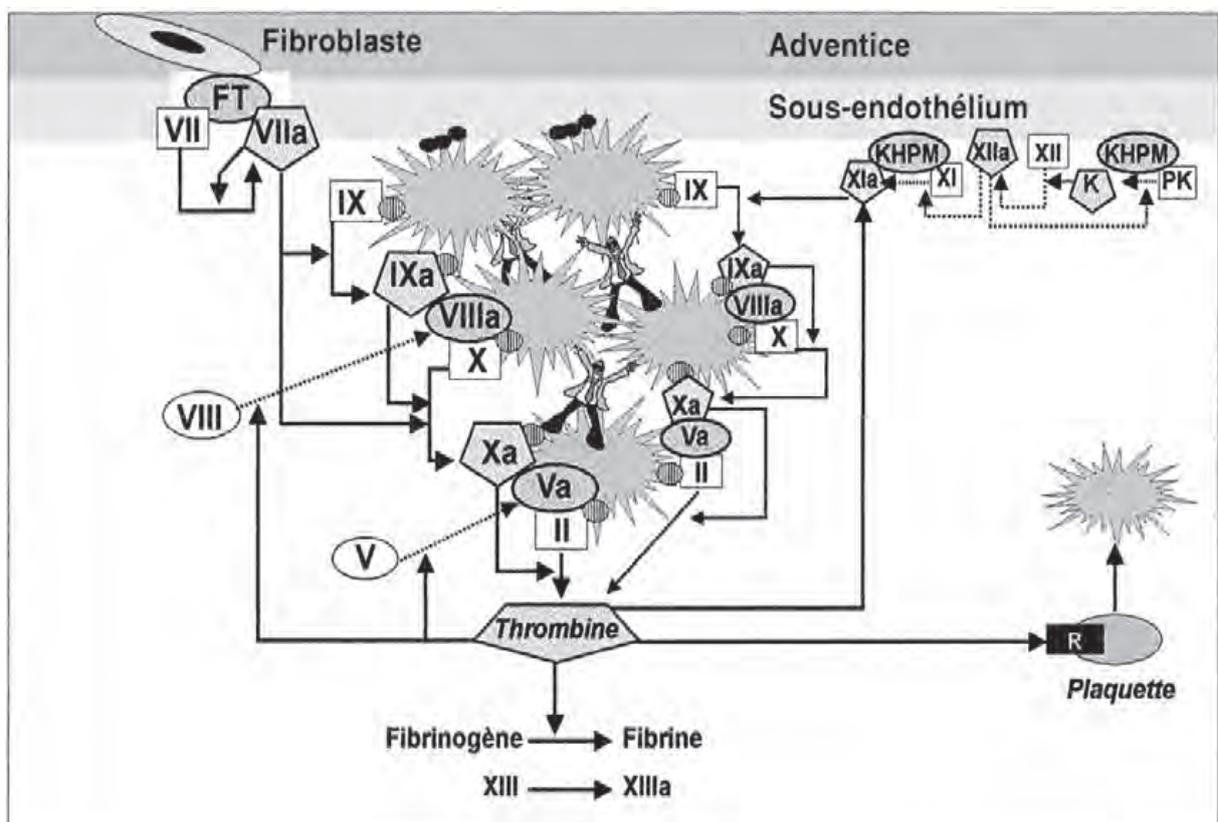


Figure 1 : Cascade de la coagulation [26]

2. Maladie thromboembolique

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie multifactorielle, qui associe dans la moitié des cas des facteurs favorisants. Elle regroupe deux entités : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire [37].

2.1. Thrombose veineuse

2.1.1. Définition

Il s'agit d'une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal dont la localisation est possible dans tout l'arbre veineux avec prédominance aux membres inférieurs. Dans un territoire donné, la localisation peut être soit une thrombose veineuse profonde (TVP), soit une thrombose veineuse superficielle (TVS) [38].

2.1.2. Physiopathologie

La thrombose veineuse est une pathologie multifactorielle, dès XIX siècle RUDOLPH VIRCHOW avait déjà décrit dans sa triade les mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses [39]:

- la stase veineuse ;
- la lésion de paroi vasculaire ;
- l'altération de la coagulation.

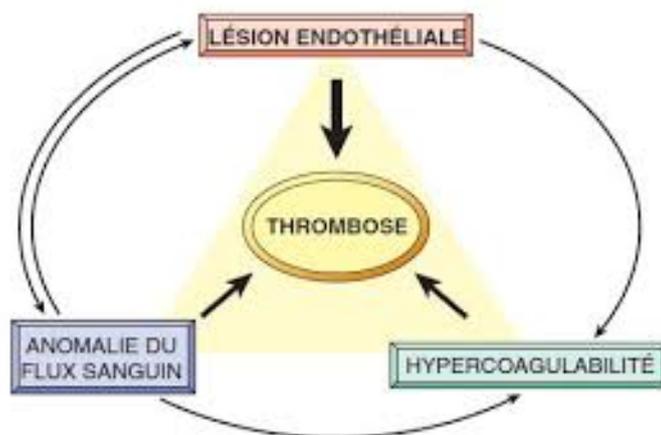


Figure 2 : Triade de virchow [40]

Ces trois mécanismes décrits sont souvent très intriqués, et la présence de l'un de ces facteurs est une cause suffisante mais pas forcément nécessaire à l'apparition d'une thrombose veineuse [41].

Le thrombus veineux est constitué essentiellement par des globules rouges et de la fibrine la fraction plaquettaire se localise au niveau de la tête du thrombus[14].

Le thrombus veineux débute préférentiellement au niveau des valvules des veines de la jambe et de la cuisse, il peut provoquer une occlusion totale ou partielle de la lumière veineuse obstruant ainsi la circulation du sang [14].

2.1.3. Facteurs de risque d'une thrombose veineuse:

Tableau 2 : facteurs de risque d' une thrombose veineuse [42,43]

AT : antithrombine

FVL : facteur V Leiden

PC : protéine C

PS : protéine S

TIH : thrombopénie induite par l'héparine

Facteurs acquis	Facteurs constitutionnels	Facteurs mixtes ou non établis
Âge	Déficit en AT	Hyperhomocystéinémie
Antécédent de thrombose	Déficit en PC	↑ du FVII
Cancer	Déficit en PS	↑ du FIX
Immobilisation prolongée > 72 h	FVL	↑ du FXI
Immobilisation plâtrée	Mutation du FII	↑ du TAFI
Acte chirurgical		Dysfibrinogénémie
Traumatisme majeur : polytraumatisé, fractures multiples, lésion moelle épinière par exemple		
Traitements hormonaux : contraception, traitement substitutif de la ménopause		
Grossesse et post-partum		
SAPL (syndrome des anti phospholipides)		
Syndrome myéloprolifératif		
Cathéter central		
Insuffisance cardiaque congestive		
Obésité		
Varices		
TIH		

2.2. Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire est la principale complication de la thrombose veineuse profonde car elle met en jeu le pronostic vital à court terme, elle correspond à l'obstruction d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire par un thrombus, ce thrombus provient le plus souvent de la migration de caillot à partir d'une thrombose veineuse profonde (thrombose des veines fémorales ou pelviennes dans 62% des cas) [44-46].

3. Traitement anticoagulant

Les traitements antithrombotiques sont des médicaments qui ont pour but de prévenir la formation d'une thrombose ou la détruire lorsqu'elle est constituée. Il existe plusieurs classes de médicaments qui interfèrent avec les différentes étapes de la physiologie de l'hémostase[47]:

- Les inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire qui agissent au niveau de l'hémostase primaire et empêchent l'activation et l'agrégation plaquettaire [48] ;
- Les anticoagulants agissent au niveau de la coagulation en particulier au niveau de la thrombine et du facteur Xa. Ce sont des médicaments anti-thrombotiques indispensables pour la prévention et le traitement des pathologies thromboemboliques. Ils ont un rapport bénéfice/risque bien établi et sont utilisés depuis plus de 60 ans dans de nombreuses situations cliniques. Ils concernent une population de plus en plus large, souvent âgée et fragile. Les héparines et les antivitamines K représentent les deux grandes classes d'anticoagulants [49,50] ;
- Les thrombolytiques ou fibrinolytiques agissent au niveau de la fibrine formé suite à la coagulation [51].

3.1. Les anticoagulants oraux

3.1.1. Antivitamines K (AVK)

Les AVK font partie des médicaments antithrombotiques les plus utilisés. ils sont administrés per os, et s'opposent au processus de gammacarboxylation de quatre facteurs de la coagulation, les rendant inactifs [52].

Les caractéristiques et les indications des AVK seront détaillées dans le chapitre II.

3.1.2. Anticoagulants oraux directs(AOD) ou nouveaux anticoagulants oraux(NACO)**3.1.2.1. Inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa)**

Les anti-IIa sont des petites molécules à action directe sur le site actif de la thrombine (FIIa) qui se fixent aussi bien sur la thrombine libre que sur la thrombine liée au caillot.

Le médicament représentant de cette famille est le dabigatran etexilate (Pradaxa®). C'est une pro-drogue qui est métabolisée en drogue. Il est éliminé à 80 % par le rein et est donc contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère [53,54].

3.1.2.2. Inhibiteurs directs du facteur Xa (anti Xa)

Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) sont également des petites molécules qui vont inhiber directement le site actif de l'enzyme ; ils sont actifs en per os. 33 % du rivaroxaban et 27 % de l'apixaban sont éliminés par le rein sous forme inchangée. Ils sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère [53-55].

3.2. Les anticoagulants injectables**3.2.1. Héparines**

Les héparines sont des anticoagulants naturels d'origine biologique et les véritables clés de voûte de l'arsenal antithrombotique [56]. Elles représentent le médicament de choix pour prévenir et traiter la maladie thromboembolique veineuse. L'héparine est également utilisée dans les pathologies artérielles [57].

Schématiquement, il existe deux types d'héparine utilisés en clinique : l'héparine non fractionnée ou l'héparine standard (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Cette dernière classe thérapeutique a permis des modes de prescription différents permettant une amélioration du suivi et une diminution des effets secondaires [58].

Les complications hémorragiques graves restent un accident sérieux, mais leur fréquence a diminué en définissant des zones d'anticoagulation plus faibles et par l'usage des HBPM[59]. La thrombopénie liée à l'héparine est potentiellement une complication gravissime que les HBPM n'ont pas éliminée [60].

L'héparine se lie à un domaine spécifique de l'antithrombine III, modifie sa structure et accélère de 1000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de coagulation. Elle catalyse l'inhibition du facteur IIa et du facteur Xa médiée par l'antithrombine (AT) [61].

3.2.1.1. Héparines standards non fractionnées (HNF)

Les HNF combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. L'héparine sodique (Héparine Choay® et Héparine sodique Panpharma®) s'administre par voie intraveineuse. L'héparine calcique (Calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée [62,63].

3.2.1.2. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Les HBPM ont une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules. Quatre molécules sont commercialisées sous la forme de 5 produits différents : Enoxaparine Sodique LOVENOX®, Daltéparine sodique FRAGMINE®, Tinzaparine sodique INNOHEP®, Nadroparine calcique FRAXIPARINE® FRAXODI® [64,65].

3.2.2. Fondaparinux

Le fondaparinux (Arixtra®) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa. C'est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine [66,67].

1. Historique

La découverte des antivitamines K relève d'une réflexion entreprise par des vétérinaires des régions d'élevage extensif de l'ouest canadien et américain dans les années 1920 [68], face à de nombreuses hémorragies qui ont été observées parmi un troupeau de bétails qui avait consommé du trèfle doux avarié « *Métilotus alba* » [69].

En 1939 PAUL KARL LINK, biochimiste américain identifie la structure de l'agent hémorragique le 3,3-diméthylène (4 hydroxycoumarine) ou dicoumarol, il mettra également en évidence l'inhibition de l'action du dicoumarol par la vitamine K [70].

La warfarine premier AVK de synthèse est produite à partir du dicoumarol, en 1946 par P.K. LINK, mais d'abord utilisé comme raticide [71], il la dénomma warfarine puisque ses recherches étaient soutenues par WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION et (arine) par référence à la coumarine [70].

En 1954 la warfarine est enregistrée auprès de la FDA pour une utilisation clinique chez l'homme, elle est administrée avec succès pour son efficacité supérieure au dicoumarol au président américain DWIGHT EISENHOWER en 1955 à la suite de sa crise cardiaque [71].

2. Définition et classification

Les AVK sont des anticoagulants actifs par voie orale, très largement prescrits dans la prévention et le traitement des affections thromboemboliques veineuses et artérielles, souvent pour de longues périodes.

Il existe plusieurs catégories d'AVK qui diffèrent par leur nature chimique. On distingue deux familles, celle des dérivés coumariniques comprenant la warfarine (Coumadine®) et l'acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®), et celle des dérivés de l'indanedione avec la fluindione (Préviscan®). Le délai et la durée d'action de ces molécules sont fonction de la rapidité de leur absorption, de leur degré de liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour le récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme. Il existe des anticoagulants à demi-vie courte et des anticoagulants à demi-vie longue [72-74].

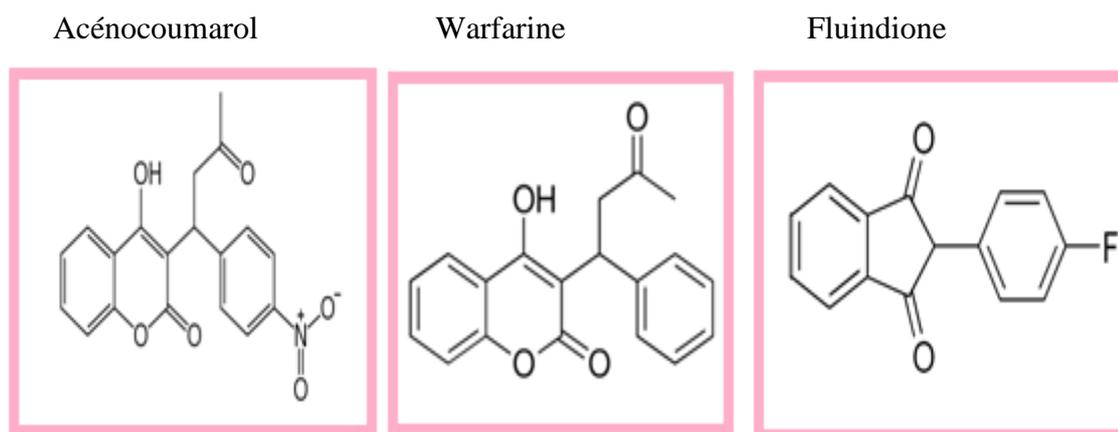


Figure 3 : Structure de l'Acénocoumarol, la Warfarine et la Fluindione [75]

Tableau 3:Les AVK les plus couramment utilisés[75]

DCI	Nom commercial	demi-vie (h)	dose par comprimé (mg)	Posologie moyenne pour un adulte (mg/j)	temps de retour à la normale de la coagulation après arrêt du traitement (j)
t 1/2 courte					
Acénocoumarol	Sintrom®	8-9	4 mg	2-10	2-3
	Minisintrom®		1 mg		
t 1/2 longue					
Warfarine	Coumadine®	35-45	2 mg 5 mg	2-15	4
Fluindione	Préviscan	30	20 mg	5-40	3-4

La majorité des études cliniques disponibles sur la classe des AVK ont été effectuées avec la Warfarine [76]. En Algérie, le Sintrom® (Acénocoumarol) est le principal représentant de cette classe pharmacologique, il est prescrit chez la quasi-totalité des patients nécessitant une anti coagulation à long terme, et il sera ainsi le point central de notre étude.

3. Propriétés pharmacologiques

3.1. Propriétés Pharmacocinétiques

L'absorption des AVK par le tractus digestif est presque intégrale. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale. Plus de 97 % de la quantité absorbée circulent dans le plasma liée à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Seule la forme libre est active, et va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK. Lorsque le niveau plasmatique de l'albumine est abaissé (patient âgé ou dénutri), la quantité d'AVK nécessaire à l'équilibre thérapeutique est moindre. De même, tout médicament déplaçant cette liaison à l'albumine a un effet potentialisateur. L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison au niveau des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion au niveau rénal et hépatique [73,77].

3.2 Propriétés Pharmacodynamique

Les AVK interviennent au niveau de l'hépatocyte dans le mécanisme de réduction de la vitamine K, la forme réduite de la vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase qui convertit l'acide glutamique en acide gamma carboxyglutamique [78].

La gamma carboxylation transforme les précurseurs des facteurs vitamine k dépendant (facteur ,II ,VII,IX ,X respectivement prothrombine , proconvertine ,antihémophilique B , Stuart ou PPBS) inactifs en facteur biologiquement actifs , les rendant ainsi capables de se fixer en présence de calcium ionisé sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation [79].

En l'absence de cette gamma carboxylation ces précurseurs vont être sécrétés, par les hépatocytes sans aucun rôle pro coagulant dans la circulation sanguine ce sont : les PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K) [80].

Les AVK inhibent également la synthèse des protéines C et S inhibiteurs physiologiques de la coagulation [81].

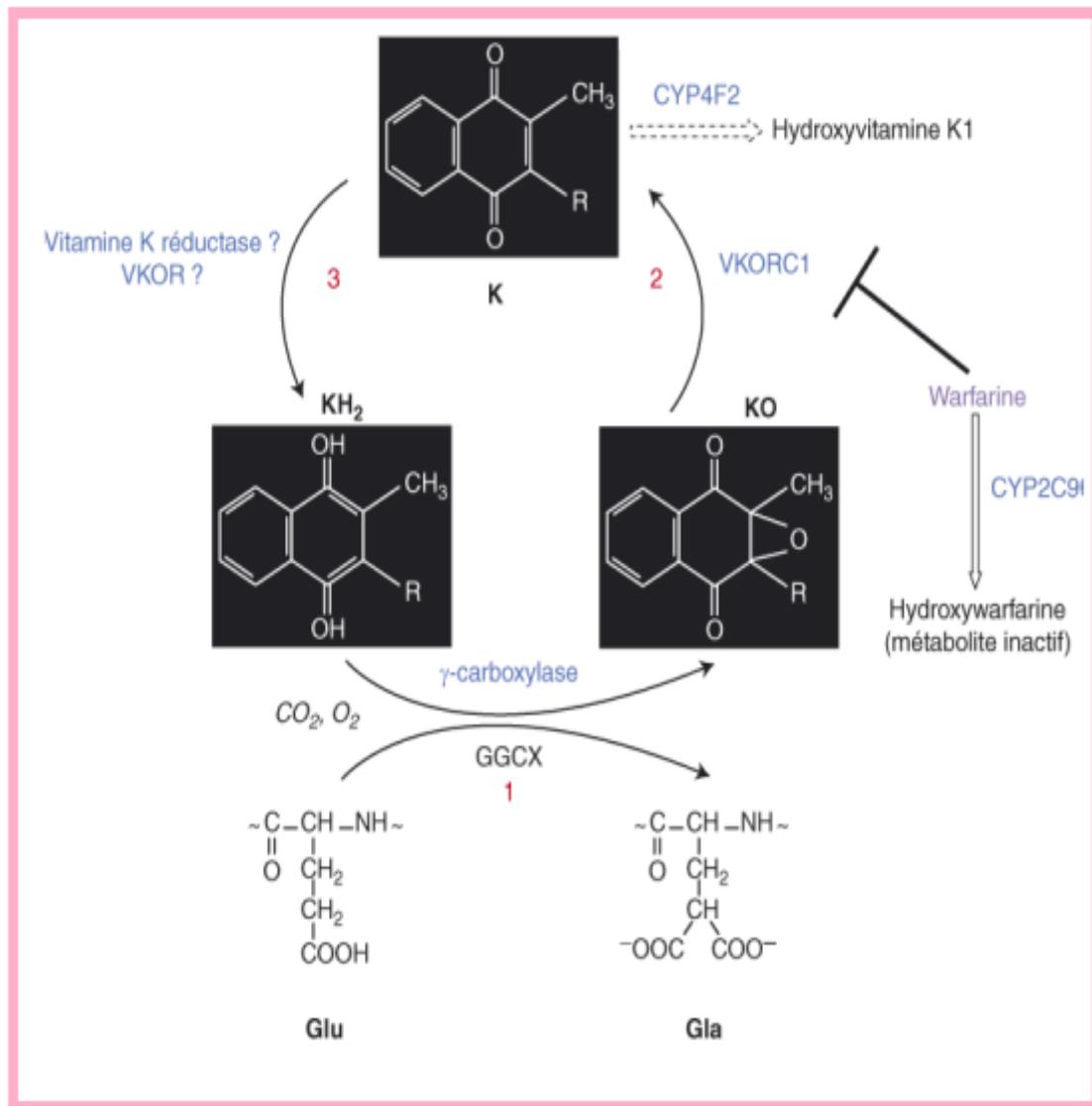


Figure 4 : Mécanisme d'action des antivitamines K [82]

4. Indications des anti-vitamines K

Le caractère retardé de l'effet anticoagulant des antivitamines K par la voie orale explique que ce sont des médicaments utilisés dans la prévention au long cours des thromboses ou pour la consolidation de l'effet curatif immédiat de l'héparine [83].

Le tableau suivant liste les indications des AVK avec le niveau d'INR requis

Tableau 4 : Les indications des AVK avec l'INR cible et la durée de traitement correspondants [83]

INDICATIONS	Recommandations INR – Durée du traitement
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans la Fibrillation auriculaire (FA)	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire
- Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombusintra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.	Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie
Prothèses valvulaires <ul style="list-style-type: none"> • Prothèses mécaniques en position mitrale • Prothèses mécaniques en position aortique - avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1 ^{re} génération. <ul style="list-style-type: none"> - Sans autre facteur de risque ou de 2^{me} génération <ul style="list-style-type: none"> • Prothèses mécaniques en position triscuspide • Prothèses biologiques 	Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie Cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à vie Cible 2.5 INR 2 à 3 ; à 3 mois
Infarctus du myocarde : <ul style="list-style-type: none"> - Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... - Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine 	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 1 – 3 mois Cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie
Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine. *Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*
Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche	Cible 2.5 ; INR 2 à 3 Durée en fonction du risque Thromboembolique
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf J8 pour éliminer une hypersensibilité

5. Contre indications des AVK

5.1. Les contre-indications absolues

- Hypersensibilité connue au médicament, à ses dérivés ou à l'un de ses excipients ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Associations à certains médicaments [acide acétylsalicylique $\geq 3\text{g/j}$, miconazole (voie général ou gel buccal), millepertuis (plante utilisée en phytothérapie), phénylbutazone par voie générale] ;
- La fluindione est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé ;
- La grossesse est une période à risque car les AVK traversent la barrière placentaire. Ils sont tératogènes et peuvent causer une hémorragie fœtale. L'utilisation des AVK est formellement proscrite chez la femme enceinte entre la 6^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée ;
- L'insuffisance rénale aiguë [72, 84,85].

5.2. Les contre-indications relatives

En cas de risque hémorragique, la décision de débiter ou de continuer le traitement par AVK, doit être prise en fonction du rapport bénéfice/ risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risque sont:

- Une lésion organique susceptible de saigner ;
- Une intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale ;
- Un ulcère gastroduodéal récent ou en évolution ;
- Varices œsophagiennes ;
- Hypertension artérielle maligne ;
- Accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique d'une étendue supérieure ou égale à 50% du territoire de l'artère cérébrale moyenne ;
- Dans l'insuffisance rénale chronique sévère avec clairance de créatinine inférieure à 20 ml/min, l'utilisation des AVK est déconseillé en raison des troubles préexistants de l'hémostase. S'il n'y a pas d'autres alternatives, après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice /risque, les AVK sont utilisés dans une posologie initiale réduite de moitié et en surveillant plus fréquemment l'INR.

Il existe des contre-indications liées à l'indiscipline du patient, qui n'accepte pas la surveillance biologique du traitement ou qui n'en comprend pas les dangers potentiels [72, 84,85].

6. Surveillance biologique des AVK

La surveillance de l'activité anticoagulante des AVK est indispensable du fait de leur faible marge thérapeutique et de la grande variabilité interindividuelle de la posologie.

Elle s'effectue via un test biologique sensible au déficit de trois des quatre facteurs vitamines-k dépendants (facteur II, VII, X) : c'est le temps de quick en seconde ou taux de prothrombine (TP) en % [86,87].

Le temps de quick est le temps de coagulation à 37°C d'un plasma sanguin citraté, en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides) et du calcium ionisé Ca^{2+} [88].

Pour un sujet normal le TQ se situe autour de 11 à 13 seconde.

Afin de déterminer le taux de prothrombine (TP), on reporte le temps de quick (TQ) du patient sur une droite de conversion : la droite de Thivolle, la droite est établie par le laboratoire d'analyses en testant avec le même lot de réactif une succession de dilutions de plasma sanguin témoin.

Le TP d'un sujet normal varie de 70% à 100%.

Par souci de standardisation de l'interprétation des résultats issus de méthodes et réactifs différents, le résultat du temps de quick est exprimé en INR (international normalized ratio).

L'INR est le rapport entre le temps de quick du patient par le temps de quick du témoin pondéré par l'indice de sensibilité internationale du réactif, c'est-à-dire de la thromboplastine standard définie par l'organisation mondiale de la santé en 1983 afin de rendre les TQ comparable [89].

$$\text{INR} = [\text{TQ patient} / \text{TQ témoin}]^{\text{ISI}}$$

TQ patient : temps de quick mesuré pour le patient

TQ témoin : temps de quick du témoin

ISI : indice de sensibilité internationale du réactif

Figure 5: Formule de calcul de l'INR [90]

L'INR d'un sujet normal est voisin de 1

L'INR est le seul test biologique permettant de déterminer la dose efficace du médicament qui maintient le patient en zone thérapeutique et limite les risques inhérents au traitement.

La zone thérapeutique se situe pour la plupart des indications entre (2-3) avec un INR cible de 2,5 sauf chez les patient porteurs de prothèses mécaniques ou l'INR est plus élevé.

Parallèlement au contrôle de l'INR effectué en laboratoire d'analyses médicales à partir d'un prélèvement veineux, un autre mode de test s'est développé dans certains pays fondé sur l'utilisation des dispositifs d'auto mesure de l'INR, réalisant le contrôle à partir d'un prélèvement capillaire (ETATS-UNIS, CANADA, BELGIQUE) [91].



Figure 6:Dispositif d'automesure de l'INR[91]

7. Facteurs influençant une même dose d'AVK

La diminution de l'activité biologique des facteurs vitamine K dépendants résulte d'un équilibre entre la vitamine K et l'AVK au niveau de l'hépatocyte. Pour une même dose d'AVK, tout facteur susceptible de modifier le cycle normal de la vitamine K et d'en diminuer la quantité absorbée devient un facteur de surdosage.

Inversement, une alimentation riche en légumes verts, source importante de vitamine K, peut entraîner une résistance au traitement.

Un grand nombre de médicaments interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets [73].

7.1 L'âge

La dose d'AVK nécessaire chez le sujet de plus de 60 ans décroît avec l'âge, probablement en raison de la diminution du catabolisme des AVK. La stabilité du traitement peut être perturbée par les pathologies intercurrentes et le grand nombre de médicaments souvent associés [92].

7.2 L'alimentation

L'effet anticoagulant des AVK varie avec la quantité de vitamine K ingérée quotidiennement. Certains aliments particulièrement riches en vitamine K (épinards, choux,...) entraînent une diminution de l'effet anticoagulant des AVK, à l'inverse toute

malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire), en diminuant l'absorption de la vitamine K1 exogène, potentialise l'action des AVK. Donc il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps de manière à assurer un juste équilibre avec l'action de l'AVK [73]. Voir annexe n° I.

7.3 Facteurs génétiques

Certains sujets présentent un polymorphisme au niveau du cytochrome P450CYP2C9 métabolisant la warfarine, qui les rend hypersensibles à cette molécule en raison d'une réduction de son catabolisme.

Inversement, il a été observé de rares cas de résistance héréditaire aux AVK. La résistance vraie génétique aux AVK reste exceptionnelle. Elle est liée, le plus souvent, à des mutations des enzymes hépatiques du cycle métabolique de la vitamine K. Il faut donc vérifier, parfois de façon très stricte, que l'adhérence au traitement est bonne, qu'il n'y a pas eu de changement alimentaire, qu'une cause de malabsorption intestinale n'est pas présente, qu'une nouvelle thérapeutique n'a pas été introduite et vérifier les résultats du laboratoire.

Le dosage des AVK et de la décarboxyprothrombine peut aider le prescripteur pour s'assurer de la prise médicamenteuse. Si toutes ces causes ont été éliminées, la dose d'AVK peut être augmentée progressivement sous surveillance régulière de l'INR, en tenant compte de la durée d'action de la molécule. En cas d'échec, un changement de molécule doit être envisagé. La warfarine est l'AVK pour lequel le moins de résistance a été rapporté[87, 92,93].

7.4 Interaction médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active [94].

Tableau 5 : Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K

Interactions potentialisant l'effet anticoagulant	Interactions inhibant l'effet anticoagulant
1. Associations contre-indiquées	
Acide acétylsalicylique (forte dose, voie générale) AINS pyrazolés Miconazole (voie générale et gel buccal)	Millepertuis (inducteur enzymatique)
2. Associations déconseillées	
Acide acétylsalicylique (faible dose, voie générale) AINS (sauf AINS) pyrazolés Chloramphénicol (voie générale) Diflunisal 5-Fluoro-uracile (uniquement avec COUMADINE®)	
3. Associations nécessitant des précautions d'emploi	
Allopurinol Aminogluthétimide Amiodarone Androgènes (voie orale) Antidépresseurs (ISRS) Antifongiques pyrazolés, triazolés et imidazolés Benzbromarone Cimétidine ≥ 800 mg/j Cisapride Glucocorticoïdes Cytotoxique Danazole (uniquement avec COUMADINE®) Disulfirane (uniquement avec COUMADINE®) Fibrates (clofibrate, fénofibrate, gemfibrozil) Héparines à dose curatives ou préventives Hormones thyroïdiennes Inhibiteur de l'HMG Co-A reductase Lopinavir Orlistat Pentoxifylline Propafénone Tamoxifène, torémifène Tibolone Viloxazine Vitamine E (≥ 500 mg/j) Fluoroquinolones, Macrolides, Cyclines Céphalosporines, Sulfamides	Barbiturique Bosentan Carbamazépine (inducteur enz) Cholestyramine Griséofulvine (inducteur enz) Névirapine, efavirenz Phénytoïne (inducteur enz) Rifabutine (inducteur enz) Rifampicine (inducteur enz) Ritonavir Sucralfate
4. Associations à prendre en compte	
Intoxication alcoolique aiguë Fondaparinux, Thrombolytiques	Alcoolisme chronique

8. Effets indésirables des AVK

8.1 Risque hémorragique

Le risque hémorragique constitue la complication la plus fréquente des AVK, liée principalement à leur mode d'action : l'effet anticoagulant, qui induit de fait une augmentation du risque hémorragique, c'est un effet dose dépendant présent tout au long du traitement mais maximal dans les trois premiers mois d'instauration [95].

8.2. Autres effets indésirables

❖ D'autres effets communs à l'ensemble des AVK peuvent survenir :

- Diarrhée ;
- Syndrome des embolies de cholestérol dû à l'émission d'une plaque de cholestérol instable ;
- Nécrose cutanée ou une gangrène par thromboses capillaires, en particulier si le patient présente un déficit en protéine C ou S et plutôt avec forte dose d'AVK en début de traitement.

❖ Des effets secondaires, propres à chaque famille d'AVK, peuvent apparaître :

- avec les dérivés coumariniques, on peut observer des nausées, vomissements, gastralgies, urticaire, alopecie, ulcérations buccales (acénocoumarol) ;
- avec la fluindione, des réactions d'hypersensibilité rares mais pouvant être létales sont décrites (asthénie, éruptions cutanées, fièvre, leucopénie ou aplasie médullaire néphrite tubulo-interstitielle avec anurie, myocardite),. *Dans* ce cas, l'arrêt du traitement est impératif [96].

1. Les facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K

1.1. Facteurs liés au traitement

1.1.1. Intensité du traitement

Quelque soit l'indication, la plupart des études font ressortir l'intensité de coagulation comme facteur de risque hémorragique, soit de façon continue, soit au-delà d'un seuil, variable, mais souvent pour un INR entre 4 et 5 [97].

1.1.2. Stabilité de l'INR

Bien qu'il semble exister un lien entre l'instabilité de l'anticoagulation et les complications hémorragiques, il est difficile de conclure, du fait du manque de précision sur les outils utilisés pour mesurer la stabilité du traitement et du manque d'homogénéité des outils utilisés lorsque ils sont précise [97].

1.1.3. Durée/période du traitement anticoagulant

Bien que la littérature soit très hétérogène, il en ressort que le début du traitement (1er mois à 6 premiers mois selon les études) constitue une phase à risque. La durée de prise semble également être un facteur de risque hémorragique dans le traitement des maladies thromboemboliques veineuses. En revanche, les données disponibles n'apportent pas la preuve de l'implication du type d'AVK dans la survenue de complications hémorragiques [97].

1.2. Facteurs de risque liés au patient

1.2.1. Âge

Les études de niveau de preuve le plus élevé sont en faveur d'une association entre l'âge et le risque hémorragique, en particulier au-delà de 75 ans, et des 65 ans pour les hémorragies intracérébrales [97,98].

1.2.2. Caractéristiques génétiques

La présence de polymorphismes génétiques pourrait augmenter le risque hémorragique chez les patients traités par AVK. Mais le nombre d'études évaluant un lien entre polymorphismes génétiques et risque hémorragique est très limité pour permettre de conclure [97].

1.2.3. Indication du traitement anticoagulant

Il n'existe pas de lien établi entre l'indication de l'AVK et le risque hémorragique [97].

1.2.4. Risques maternel et fœtal pendant la grossesse

La seule indication des AVK chez la femme enceinte est la prophylaxie antithrombotique des patientes porteuses de prothèses valvulaires cardiaques mécaniques.

L'utilisation est proscrite entre 6 et 12 semaines d'aménorrhée du fait du risque tératogène.

Des anomalies cérébrales fœtales ont été décrites après prise d'AVK, quel que soit le terme de la grossesse. Les AVK sont peu recommandés en fin de grossesse du fait du délai de réversibilité de leur action, de leur passage placentaire et du risque d'hémorragie intracrânienne néonatale. L'allaitement est contre-indiqué sous fluindione, à éviter avec l'acénocoumarol ou la warfarine.

En raison de l'hypercoagulabilité liée à la grossesse, la poursuite du traitement anticoagulant est recommandée par la Société européenne de cardiologie chez la femme enceinte souffrant de pathologie valvulaire. Le risque thrombotique maternel étant important sous héparine, c'est la warfarine qui est préférée tout au long de la grossesse surtout si la dose nécessaire pour atteindre l'INR-cible est faible. En effet, le risque de complications fœtales est dose-dépendant. Une surveillance stricte de l'INR s'impose avec, comme cible, la valeur la plus basse possible compatible avec le type et la position de la valve.

Au cours du dernier mois et en raison du risque hémorragique lors de l'accouchement, les AVK sont remplacées par l'héparine [73,97].

1.2.5. Enfants

Chez l'enfant, les valeurs moyennes des protéines vitamine K-dépendantes sont de 20 % plus faibles que celles des adultes dont les niveaux ne sont atteints qu'en fin d'adolescence. Les AVK sont dangereux avant l'âge de 1 mois et déconseillés avant 3 mois du fait d'un déficit partiel en vitamine K, de facteurs de coagulation vitamine K-dépendants peu fonctionnels et du risque hémorragique important en cas d'anticoagulation supplémentaire. En raison d'une extrapolation des doses à partir de celles utilisées chez l'adulte, les INR résultant peuvent être trop élevés et nécessitent un contrôle plus fréquent [86,97].

1.3. Autres facteurs de risque

Les pathologies cérébrovasculaires seraient un facteur de risque d'hémorragie intracrânienne.

Les autres facteurs de risque sont les insuffisances hépatiques ou rénales, les cancers ou les antécédents d'hémorragies gastro-intestinales [97,99].

2. Surdosage en AVK et conséquences

2.1. Surdosage asymptomatique

Il est défini par une valeur d'INR au delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique définie pour l'indication (3 pour la majorité des indications, jusqu'à 4,5 pour certaines indications cardiologiques) ainsi que par l'absence d'hémorragie [100].

2.2 Les accidents hémorragiques

Les manifestations hémorragiques représentent la complication la plus fréquente du traitement. Les accidents hémorragiques dus aux AVK s'observent dans deux circonstances : le traitement peut faire saigner une lésion méconnue, par exemple ulcère gastroduodéal, fibrome utérin, anévrisme cérébral, alors que le traitement est parfaitement équilibré ; mais le plus souvent, l'accident témoigne d'un surdosage.

Toute structure anatomique peut en être le point de départ et/ou le siège : hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire. Il peut s'agir également d'hémorragies non graves par exemple : hématome, épistaxis, gingivorragie.

Le risque hémorragique augmente de façon exponentielle lorsque l'INR est supérieur à 5. Plus l'INR est élevé, plus le risque hémorragique est grand.

La classification des saignements sous AVK manque d'uniformité, la plupart des auteurs s'accordent à classer ces hémorragies en fatales, majeurs, et mineurs. Ces classifications utilisent des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine), voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine). Il semble donc nécessaire de dégager de manière pragmatique les situations permettant de définir la gravité de l'hémorragie sous AVK, qui conditionnera la prise en charge spécifique. donc on peut classer les manifestations hémorragiques liées aux AVK en [101,102].

a- Hémorragies fatales

Objectivées cliniquement, radiologiquement ou par une autopsie

b-Hémorragies graves ou majeures

Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants:

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- instabilité hémodynamique: PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc.
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- nécessité de transfusion de culots globulaires.
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple:
 - hémorragie intracrânienne et intraspinale.
 - hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire.
 - hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde.
 - hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge.
 - hémorragie digestive aiguë.
 - hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave [101,103,104].

c- Hémorragies bénignes :

Toute autre manifestation hémorragique [101].

3. Les protocoles de prise en charge

Lors d'un traitement par AVK, la prise en charge d'un surdosage devra tenir compte de la demi-vie de l'AVK utilisé, de l'indication (en particulier en cas de valve mécanique, pour laquelle une correction totale de l'INR est redoutée) et des caractéristiques propres au malade (âge, risque hémorragique...). Les mesures de correction proposées sont progressives pour ne pas provoquer un risque de thrombose. La conduite à tenir est fonction de l'INR, de la présence d'une hémorragie et de sa gravité[101].

3.1 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

Mode de prise en charge:

Dans le cadre de la prise en charge d'un surdosage asymptomatique, il est recommandé de privilégier une prise en charge ambulatoire, si le contexte médical et social le permet.

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage de l'existence d'un risque hémorragique à court terme, et des signes d'alerte (la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais).

- Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage

Quelque soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau 6 sont recommandées.

Tableau 6: Mesures correctrices en cas de surdosage sous AVK en fonction de l'INR mesuré et l'INR cible

INR Mesuré	Mesures Correctrices	
	INR cible 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 - 3,5 ou 3 -4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine k 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine k 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1 / 2 a 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1 / 2 ampoule buvable forme adulte) 	<ul style="list-style-type: none"> • Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

- A faire dans tous les cas:
 - La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
 - Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supra thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.
 - La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement [101 ,105].

3.2. Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si l'environnement médico-social du patient le permet, ou le type d'hémorragie le permet (épistaxis rapidement contrôlable...).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mêmes mesures de correction de l'INR que celles décrites précédemment sont recommandées.

Dans tous les cas, la prise en charge ultérieure dépend du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie par les moyens usuels peut être considérée comme un critère de gravité, à ce titre l'indication de prise en charge hospitalière pour une antagonisation rapide est nécessaire.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée[101].

3.3. Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave

- Modalités thérapeutiques recommandées:

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.

La nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire, doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues.

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. La restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans le délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé d'arrêter l'AVK et d'administrer en urgence les CCP et la vitamine K (La vitamine K et les CCP sont les moyens médicamenteux les plus appropriés) [101,106,107].

- Concernant les CCP:

* si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible: administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/ml de facteur IX.

* si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée[101,106,107].

- Concernant la vitamine K:
Administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quelque soit l'INR de départ[101,106,107]..
- Contrôles biologiques :
- Réalisation d'un INR 30 minutes après administration de CCP est recommandée
- Si l'INR reste $> 1,5$ une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant les RCP de la spécialité utilisée, est recommandée.
- La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée [101,106,107].

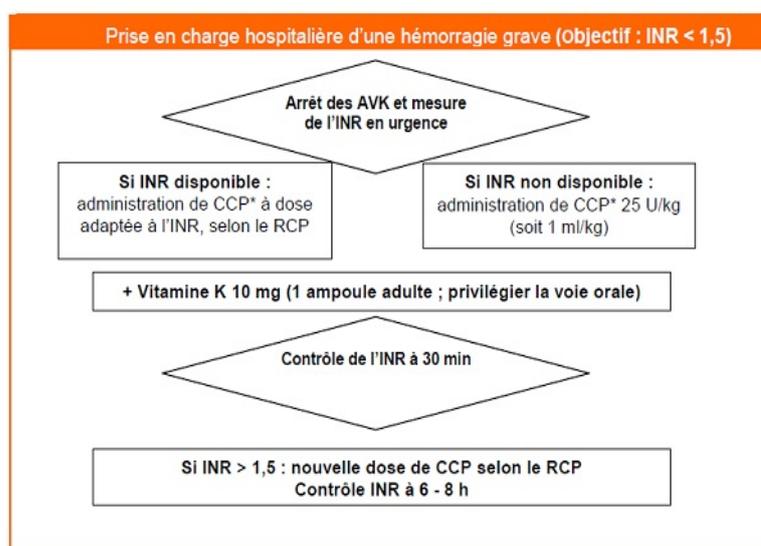


Figure 7: Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave[101]

- l'hémorragie intracrânienne (HIC)
- * Hospitalisation systématiquement pour surveiller au moins 24 h.
- * Scanner cérébral :
 - immédiat en cas de symptômes neurologiques.
 - différé de 4 à 6 h dans les autres cas [101,108].

3.4. Réintroduction des AVK après une hémorragie grave

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par HNF ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulant se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

a. Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne

- Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM):
- l'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours.
- Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable.
- Chez un patient ayant une pathologie thromboembolique Artérielle (ACFA):
- l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé[101,106].
- Chez un patient ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV):
- Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée.
- En cas de pathologie thromboembolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée[101,106].

b. Dans les autres cas d'hémorragies graves

Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thromboembolique, est proposée. La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence [101,106].

3.5. AVK et les interventions chirurgicales

- Actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés, pouvant être réalisés sans interrompre les AVK

Conditions :

- INR compris entre 2 et 3, à contrôler avant le geste
- absence de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

Actes :

- chirurgie cutanée
- chirurgie de la cataracte
- actes de rhumatologie à faible risque hémorragique
- certains actes de chirurgie bucco-dentaire
- certains actes d'endoscopie digestive

- Actes programmés nécessitant l'interruption des AVK (objectif : INR au moment de l'intervention < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie)
- Dans les cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) sans antécédent embolique et maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) à risque modéré il est recommandé d'arrêter l'AVK sans relais préopératoire par héparine.
- Dans les cas des valves mécaniques (tout type), d'ACFA avec antécédent embolique et MTEV à haut risque [thrombose veineuse profonde (TVP) proximale et/ou embolie pulmonaire (EP) < 3 mois, MTEV récidivante idiopathique ($n \geq 2$, au moins un accident sans facteur déclenchant)]. La mise en place d'un filtre cave en préopératoire est discutée au cas par cas]. il est recommandé d'arrêter l'AVK et relais préopératoire par héparine à dose curative.
- Dans tous les cas : Reprise des AVK dans les 24 - 48 h ou, si elle n'est pas possible, héparine à dose curative si le risque hémorragique est contrôlé .L'héparinothérapie à dose curative ne doit pas être reprise avant la 6e heure postopératoire. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris à la 6e heure, dans les situations où elle est indiquée, la prévention postopératoire précoce de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Les héparines en relais des AVK doivent être utilisées à dose curative. Trois options sont possibles :

- héparine non fractionnée (HNF) à la seringue électrique
- HNF sous-cutanée (2 ou 3 injections/j)
- héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sous-cutanée (2 injections/jour).
 - En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé
- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (objectif: INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés [101].



PARTIE PRATIQUE

1. Contexte et description de l'étude

1.1. Contexte de l'étude

Les accidents hémorragiques sont la complication la plus redoutée des traitements par les antivitamines K. Aucune étude ciblant ces évènements n'est disponible en Algérie. Nous voulions à travers notre travail mettre le point sur les circonstances de survenue de ces accidents, tout en montrant leur gravité et les modalités de leur prise en charge dans le cadre des urgences médicales.

1.2. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective réalisée au niveau des Urgences médicales du centre hospitalo-universitaire (CHU) Nedir Mohamed de Tizi-ouzou sur une période de 5 mois (du 1^{er} Décembre 2016 au 30 avril 2017).



Figure 8:CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou

2. Sélection des patients**2.1. Critères d'inclusion**

- Age plus de 18 ans.
- Présentant une hémorragie mineure ou grave liée à un surdosage en AVK.
- admis au service des Urgences médicales de CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou entre le 1^{er} Décembre 2016 et le 30 Avril 2017.

2.2. Critères d'exclusion

- Patients sous AVK présentant des hémorragies dont la cause n'est pas liée à la prise de l'AVK (Varices œsophagiennes, tuberculose, cancer.....).
- Accidents hémorragiques aux AVK chez les patients hospitalisés dans les autres services de CHU de Tizi Ouzou.
- INR au-delà de la marge thérapeutique sans manifestations hémorragiques (Les surdosages asymptomatiques).

Tout patient admis au service des urgences pour un motif évoquant un saignement était listé. Après investigation pour déterminer l'étiologie du saignement et l'incrimination du traitement par AVK, l'inclusion du patient est validée selon les critères précédemment cités.

3. Recueil des données

Pour le recueil des données, on a élaboré une fiche d'exploitation (voir annexe II)

Le recueil des données a comporté deux étapes :

- La première étape est basée sur l'analyse du dossier médical du patient (dossier établi à l'admission du patient au pavillon des urgences).

The figure displays two medical forms from the Centre Hospitalo-Universitaire de Tizi-Ouzou. The left form is a patient information sheet with handwritten details: patient number 895/17, name I. BOUKHEIM, age 72 years, and diagnosis 'Accident au AVK'. The right form is a 'Dossier de Malade' (Patient File) with handwritten patient information, a diagnosis of 'Accident au AVK - thrombotique', and treatment details including hospitalization and medication.

Figure 9: Le dossier médical du patient

- La deuxième étape, consiste à faire un interrogatoire au patient afin de recueillir les données complémentaires ne figurant pas dans le dossier médical.

Globalement les données recueillies concernent :

- **Identité du patient** (Nom, Prénom, Sexe, Age,.....)

- **Caractéristique du traitement AVK pris par le patient**

- La molécule prescrite
- L'indication
- L'INR cible
- La posologie journalière et la durée de traitement

- Suivi des patients et surveillance du traitement

- Praticien de santé assurant le suivi du patient (Généraliste ou cardiologue)
- Fréquence de la surveillance biologique
- Régime alimentaire

- Maladies sous-jacentes (Diabète, HTA, IR, Cancer.....) et traitements associés.**- Notion de surdosage et antécédents d'accidents hémorragiques**

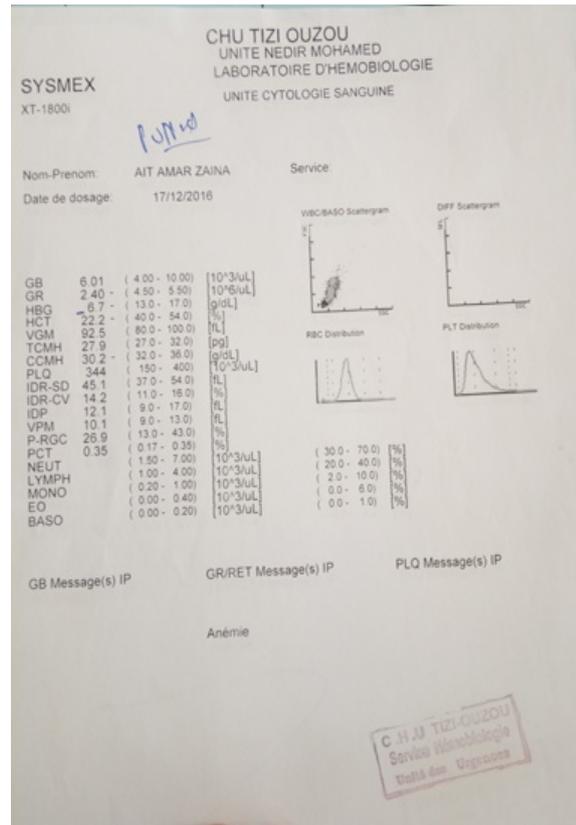
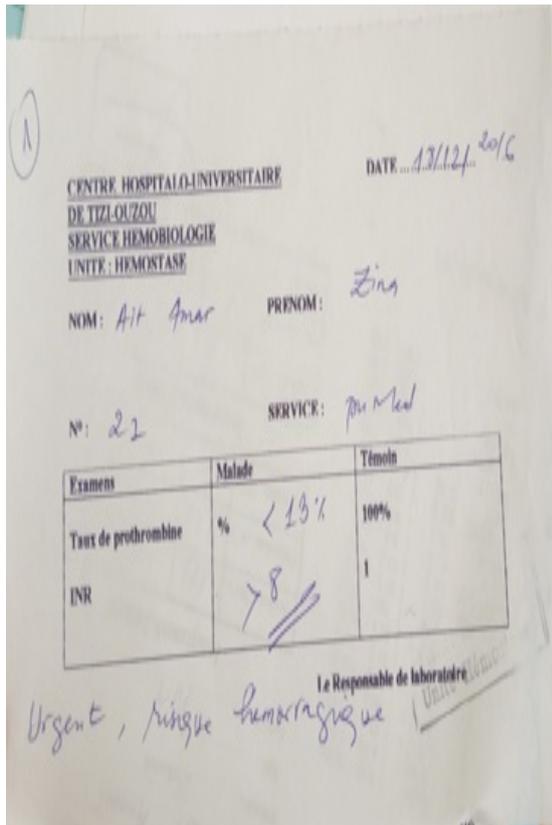
- Antécédents de surdosage en AVK
- Antécédents d'accidents hémorragiques sous AVK
- Antécédents d'hospitalisation pour surdosage en AVK

- Description de l'événement hémorragique

- Nature de l'accident hémorragique
- La date de survenue
- La durée d'hospitalisation

- Données de l'exploration biologique

- INR
- TP
- Hémlogramme : Hémoglobine, Hématocrite.....



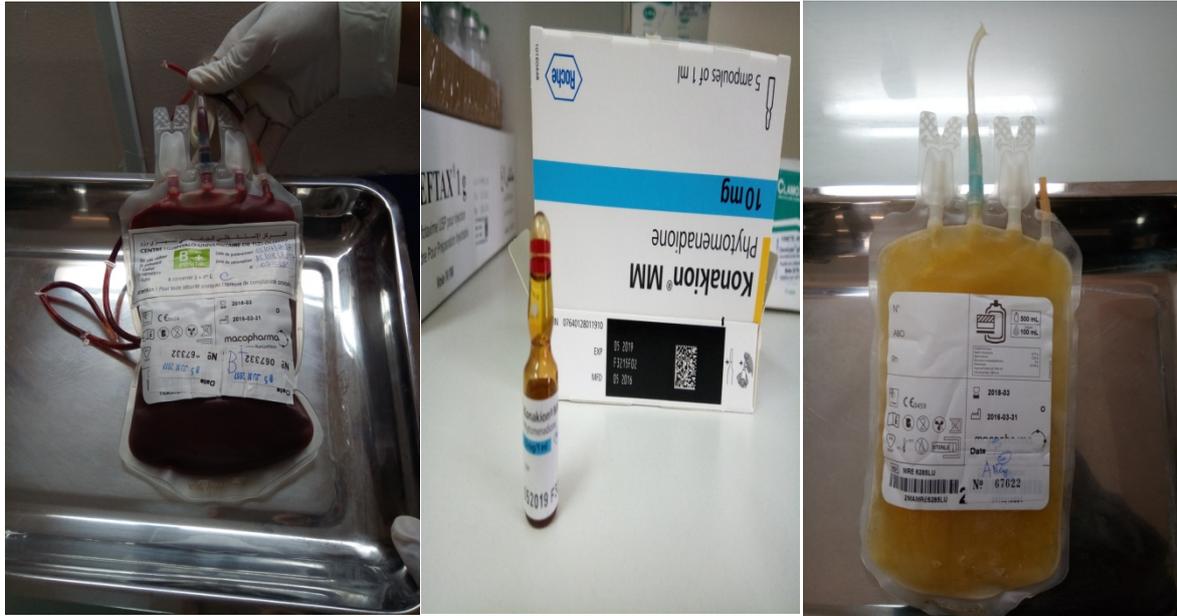
-a- Résultats INR et TP

-b- Résultats NFS

Figure 10: Données de l'exploration biologique à l'admission

- Modalités de prise en charge

- Arrêt de l'AVK
- L'administration de la vitamine K
- La transfusion de CGR et /ou de PFC



a- CGR

b- Ampoule de Vit K

c- PFC

Figure 11: produits utilisés dans la prise en charge

- Devenir des patients

- Évolution favorable
- L'existence des complications
- Décès

4. Evaluation du risque hémorragique

Le risque hémorragique est évalué selon l'indice de Beyth et Landefeld.

L'index de Landefeld est obtenu en additionnant 4 facteurs de risque indépendants. Il permet de prévoir une probabilité de saignement hémorragique majeur en fonction de chaque score et de classer les patients sous AVK en 3 catégories:

- risque faible (score 0)
- risque moyen (score 1- 2)
- risque élevé (score 3 - 4)

5. Outils de l'analyse statistique

La saisie des données, les calculs statistiques ainsi que les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, médiane et les valeurs extrêmes.

Les variables descriptives ont été converties en effectif et décrites par leur pourcentage de la population étudiée.

Cette étude concerne 35 cas d'accidents hémorragiques aux AVK admis aux services des Urgences du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou sur une période de 5 mois (du 1^{er} Décembre 2016 au 30 Avril 2017).

1. Caractéristiques de la population étudiée

1.1. Le sexe

La population étudiée comprenait:

- ❖ 25 femmes
- ❖ 10 hommes

Avec un sexe ratio de 0,4

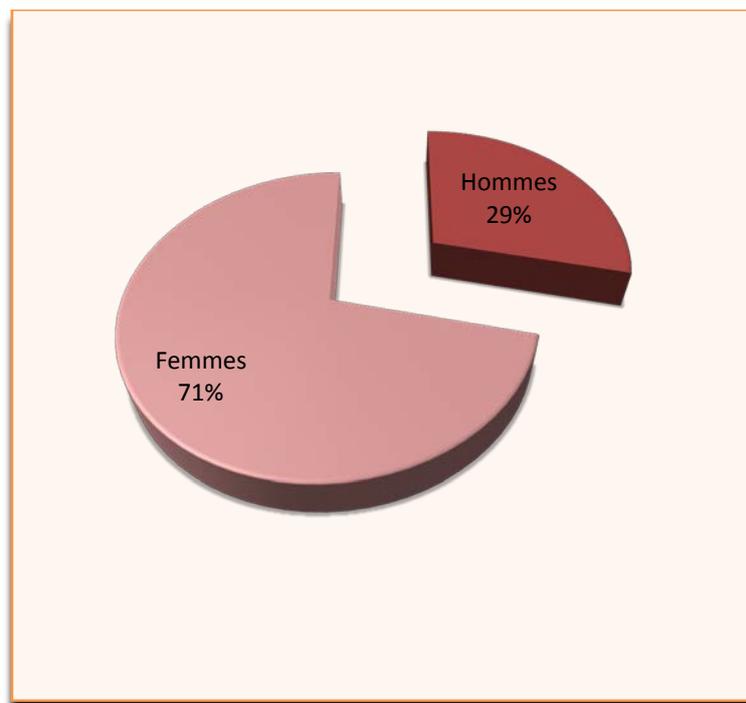


Figure 12: Répartition des patients selon le sexe

Une nette prédominance féminine est retrouvée dans notre série (71,43% femmes et 28,57% hommes).

1.2. L'âge

- ❖ La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de $72,66 \pm 13,39$ ans.
- ❖ La moyenne d'âge chez les femmes est de 72,92 ans.
- ❖ La moyenne d'âge chez les hommes est de 72 ans.
- ❖ La médiane est de 76 ans

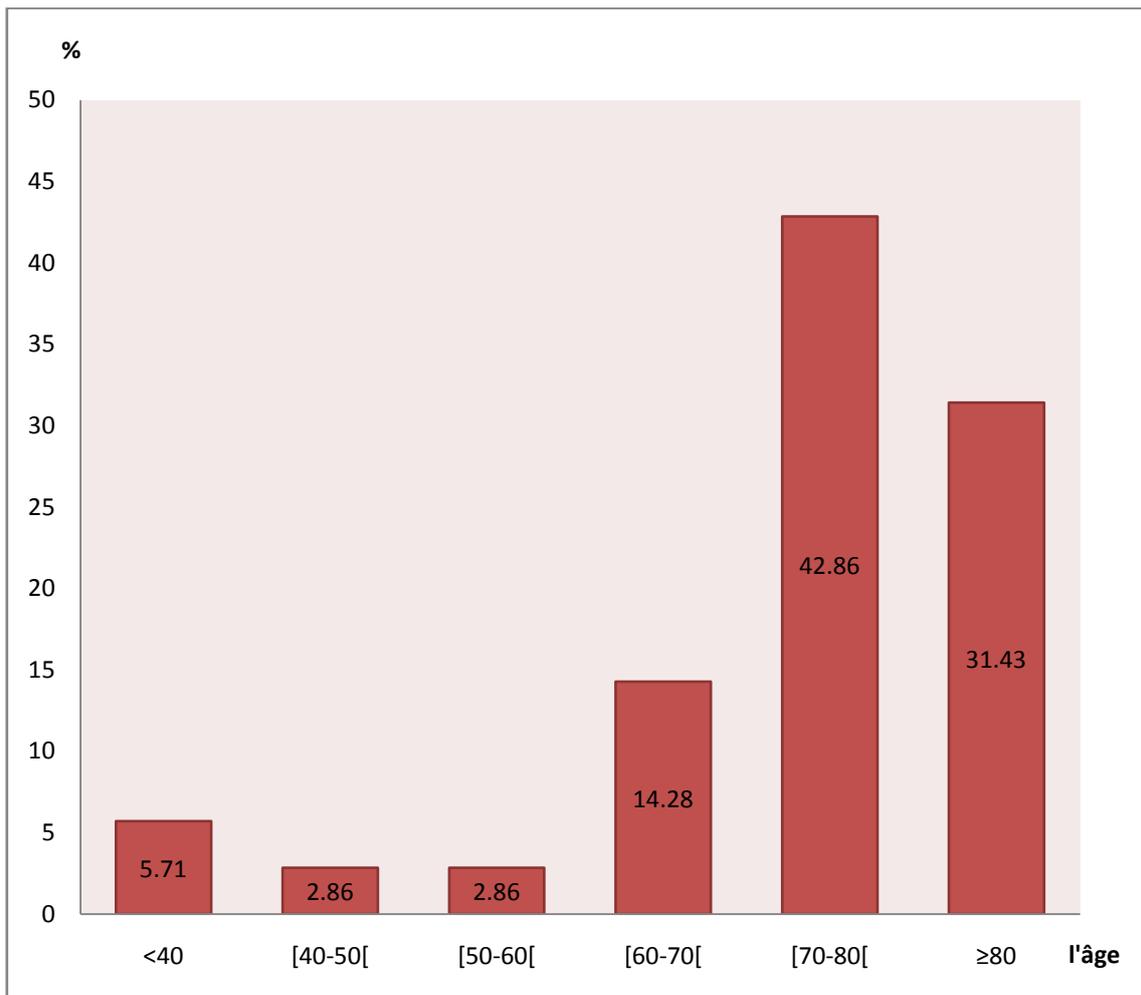


Figure 13 : Répartition des patients selon les tranches d'âges

Les extrêmes d'âge dans notre série vont de 30 ans à 89 ans.

88,57% de nos patients ont un âge > 60 ans.

1.3. Région

Sur l'ensemble des patients inclus dans l'étude, on retrouve :

- ❖ 33 patients sont de la wilaya de Tizi-Ouzou
- ❖ 2 patients sont venus d'autres wilayas

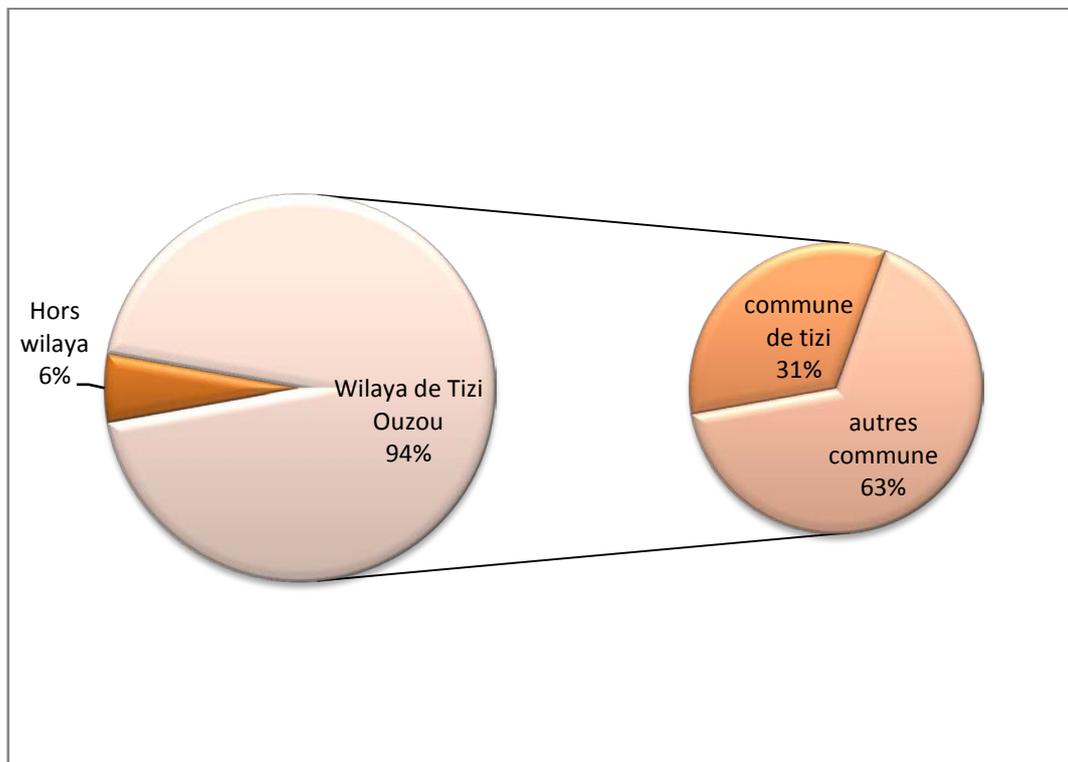


Figure 14 : Répartition des patients selon leur région

2. Les données sur le traitement par AVK pris par le patient

2.1. La molécule prescrite

Tous les patients (100% de la population) présentant un accident hémorragique étaient sous acénocoumarol (sintrom®).

2.2. L'indication du traitement

Dans cette série, les indications de l'anticoagulation étaient :

- ❖ ACFA: 26 cas (74,28%).
- ❖ Prothèse valvulaire : 3 cas (8,57%).
- ❖ TVP : 4 cas (11,43%)
- ❖ Valvulopathie mitrale : 1 cas (2,86%).
- ❖ AVC ischémique : 1 cas (2,86%).

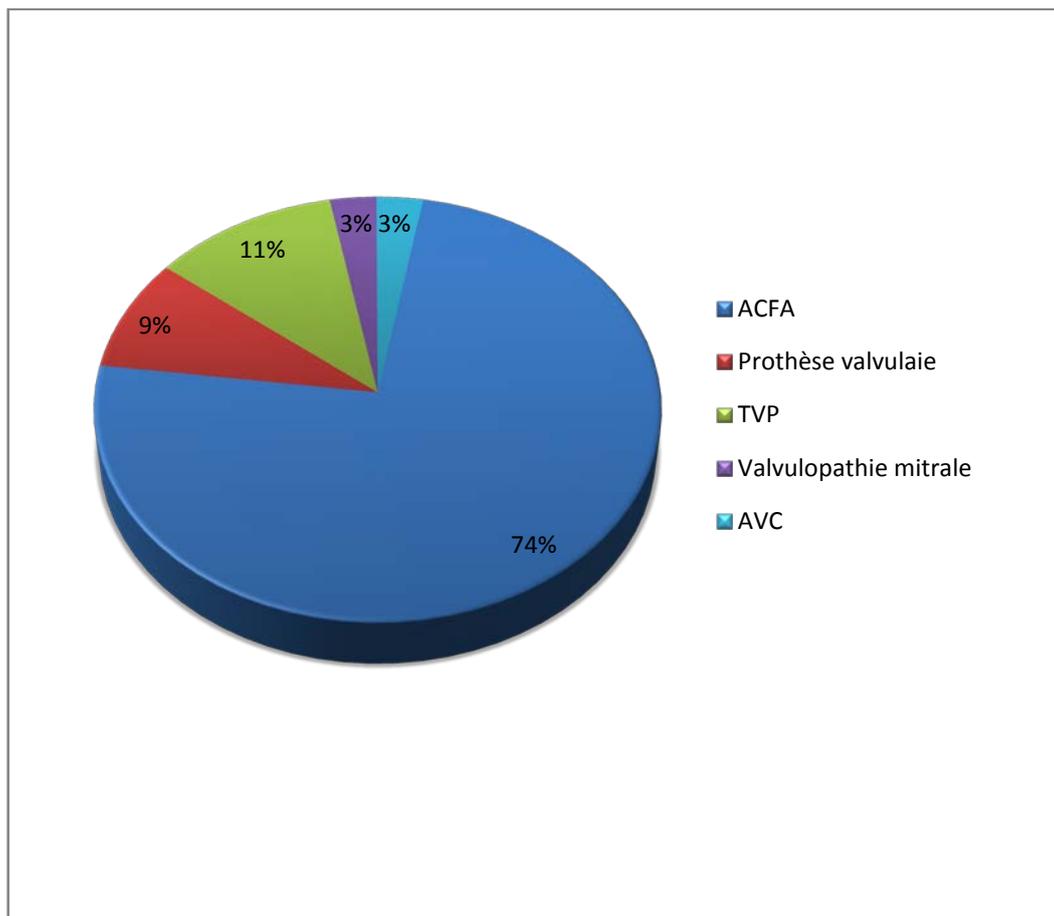


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de l'indication à l'anti coagulation

Les troubles du rythme supraventriculaire, dont l'ACFA, représentent la première indication du traitement par AVK avec 74,29 % des cas, suivi des maladies thromboemboliques veineuses avec 11,43 % puis les prothèses valvulaire avec 8,57% (3 cas) Enfin 1 cas de valvulopathie mitrale et 1 cas d'AVC ischémique avec un pourcentage de 2,86% pour chacun.

Variation de l'indication des AVK en fonction de l'âge

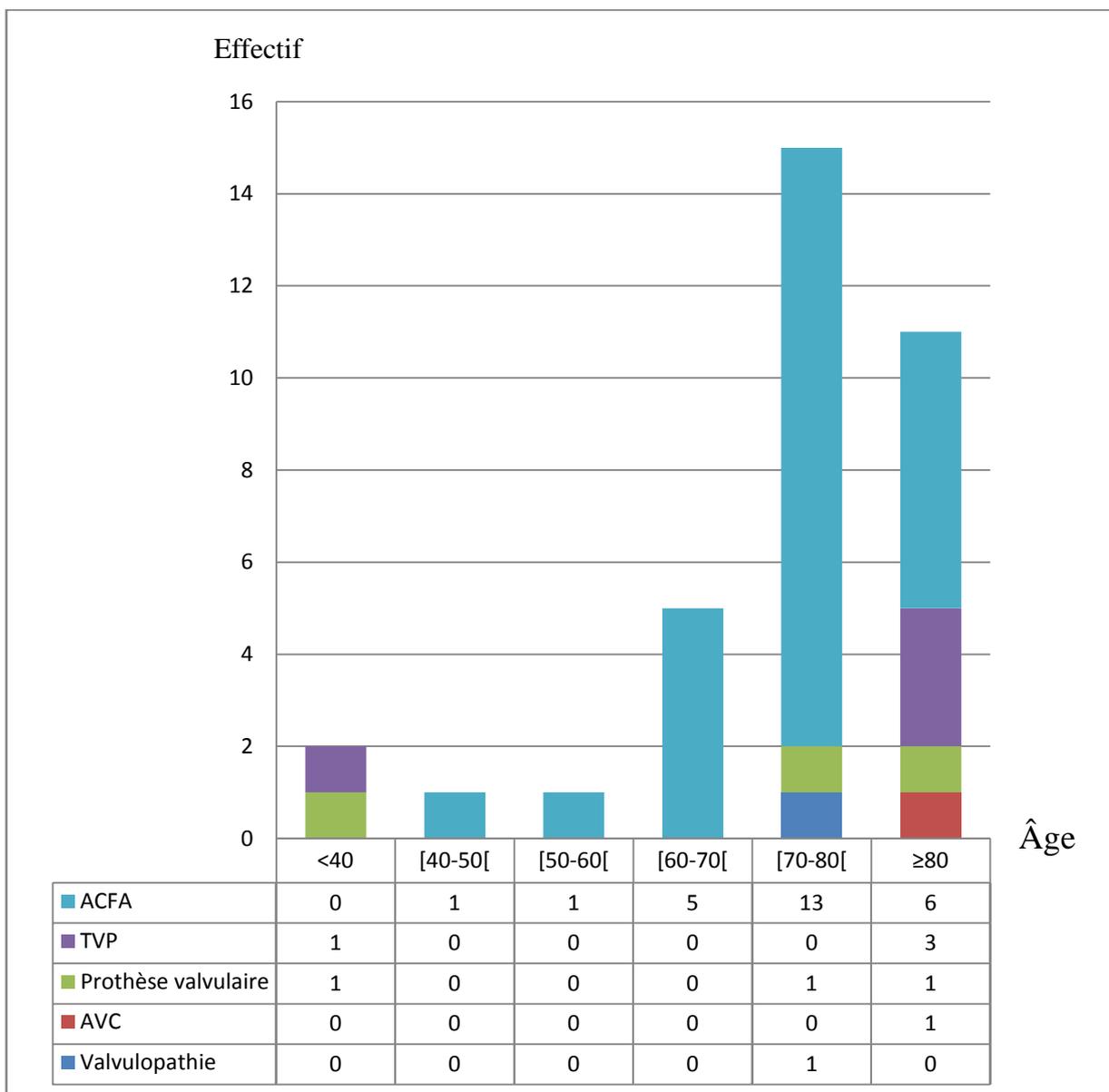


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge et de l'indication

On observe que l'ACFA est l'indication dominante chez les patients âgés entre 60 et 80 ans.

L'utilisation du Sintrom dans la prévention de la TVP est plus importante chez les sujets plus de >80 ans.

2.3. L'INR cible

L'INR cible varie en fonction de l'indication.

Dans notre série la répartition des patients en fonction de l'INR cible est comme suit :

- ❖ 2-3 : 31 patients (88,57%).
- ❖ 3-4,5 : 4 patients (11,43%).

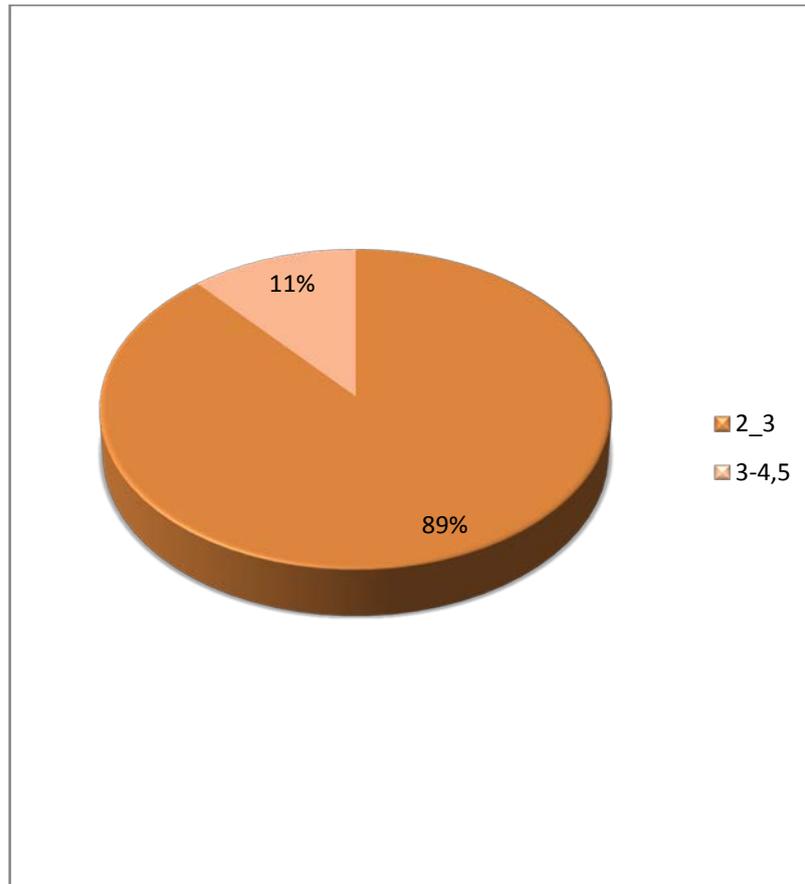


Figure 17 : Répartition des patients en fonction de la valeur de l'INR cible

2.4. Ancienneté de prescription du traitement AVK

Dans notre échantillon, la durée moyenne du traitement par AVK est de 10,08 ans avec une durée minimale de 1 mois et une durée maximale de 35 ans.

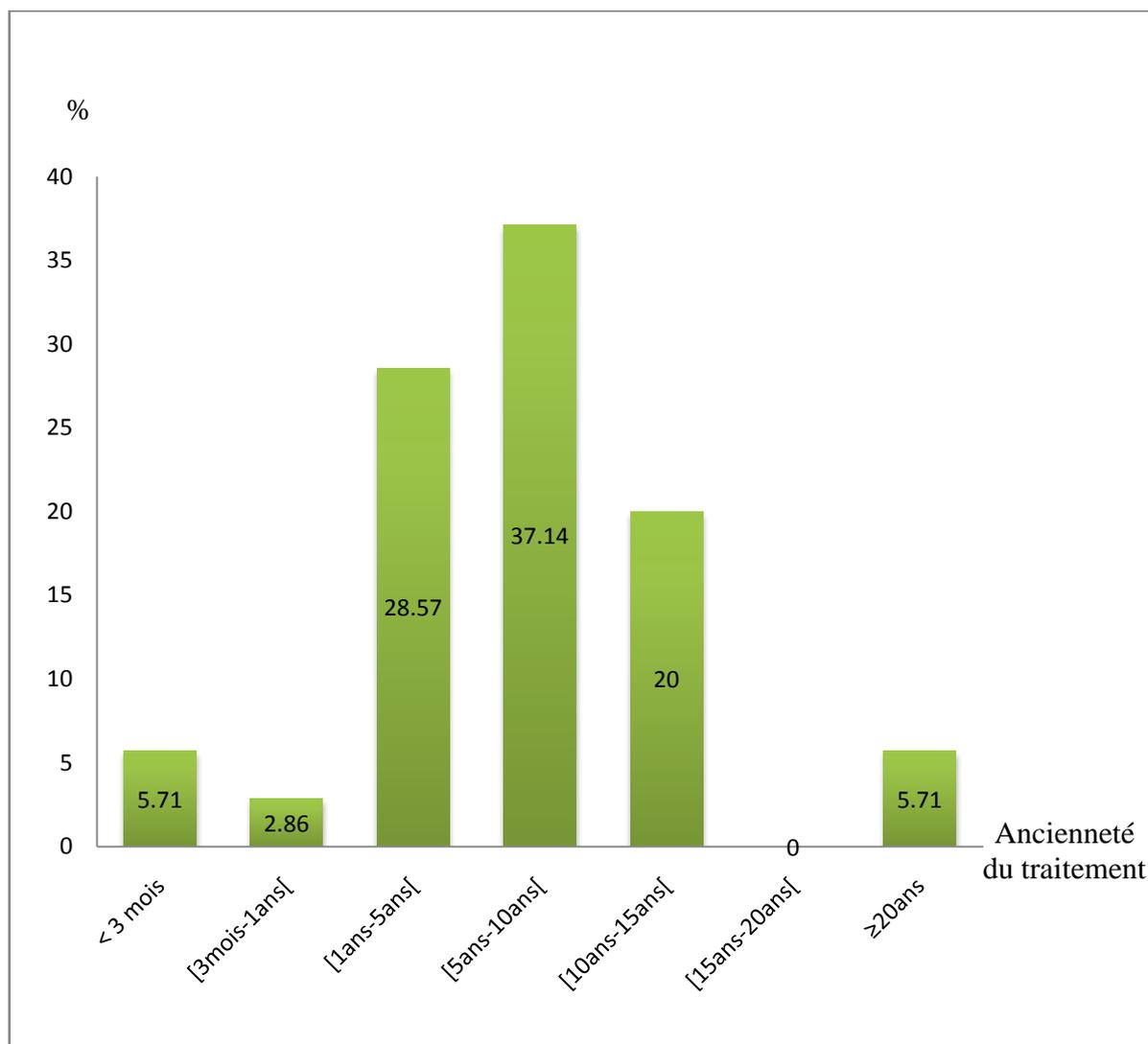


Figure 18 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté de leur traitement AVK

Plus de 90% de notre population sont sous AVK depuis plus d'un an.

Plus de 25% de l'effectif total le sont depuis plus de 10ans.

Si on analyse l'indication en fonction de l'ancienneté de prescription on remarque que :

- 92,31 % des patients traités pour une ACFA le sont depuis 1 an jusqu'aux 15 ans.
- 50 % des patients traités pour une MTEV le sont depuis moins de 3mois

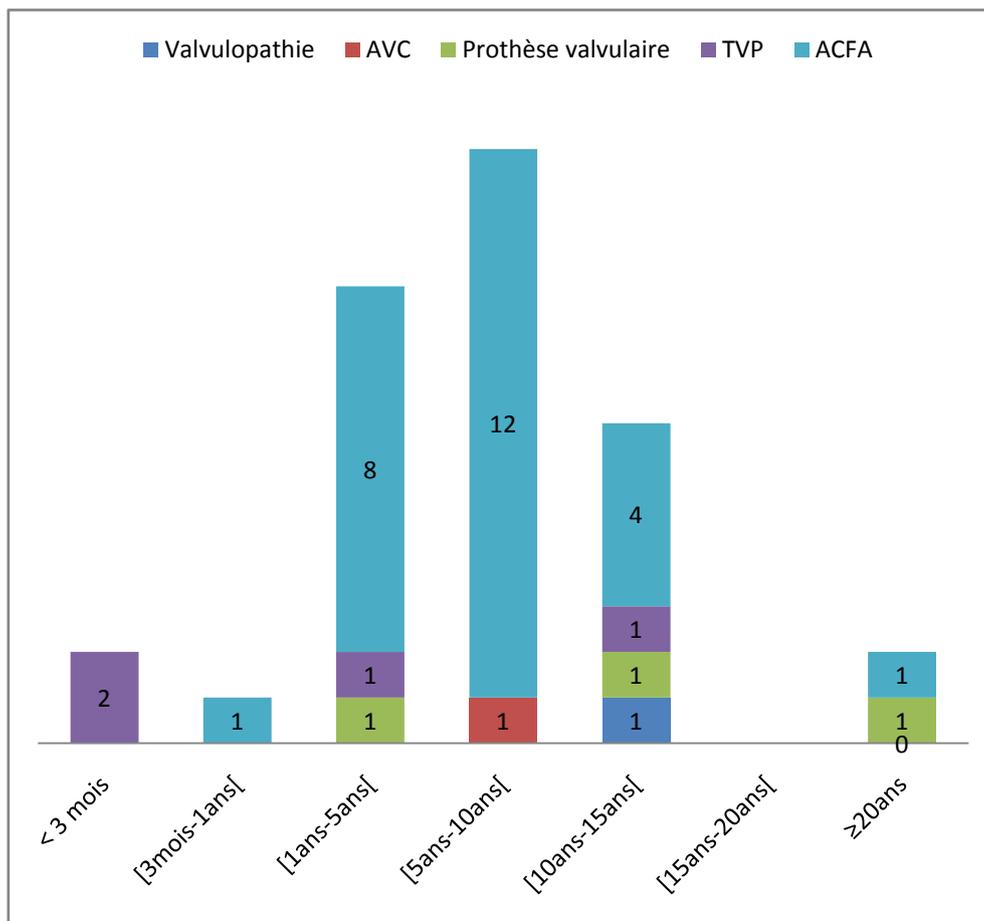


Figure 19 : Répartition des patients en fonction de l'ancienneté du traitement et de l'indication

2.5. La posologie journalière

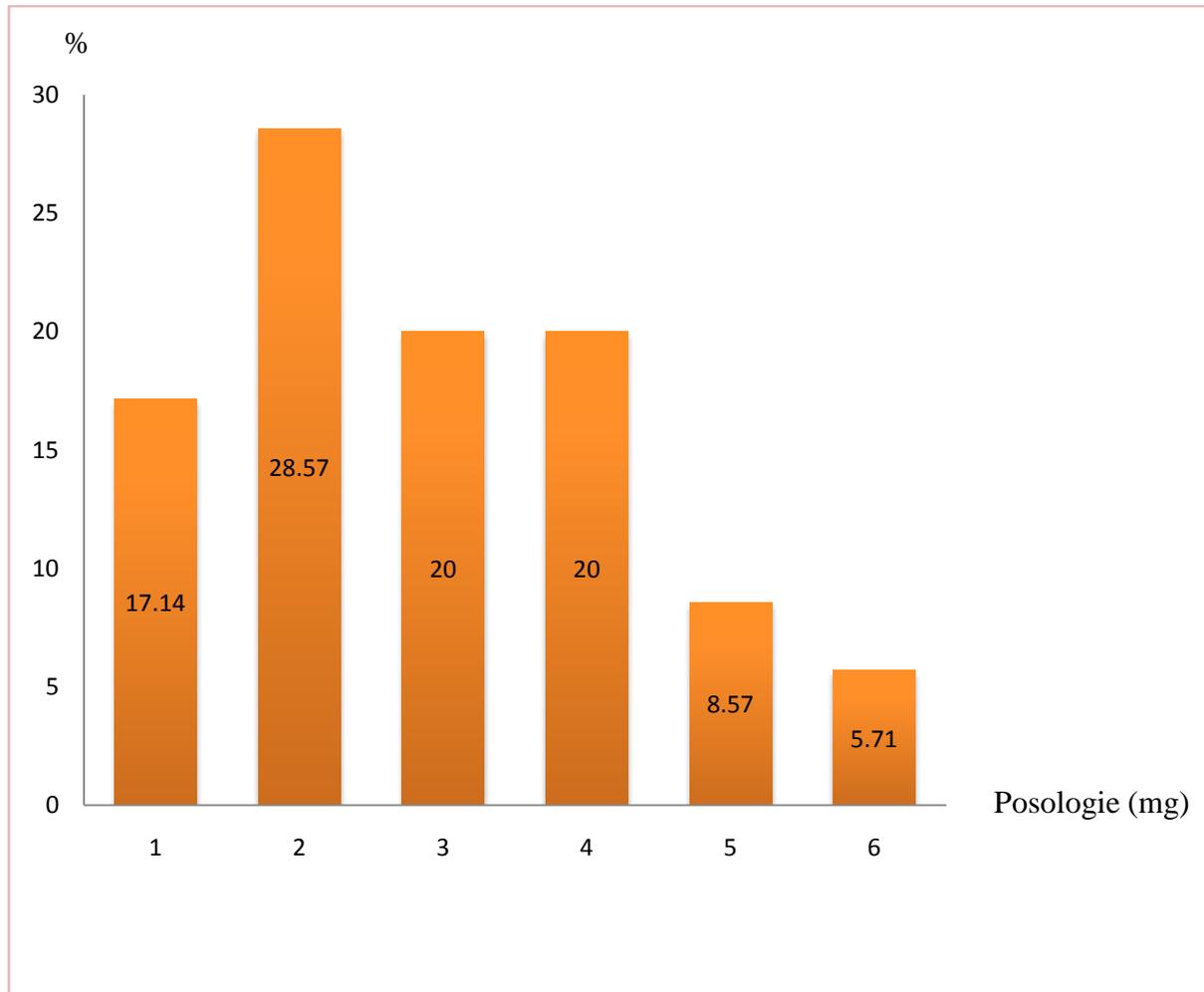


Figure 20 : Répartition des patients en fonction de la posologie du traitement AVK

- ❖ 1 mg (1/4 comprimé (cp) de sintom 4 mg) : 6 cas (17,14%)
- ❖ 2mg (1/2 cp) : 10 cas (28,57%)
- ❖ 3mg (3/4 cp) : 7 cas (20%)
- ❖ 4mg (1 cp) : 7 cas (20%)
- ❖ 5mg (1 et 1/4 cp) : 3 cas (8,57%)
- ❖ 6mg (1/2 cp) : 2 cas (5,71%)

La majorité des patients de notre échantillon prennent 1/2 comprimé de Sintrom par jour.

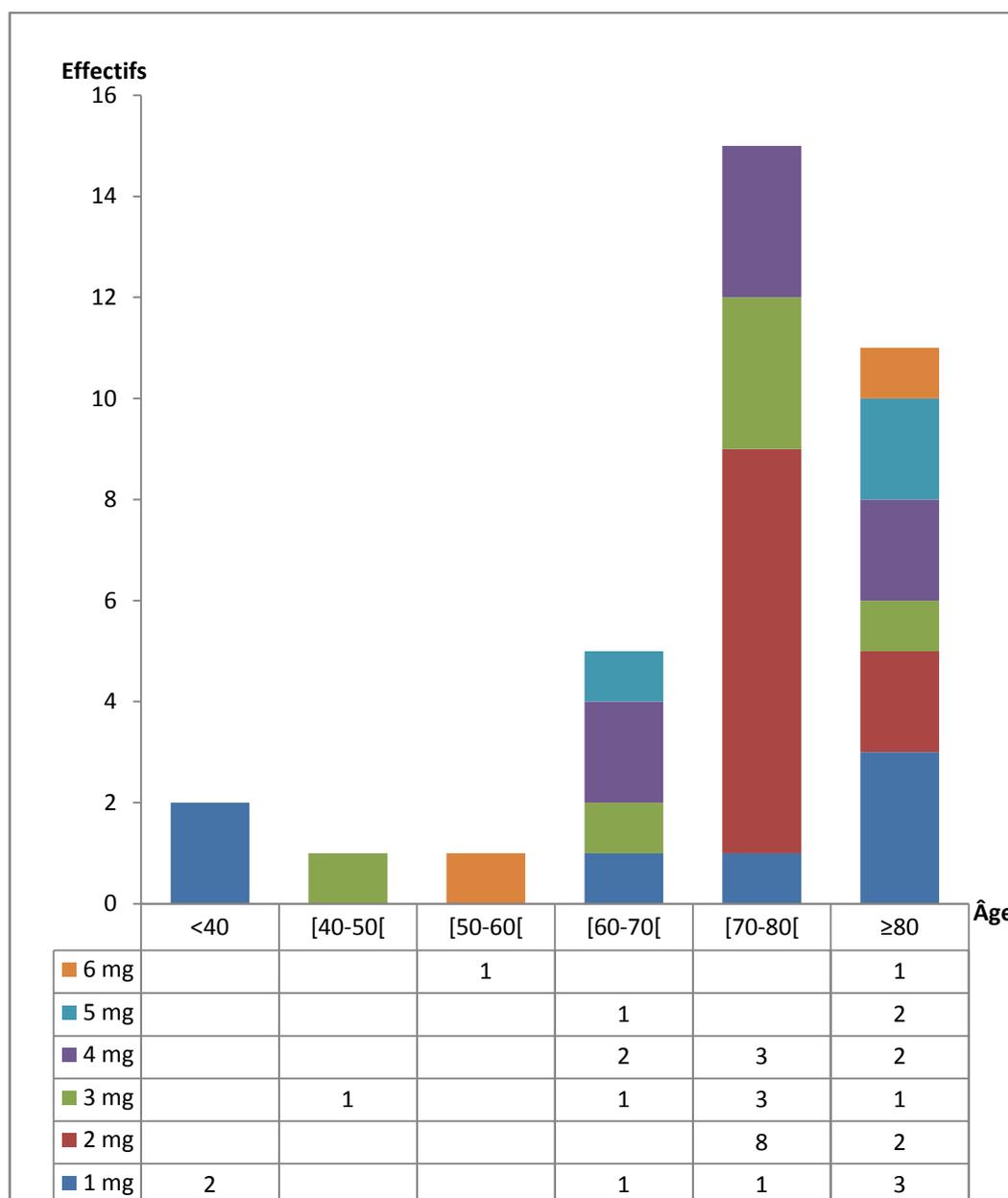


Figure 21 : Répartition des patients en fonction de l'âge et de la posologie de l'AVK

On remarque que dans notre population la posologie de l'AVK n'est pas réduite chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune, au contraire les doses les plus élevées (4, 5 et 6mg) sont retrouvées chez les sujets âgés de plus de 70 ans .

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

3.1. Praticien de santé assurant le suivi du patient

- ❖ Généraliste 2 patients
- ❖ Cardiologue 33 patients

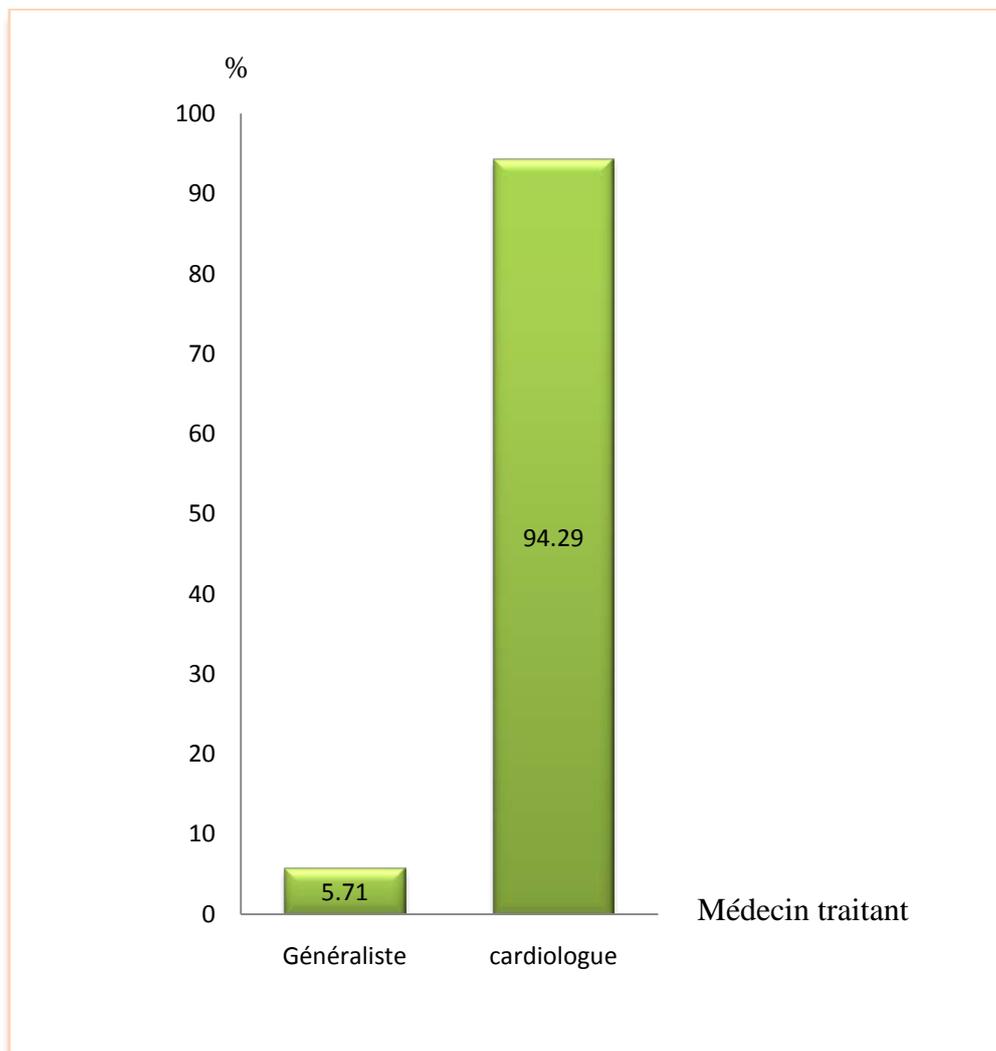


Figure 22 : Répartition des patients selon le type de praticien assurant leur suivi

Vu que les principales indications des AVK sont les pathologies cardiaques (dont l'ACFA), la majorité des patients sont suivis par des cardiologues.

3.2. Fréquence de la surveillance biologique

- ❖ 1 fois par mois (57,14%)
- ❖ 2 fois par mois (25,14%)
- ❖ 1 fois par semaine (11,43%)
- ❖ 2 fois par semaine (2,86%)
- ❖ 3 fois par semaine (2,86%)

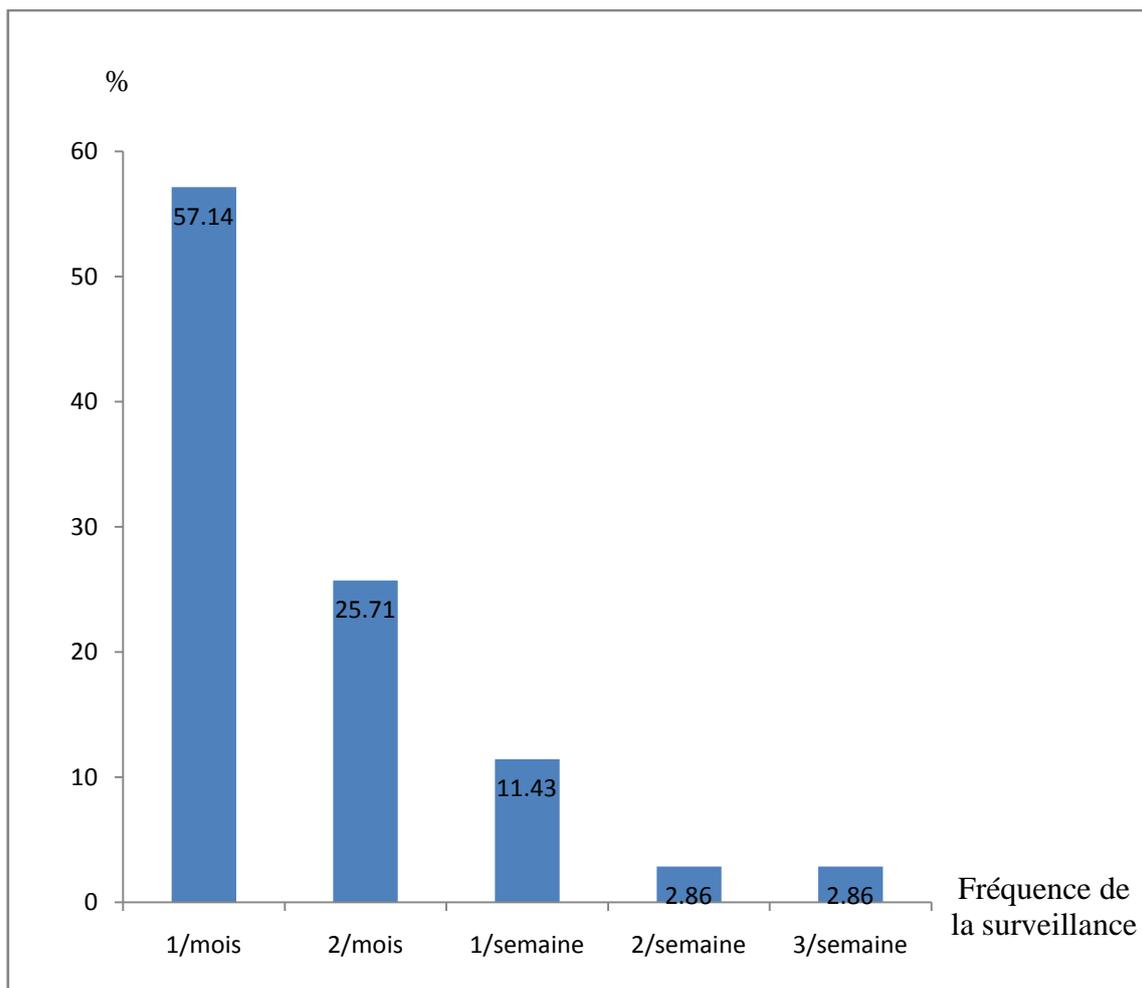


Figure 23 : Répartition des patients en fonction de la fréquence de la surveillance biologique de l'INR

-Plus de la moitié des patients ont une surveillance mensuelle de l'INR.

-Un patient seulement surveillait son INR 3 fois par semaine dans les jours qui précédaient l'accident.

3.3. Régime alimentaire

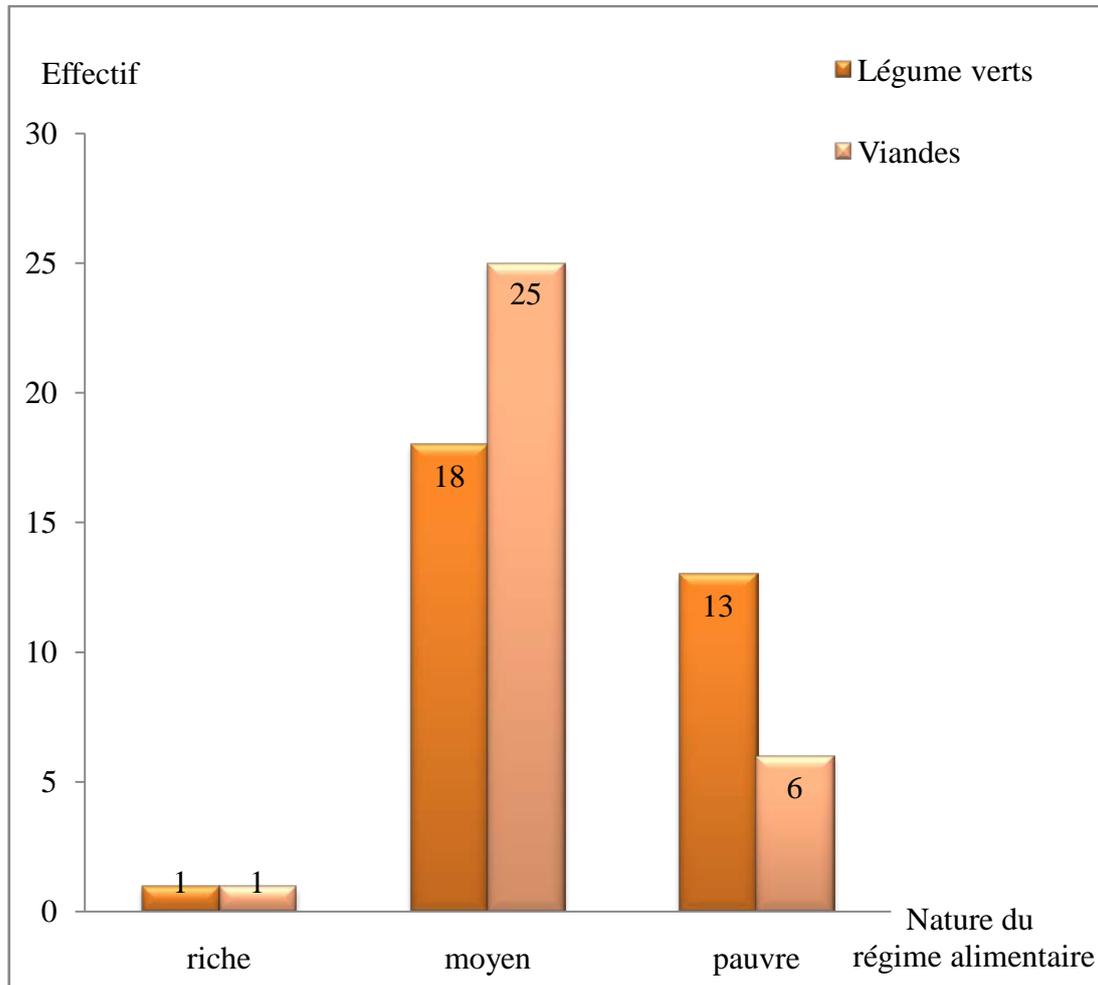


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de la nature de leur régime alimentaire

A noter que le régime alimentaire n'a pas été renseignée dans 3 cas.

La majorité des patients avaient un régime alimentaire moyennement riche en vitamine K.

4. Comorbidités

Des pathologies associées sont retrouvés chez 33 patients (94,28 %)

- HTA : 21 patients
- Diabète : 11 patients
- Insuffisance rénal : 5 patients
- Insuffisance hépatique : 1 patient
- Insuffisance cardiaque : 3 patients
- Hypercholestérolémie : 3 patients
- Anémie : 2 patients
- Hyperthyroïdie : 2 patients
- Hypothyroïdie : 6 patients
- Pathologie de la prostate : 2 patients
- Cancer : 1 patient
- Asthme : 5 patients
- Gastrite : 2 patients
- Goutte : 1 patient
- IDM : 1 patient
- AVC : 1 patient
- Pas d'ATCDs : 2 patients

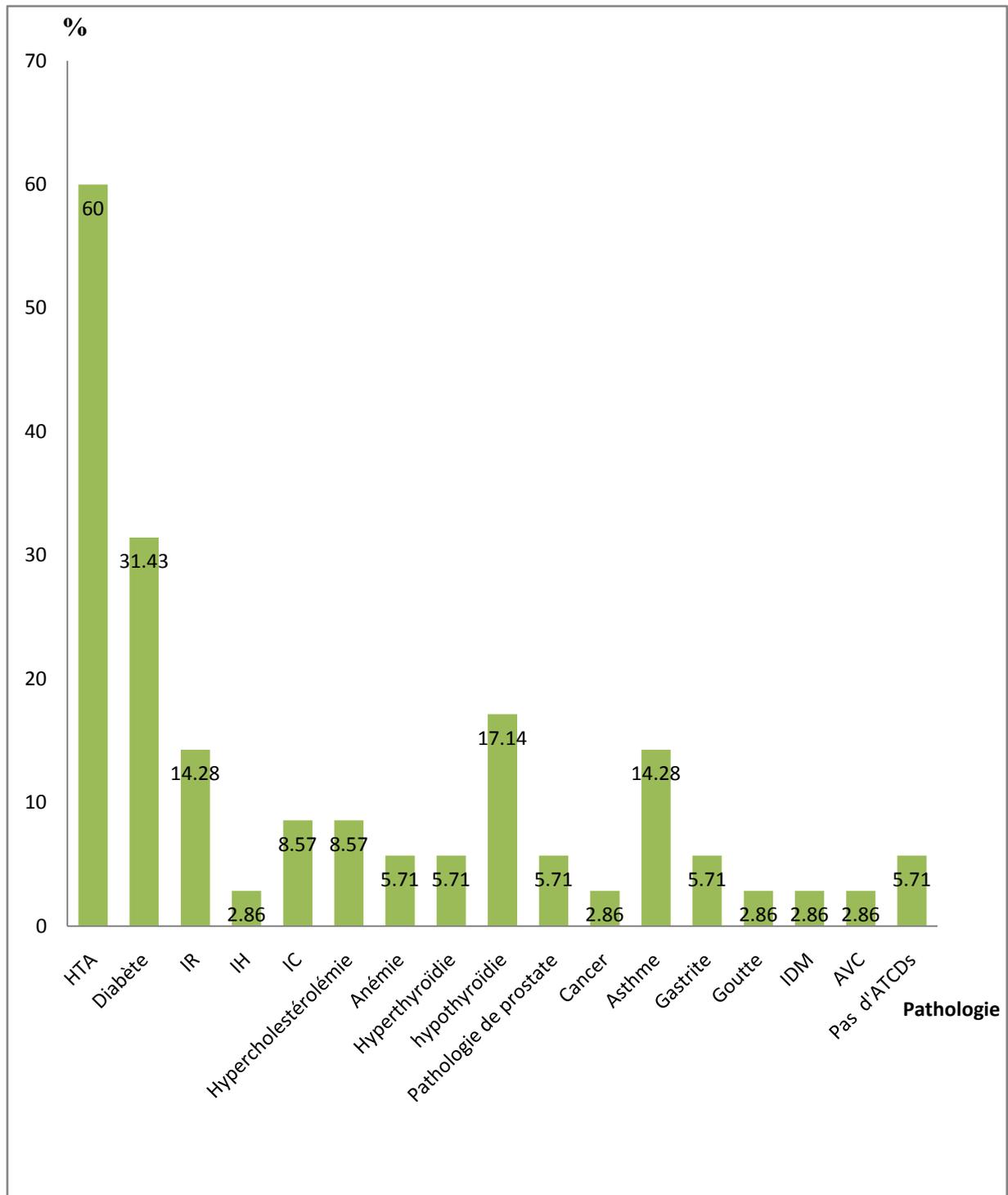


Figure 25 : Répartition des patients en fonction de la pathologie associée

Dans notre série, l'HTA était la pathologie associée la plus fréquente suivie du diabète.

5. Traitement associé aux AVK

5.1. Médicament interagissant avec les AVK

Parmi les 35 patients de la série, 14 patients prenaient un traitement interagissant avec l'AVK

- Antiagrégant plaquettaire 3 cas
- Amiodarone 1 cas
- AINS : 1 cas.
- les hormones thyroïdiennes : 6 cas.
- Statine : 4 cas.
- Glucocorticoïde : 1 cas
- Sulfamides : 2 cas

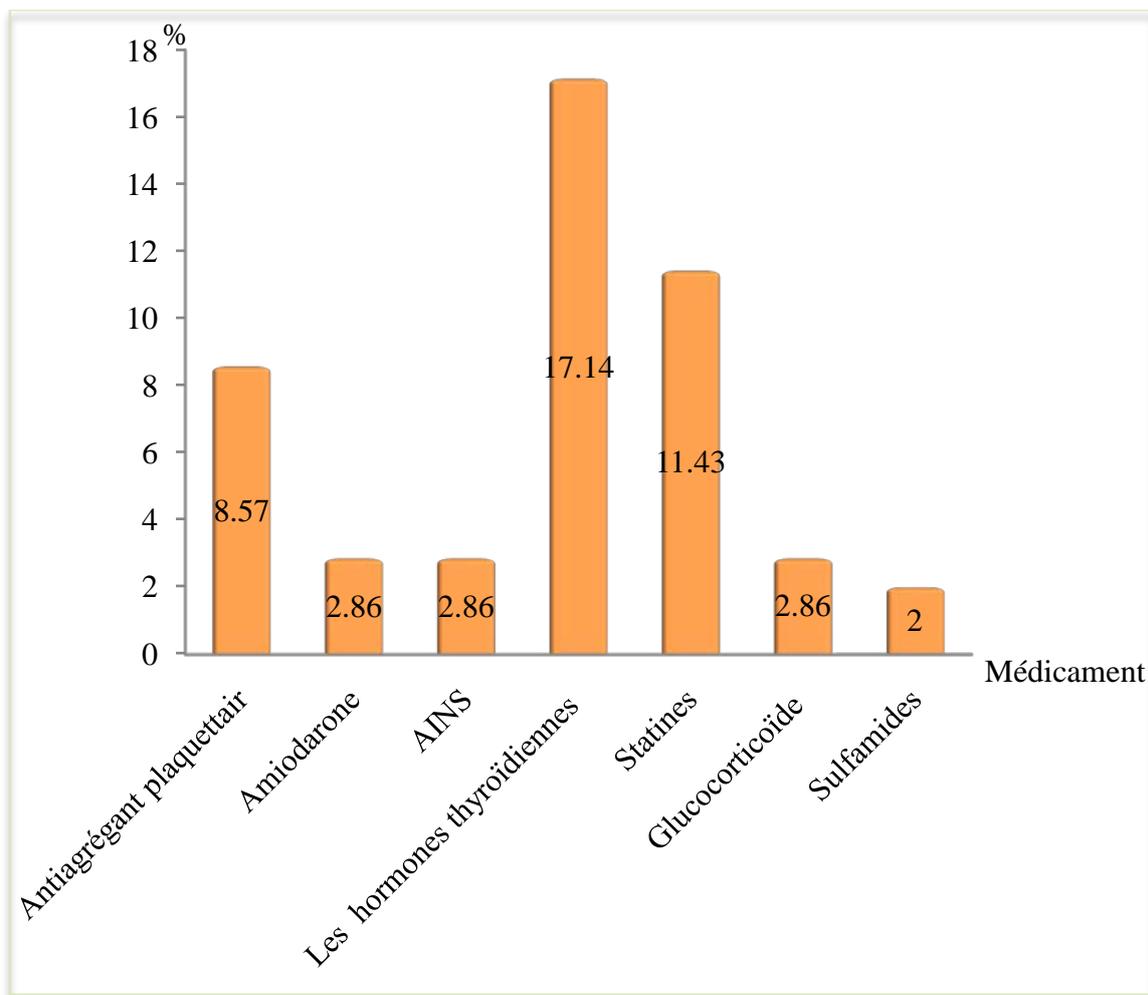


Figure 26 : Répartition des patients selon leur prise de médicaments interagissant avec l'AVK au moment de l'accident

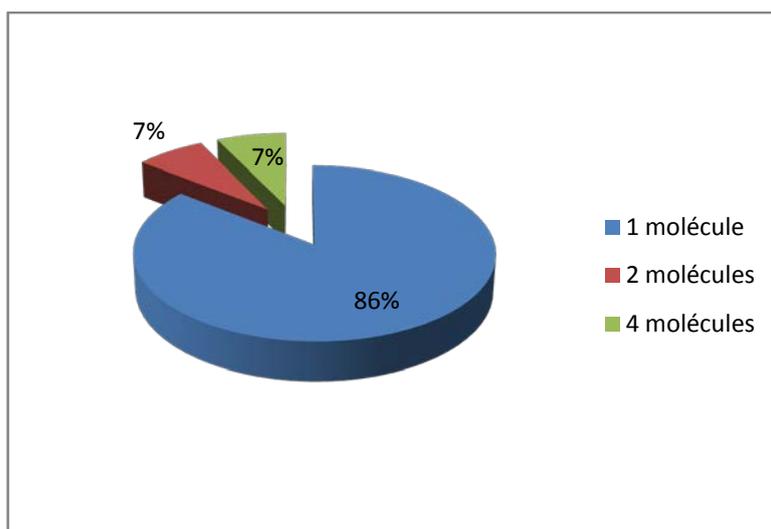


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du nombre de molécules co-prescrites, connues pour interagir avec les AVK

5.2 Médicaments associés au moment de l'accident et n'interagissant pas avec l'AVK

Tableau 7: Médicaments associés au moment de l'accident et n'interagissant pas avec l'AVK par ordre décroissant du nombre de cas

Médicament	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Diurétique	12	34,29
Béta bloquant	6	17,14
IEC	5	14,28
ARA II	4	11,43
Biguanide	4	11,43
IPP	3	8,57
Béta 2 mimétique	3	8,57
Digitalique	3	8,57
Insuline	3	8,57
Antithyroïdien de synthèse	2	5,71
Inhibiteur calcique	2	5,71
Antagoniste de la dopamine	1	2,86
Alpha bloquant	1	2,86
Anti anémique	1	2,86

6. Notion de surdosage et antécédents d'accidents hémorragiques liés au traitement

Tableau 8: Les antécédents liés au traitement AVK

	Présence	Absence	Non renseigné
Antécédents de surdosage en AVK	16	17	2
Antécédents d'accidents hémorragiques sous AVK	7	26	2
Antécédents d'hospitalisation pour surdosage en AVK	5	28	2

Des antécédents de surdosage en AVK ont été retrouvés chez 16 patients. Parmi ces patients, sept (07) avaient des antécédents d'accidents hémorragiques.

Un antécédent d'hospitalisation pour une complication hémorragique sous traitement antivitaminé K est retrouvé dans 15,15 % des cas soit n=5 parmi les 33 patients.

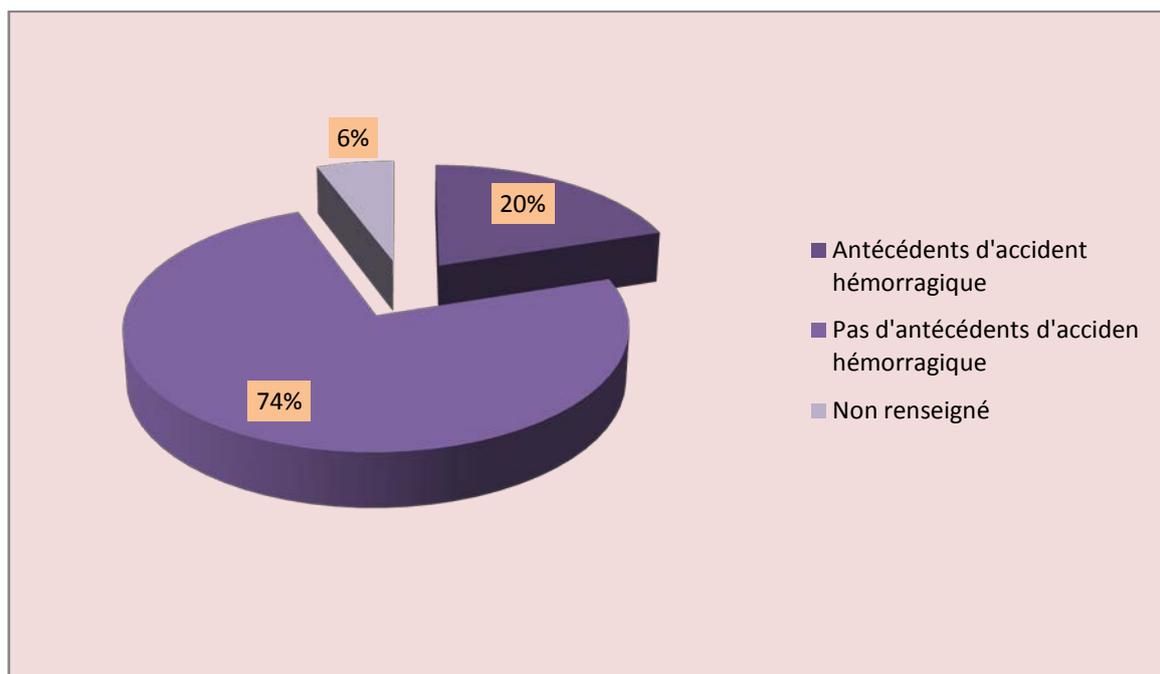


Figure 28 : Répartition des patients selon les antécédents d'accidents hémorragiques

20% des patients ont eu un antécédent d'accident hémorragique

7. Évaluation du risque hémorragique

Score de Beyth et Landefeld:

Le risque hémorragique est évalué à partir de l'indice de Beyth et Landefeld selon les paramètres: âge > 65ans, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de saignement digestif, comorbidité comme l'infarctus de myocarde, l'anémie, l'insuffisance rénale, ou le diabète. Dans notre série les facteurs de risque retrouvés étaient: (Tableau 3)

- L'âge 29 cas (82,86%).
- L'antécédent d'AVC: 1 cas (2,86%)
- Le diabète: 11 cas (31,43%).
- L'insuffisance rénale : 5 cas (14,28%)
- L'antécédent de saignement digestif: 1 cas (2,86%)
- L'IDM: 1 cas (2,86%)
- Anémie : 2 cas (5,71%)

Tableau 9 : Évaluation du risque hémorragique des patients selon l'indice de Landefeld

	Age 65 ans	ATCD AVC	ATCD saignement	Co-morbidité	Index de Landefeld
Cas 1	-	-	-	+	1
Cas 2	+	-	-	-	1
Cas 3	+	-	-	+	2
Cas 4	+	-	-	+	2
Cas 5	+	-	-	-	1
Cas 6	+	-	-	+	2
Cas 7	+	-	-	-	1
Cas 8	+	-	-	+	2
Cas 9	+	-	-	-	1
Cas 10	+	-	-	-	1
Cas 11	+	+	-	-	2
Cas 12	+	-	-	+	2
Cas 13	+	-	-	-	1
Cas 14	+	-	-	-	1
Cas 15	+	-	+	+	3
Cas 16	-	-	-	-	0
Cas 17	+	-	-	+	1
Cas 18	+	-	-	-	1
Cas 19	+	-	-	+	2
Cas 20	+	-	-	+	2
Cas 21	+	-	-	+	2
Cas 22	+	-	-	-	1
Cas 23	+	-	-	-	1
Cas 24	+	-	-	-	1
Cas 25	-	-	-	+	1
Cas 26	+	-	-	-	1
Cas 27	+	-	-	-	1
Cas 28	+	-	-	-	1
Cas 29	+	-	-	-	1
Cas 30	+	-	-	-	1
Cas 31	+	-	-	-	1
Cas 32	-	-	-	+	1
Cas 33	-	-	-	-	0
Cas 34	-	-	-	+	1
Cas 35	+	-	-	-	1

32 patients (91,43%) avaient un risque de saignement modéré (score entre 1 et 2)

2 patients (5,71%) avaient un risque faible (score à 0).

1 patient (2,86%) avait un risque élevé (score à 3)

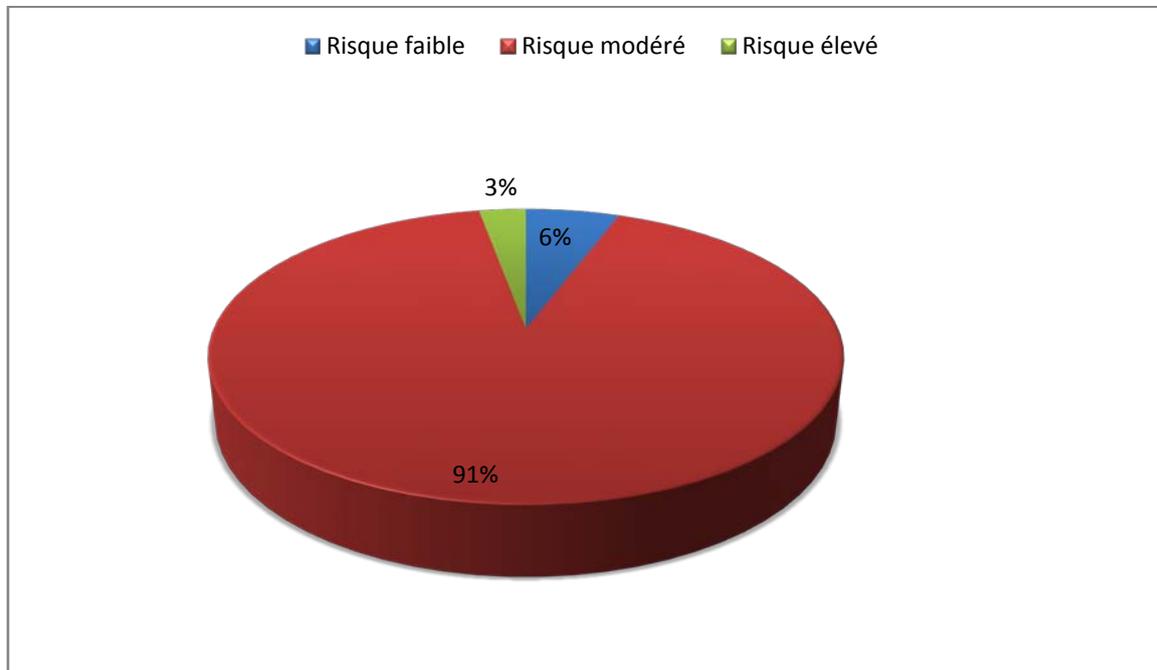


Figure 29 : Répartition des patients en fonction du risque hémorragique

8. Description de l'évènement hémorragique

8.1. Localisation de l'hémorragie

- 23 patients (65,72%) ont été admis pour saignement extériorisé (hémorragie digestive, hématurie, épistaxis).
- 12 patients (34,28%) pour hémorragie interne

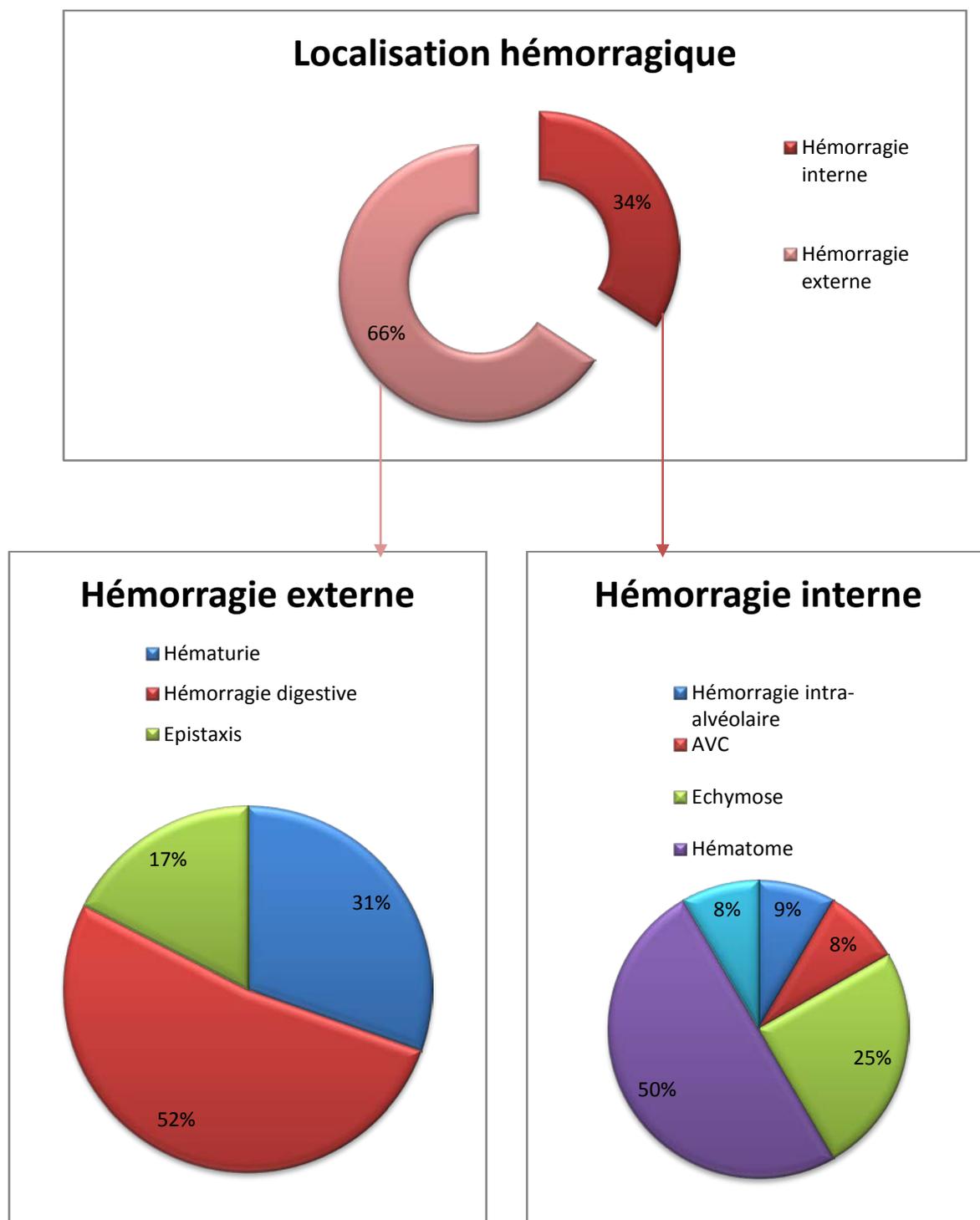


Figure 30: Répartition des patients selon la localisation des hémorragies

Dans notre population les manifestations hémorragiques étaient dominées par les hémorragies digestives (12 cas) suivies des hématuries (7 cas) et des hématomes (6cas).

8.2. Gravité de l'accident hémorragique

Les complications ont été classées selon la classification des saignements adoptés par l'HAS.

a- Accidents hémorragiques graves

26 cas ont été jugés graves (74,29%) :

- 18 patients ont nécessité une transfusion sanguine par des culots globulaires, 16 parmi eux avaient en plus un autre critère de gravité dont :
 - 1 cas a été admis dans un tableau de choc hémorragique (instabilité hémodynamique)
 - 11 patients avaient des localisations menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
 - 1 cas d'accident vasculaire cérébral hémorragique
 - 3 cas d'hématome musculaire profond
 - 7 patients avaient une hémorragie digestive aiguë
- 4 patients ont présenté un saignement extériorisé non contrôlé par les mesures habituelles

- 8 cas n'ont pas nécessité une transfusion sanguine :
 - 4 patients avaient des localisations menaçant le pronostic vital ou fonctionnel
 - 1 cas d'hémorragie intra-alvéolaire
 - 2 cas d'hématome musculaire profond
 - 1 cas d'hémarthrose
 - 4 patients ont présenté un saignement extériorisé non contrôlé par les mesures habituelles

b- Accidents hémorragiques non graves

9 cas ont été jugés non graves (25,71%)

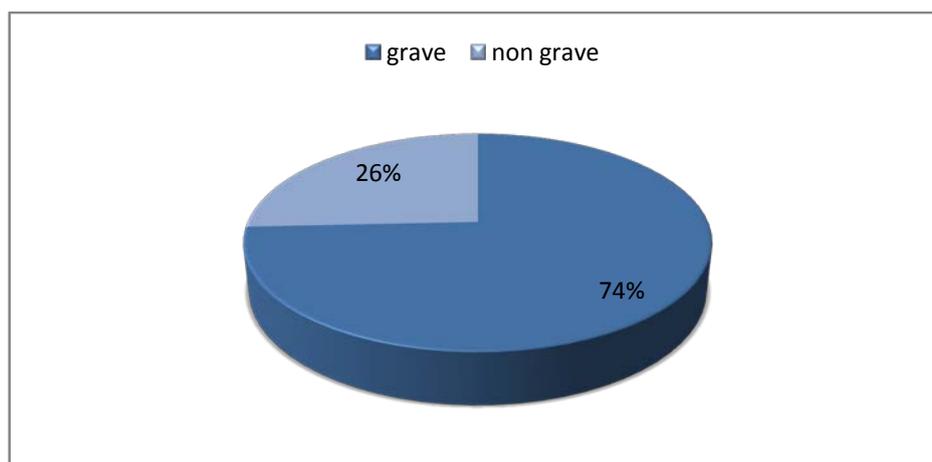


Figure 31 : Répartition des patients selon la gravité de l'hémorragie

9. Résultats de l'exploration biologique au moment de l'accident

9.1. L'INR à l'admission

Nous avons recueilli le taux d'INR de chaque patient, afin de mettre en évidence, la relation entre l'accident hémorragique et le surdosage en AVK.

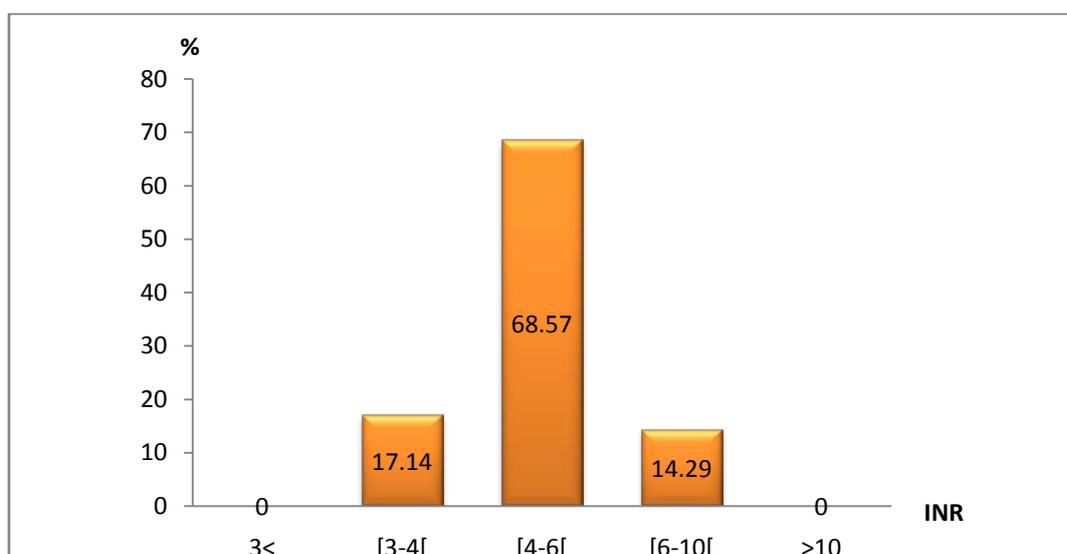


Figure 32 : Répartition des patients selon leur INR à l'admission

La moyenne des INR est de à 5,24.

Les extrémités vont de 3,3 à >8.

L'INR >6 représente 14,28% soit 5 patients de l'effectif total

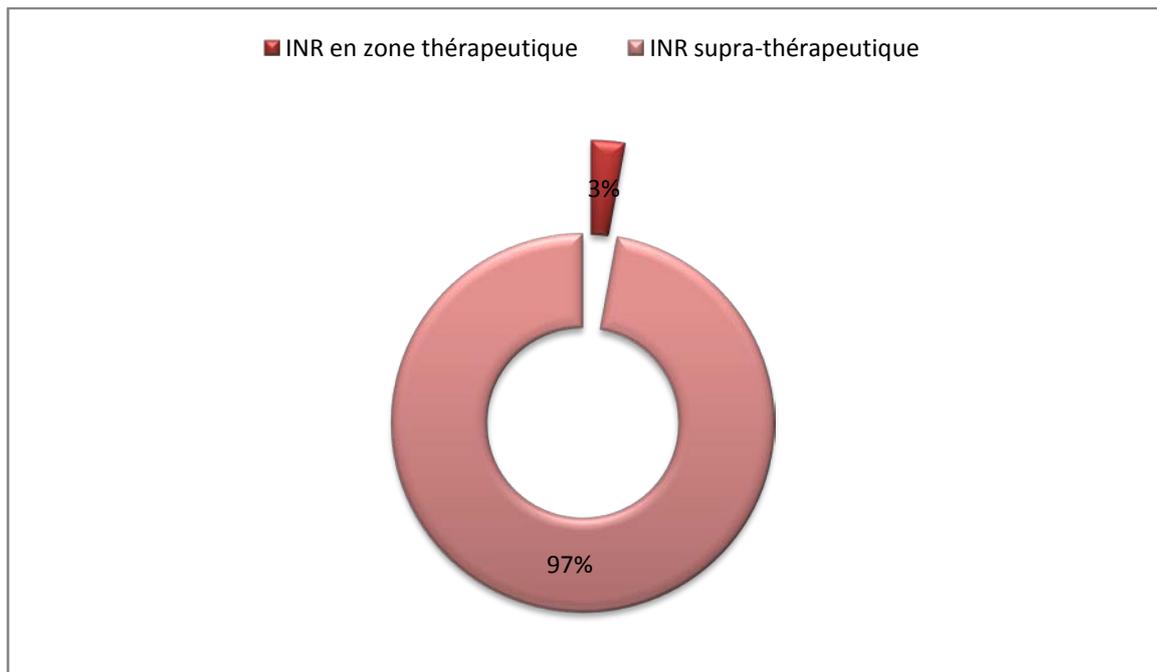


Figure 33 : Répartition des patients selon leur que l'INR est en zone thérapeutique ou supra thérapeutique

Les INR en zone thérapeutique représentent 2,86 % (soit 1 cas).

Les INR supra thérapeutique représentent 97,14 % de l'effectif total (34 cas), soit un INR supérieur à 3 dans l'indication des thromboses veineuses profondes, des arythmies cardiaques par fibrillation auriculaire ; ou bien un INR supérieur à 4,5 pour les valves mécaniques).

Au total 97,14% des accidents hémorragiques ont eu lieu dans un contexte de surdosage.

9.2. TP à l'admission

La moyenne de TP à l'admission était de 14,13%.

Le taux de prothrombine était inférieur à 14% chez 16 patients soit 45,71% de l'effectif total et inférieur à 10% chez 2 patients soit 5,71% de l'effectif total.

9.3. L'hémogramme

9.3.1. Taux d'hémoglobine à l'admission

Le taux d'hémoglobine à l'admission a été 9,10g/dl en moyenne

Les extrêmes vont de 4,7 g/dL à 14g/dL.

Les patients qui avaient un taux d'hémoglobine < 9g/dl (18 cas : 51,43%), ont bénéficié d'une transfusion par des culots globulaires (1,56 culots globulaires en moyenne).

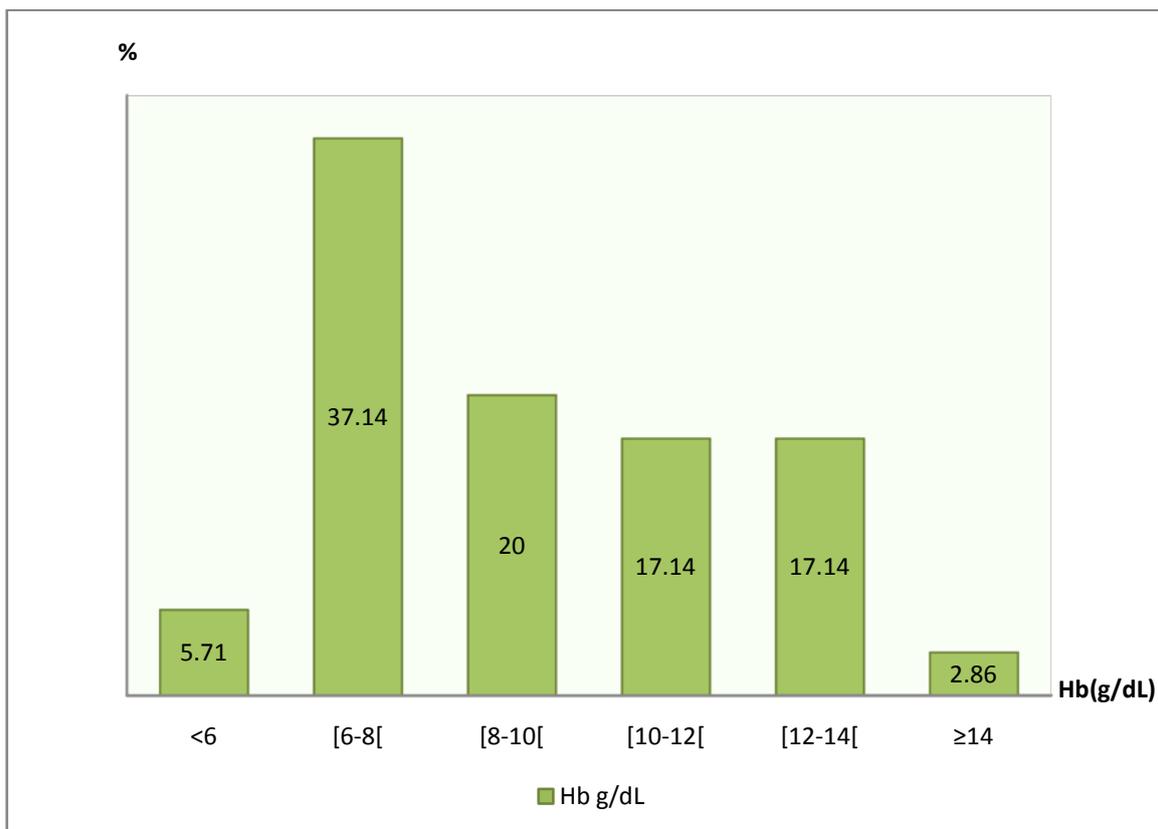


Figure 34 : Répartition des patients selon taux d'hémoglobine à l'admission

9.3.2. Taux d'hématocrite

Le taux d'hématocrite à l'admission était de 30,24 en moyenne.

Les extrêmes vont de 15,4 % à 41,8%.

10. La prise en charge médicale de l'accident hémorragique

10.1. L'hospitalisation

10.1.1. Décision d'hospitalisation

Tous les patients admis au pavillon des urgences médicales de CHU de Tizi-Ouzou pour un accident hémorragique sous AVK ont été hospitalisé.

10.1.2. Durée de l'hospitalisation

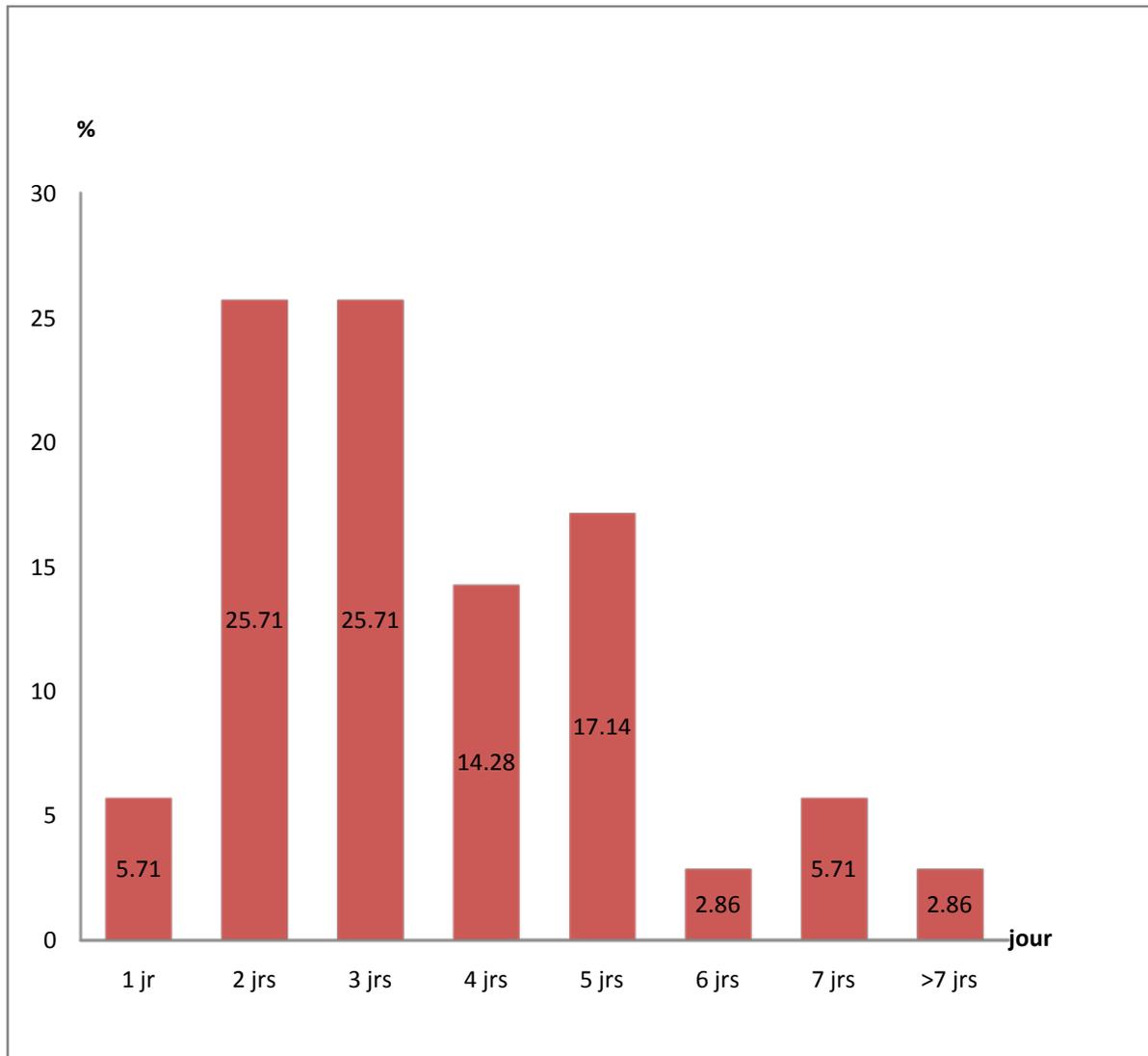


Figure 35 : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation est de 3,88 jours.

La durée minimale de séjour est de 5 heures et la maximale de 19 jours.

10.2. Les moyens thérapeutiques utilisés pour arrêter l'hémorragie

- L'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK, chez tous les patients de notre série.
- La transfusion de PFC (2 à 4 unités de PFC) était prescrite chez 8 patients .
- L'administration de la vitamine K était indiquée chez 25 patients (La posologie varie de 5 à 20 mg avec une moyenne de 10.6 mg).
- Une transfusion de concentré de globules rouges (1 à 2 CGR) était indiquée chez 18 patients.

NB : Dans cette série ,3 patients porteurs de prothèse mécanique ont été mis sous héparine après arrêt de l'AVK.

10.3. Protocole de prise en charge par patient

La prise en charge thérapeutique aux urgences variait d'un patient à un autre en fonction de sa symptomatologie et des résultats des bilans biologiques faits à l'admission.

- Chez 2 cas, l'accident a conduit seulement à l'arrêt de l'AVK.
- Dans 1 cas, l'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK associé à une transfusion de PFC et de CGR et à l'administration de la vitamine K.
- Dans 6 cas, l'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK, la transfusion de PFC et l'administration de la vitamine K.
- L'arrêt de l'AVK et l'association vitamine K - transfusion de CGR est retrouvée chez 9 patients.
- Un patient a nécessité l'arrêt de l'AVK, la transfusion de CGR et de PFC.
- 9 patients ont nécessité l'arrêt de l'AVK et l'administration de la vitamine K.
- 7 patients ont bénéficié uniquement de la transfusion de CGR associé à l'arrêt de l'AVK

Tableau 10 : Protocole de prise en charge par patient

	Arrêt de l'AVK	Vit K(ampoule)	PFC (unité)	CGR (poche)
Patient 1	+	1	3	0
Patient 2	+	1	3	0
Patient 3	+	2	0	2
Patient 4	+	1	0	0
Patient 5	+	1	4	0
Patient 6	+	0	0	1
Patient 7	+	1/2	0	1
Patient 8	+	2	0	0
Patient 9	+	0	0	0
Patient 10	+	1	0	0
Patient 11	+	0	0	2
Patient 12	+	0	0	2
Patient 13	+	1	0	1
Patient 14	+	1	0	0
Patient 15	+	1	0	2
Patient 16	+	1	2	0
Patient 17	+	1	0	0
Patient 18	+	1	0	0
Patient 19	+	1	3	0
Patient 20	+	1	3	1
Patient 21	+	0	0	2
Patient 22	+	1	0	0
Patient 23	+	0	0	2
Patient 24	+	0	0	1
Patient 25	+	0	0	0
Patient 26	+	1	0	1
Patient 27	+	1	0	1
Patient 28	+	1	0	1
Patient 29	+	0	2	2
Patient 30	+	1	0	0
Patient 31	+	1	3	0
Patient 32	+	0	0	2
Patient 33	+	1	0	0
Patient 34	+	1	0	2
Patient 35	+	1	0	2

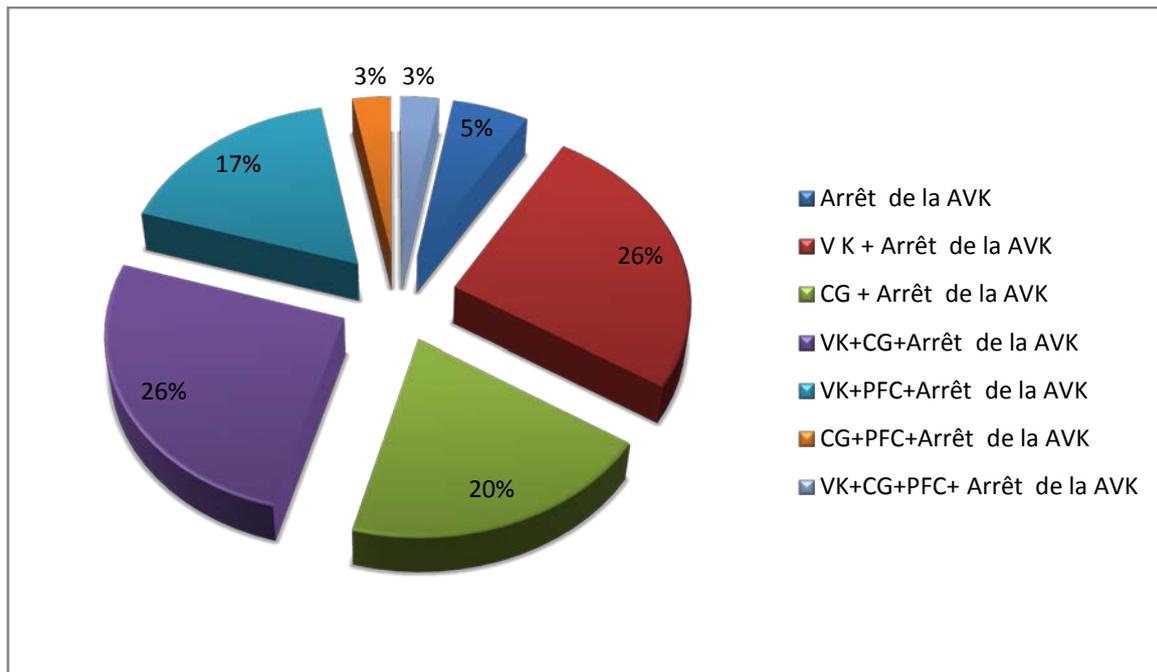


Figure 36 : Répartition des patients selon le protocole de prise en charge appliqué

10.4. Variation de la prise en charge en fonction de la gravité

•Cas des hémorragies graves (26 cas):

Tous les patients ont été hospitalisés avec mise en condition et arrêt de l'AVK.

Tableau 11 : La conduite à tenir en cas d'hémorragies graves selon les valeurs de l'INR

	[3-4[[4-6[[6-10[
Arrêt des AVK	3	18	5
Vitamine K	0	12	5
PFC	0	5	2
CG	2	12	4

Les patients dont l'INR au moment de l'accident était > 6 , ont bénéficié de tous les moyens thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de ce type d'accident : l'arrêt de l'AVK, administration de la vit K, transfusion de PFC et même de CGR à cause du retentissement du saignement sur le taux d'hémoglobine.

• **Cas des hémorragies non graves (8 cas):**

Les modalités de prise en charge sont consignées dans le tableau.

L'arrêt de l'AVK est observé chez tous les patients indépendamment de la valeur de L'INR.

Tableau 12 : La conduite à tenir en cas d'hémorragies non graves selon les valeurs de l'INR

	[3-4[[4-6[[6-10[
Arrêt des AVK	3 cas	6 cas	0 cas
Vitamine K	2 cas	6 cas	0 cas
PFC	0 cas	1 cas	0 cas

Les patients ayant eu un accident hémorragique non grave, leur INR était < 6 , et leur prise en charge était basé sur l'arrêt de l'AVK et l'administration de la vit K.

11. Évolution

L'évolution a été marquée par la survenue de 3 décès (8,57%), 1 décès suite à une hémorragie intracrânienne.

Les autres patients ont évolué favorablement (32 patients soit 91,43%).

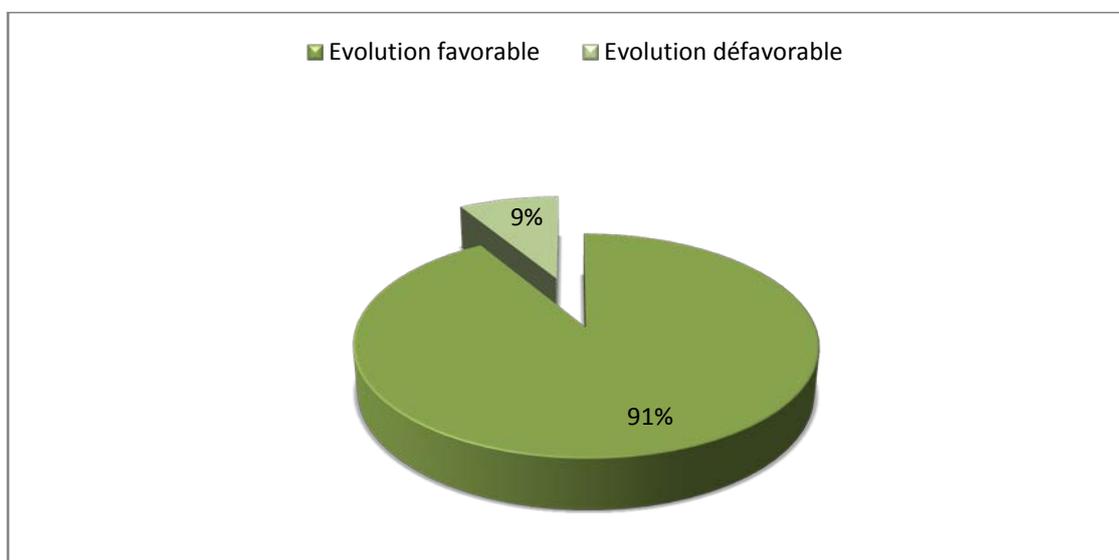


Figure 37 : Répartition des patients en fonction de leur évolution après l'accident

Les patients qui ont évalués favorablement sont sorties après normalisation de leur INR (INR voisin de 1) et TP ($>65\%$). Ils ont été adressés à leur médecin traitant.

Les accidents hémorragiques imputables aux anti-vitamines K (AVK) représentent la première cause d'accident iatrogène. En France, plus de 600 000 personnes sont sous traitement AVK, soit près de 1% de la population. Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'une pathologie cardiaque (valvulopathies, troubles du rythme, syndromes coronariens) et dans un tiers des cas, de la prise en charge d'une maladie thromboembolique veineuse. Ils sont responsables de près de 20 000 hospitalisations /an avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patients année et d'accidents mortels de 1/100 patients année [109].

Aux Etats-Unis, sur plus de 2 millions de sujets traités, la mortalité par accidents hémorragiques est estimée à 1% [110]. Une étude rétrospective sur 530 patients montre une incidence de 2,7% de décès par hémorragie par année de traitement.

Dans l'étude italienne ISCOAT, les auteurs rapportent une incidence hémorragique bien plus élevée que celle de la littérature (0,25 % patients année d'accident fatal, 1,1% patients année d'accident majeur et 6,2% patients année d'accident mineur) pour une efficacité anti thrombotique comparable (3,6% patients année de récurrence) [109].

Il est à signaler que les données nationales ne sont pas disponibles à ce jour.

La particularité de notre étude c'est qu'elle traite les saignements sous acénocoumarol(Sintrom), alors que la plupart des séries de la littérature ont été faites chez des patients sous Coumarine(Warfarine).

1. La population cible

Notre population est caractérisée par une prédominance féminine avec 71,43% de femmes pour 28,57% d'hommes (avec un sexe ratio de 0,4). Cette donnée n'est pas retrouvée dans la plupart des études où la répartition des patients dans les deux sexes semble être équilibrée (L'étude EMIR réalisée en 2008 sur les effets indésirables liés aux AVK retrouve 53% de femmes dans la population étudiée) [110].

Le sexe n'est pas considéré comme facteur de risque d'hémorragie sous AVK. Il s'agit probablement d'un biais lié à la taille de l'échantillon.

Une étude cas témoin a été réalisée à partir de l'étude ISCOAT et publiée en 2000 par Palerti et al. Les cas étaient âgés de 75 ans ou plus et les témoins étaient des patients de moins de 70 ans. Dans cette étude, les patients âgés avaient une incidence d'hémorragie fatale significativement plus élevée. Les auteurs ont remarqué également que, les hémorragies intracrâniennes semblaient survenir pour des INR plus bas chez les sujets âgés que chez les jeunes [111].

Dans notre série, l'âge moyen des patients admis pour accident hémorragique aux AVK était de 72,66 ans.

82,86 % des cas (29 patients) avaient un âge > 65 ans.

2- Traitement anticoagulant des patients

Dans notre étude, tous les patients (35 patients c'est-à-dire 100% de la population) présentant un accident hémorragique étaient sous acénocoumarol (sintrom®).

Il est néanmoins étonnant de constater que cette particularité algérienne perdure bien que :

-La majorité des études internationales utilisent la warfarine (Coumadine®), qui est donc recommandée dans de nombreux pays ;

-La demi-vie de la warfarine est longue (35 à 45h) donc le traitement par Coumadine® permettrait de maintenir un INR plus stable dans le temps, alors que la demi-vie de l'acénocoumarol est courte (8 à 9 h) ;

- Il existe une autre famille des antivitamines K ; les dérivés de l'indanedione dont la fluindione ;

-L'acénocoumarol est responsable de plus d'effets secondaires de type nausées, vomissements, ulcérations buccales ;

Toutefois, ce constat n'a été étayé par aucune étude permettant de considérer le type de molécule utilisé comme lié à un risque accru de complication.

Les indications du traitement par AVK sont fortement dominées par les troubles du rythme supraventriculaire. A cette pathologie correspond également la population la plus âgée.

Ceci est expliqué par la prévalence de la fibrillation auriculaire qui augmente avec l'âge, pour atteindre 10% chez les plus de 80 ans [112]. De plus, avec le vieillissement de la population, les patients présentant une ACFA sont traités plus longtemps. On retrouve cet état de fait dans notre étude où 65,38% des patients traités pour ACFA le sont depuis plus de 5 ans. On saisit ici la problématique liée aux AVK dans son indication principale, où

la nécessité du traitement progresse parallèlement au risque de survenue de complication hémorragique notamment liée à l'âge.

Les MTEV représentent la deuxième indication des AVK. Au cours des années 2000, les indications d'anticoagulation pour ces pathologies ont été restreintes. En 2004, l'ACCP (American College of Chest Physicians) produit des recommandations concernant les indications et les durées de traitements anticoagulants dans le cadre des MTEV [113]. En 2005, les recommandations britanniques reprennent en grande partie celles de l'ACCP. Il est alors convenu que le traitement anticoagulant des thromboses veineuses proximales et des embolies pulmonaires, en cas de facteur déclenchant identifié et transitoire, est limité à 3 mois et à 6 mois ou plus en cas d'absence de facteur prédisposant identifié ou en cas de persistance du facteur favorisant (anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer) [114].

On peut dès lors s'interroger sur les résultats de notre étude où 50% des patients traités par AVK pour une MTEV le sont depuis plus d'un an. Il apparaît ici un probable excès de prescription.

Malheureusement, notre étude ne précise pas le caractère temporaire ou persistant du facteur de risque impliqué dans la MTEV ni s'il a été identifié ni s'il s'agit de MTEV récidivante nécessitant un traitement plus prolongé. Dans ce cas, même si nous le supposons, du fait de l'arrêt de la majorité des traitements AVK à la suite de l'hospitalisation, nous ne pouvons pas conclure formellement à un excès de prescription dans cette indication et donc à une complication hémorragique évitable pour l'ensemble de ces patients.

La troisième indication courante des AVK est la prévention liée aux prothèses valvulaires mécaniques. Elle représente 8,57% dans notre étude.

L'indication des AVK dans les cas de prothèses valvulaires mécaniques ne fait pas débat, seule l'intensité d'anticoagulation varie en fonction du type de valve et de sa position. Par ailleurs, les bioprothèses valvulaires quant à elles ne nécessitent pas d'anticoagulation prolongée au-delà de trois mois après l'implantation (sauf cas particulier d'antécédent cardioembolique ou de fibrillation auriculaire) [115].

Classiquement, on constate qu'il existe un risque accru d'événement hémorragique sous AVK à l'instauration du traitement. Ce phénomène est lié au fait que l'INR est moins stable en début de traitement, la détermination de la posologie pouvant être problématique chez certains patients [116].

Dans l'étude ISCOAT, le caractère récent du traitement est un facteur de risque, par opposition à un traitement ancien (délai depuis l'instauration inférieur à 90 jours versus supérieur à 90 jours) 15,4% d'événement hémorragique pendant les 90 premiers jours contre 8,7% par la suite [95].

Une étude récente met bien en évidence une augmentation du risque dans les 90 jours suivant le début du traitement, le risque diminuant nettement au-delà [116].

Dans notre étude, seulement 3 cas (soit 8,57%) ont présenté un événement hémorragique dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par AVK, et la fréquence des accidents hémorragiques s'est élevée à 91% après 1an de traitement (non respect du traitement et de la surveillance).

Il existe une interaction entre l'ingestion de certains légumes riches en vitamine K et le traitement par l'AVK. Cet effet a été mis en évidence pour les choux, les épinards, la laitue, les brocolis et d'autres légumes qui diminuent l'efficacité des AVK par un effet antagoniste. Ce type d'interaction n'est pas à l'origine d'accident hémorragique, mais parfois à un manque d'efficacité ou à des difficultés d'équilibration. En pratique, il est logique de maintenir une alimentation diversifiée et équilibrée en évitant de trop grands écarts. Ce n'est qu'en cas d'instabilité inexplicée de l'INR qu'un contrôle strict des apports en vitamines k (40g/kg/j) est conseillé .

Dans notre série la majorité des patients ont un régime alimentaire moyen, on a remarqué que cela est lié aux habitudes alimentaires de la population algérienne, 37,14% suivent un régime pauvre en légume et 17,14% suivent un régime pauvre en viande.

Antécédents et comorbidités ont été retrouvés chez 33 patients soit 94,28% de la population de l'étude. Un antécédent d'hospitalisation pour hémorragie sous AVK chez 7 patients soit 20%.

Certaines de ces pathologies sont reconnues comme facteurs de risque indépendants (AVC ischémique, IDM, diabète, insuffisance rénale, âge > 65ans) et servent au calcul du Outpatient Bleeding Risk Index développé en 1998 par Landefeld et Byeth .

Dans notre série, 60% des cas étaient hypertendus, 25% avaient un accident vasculaire cérébral ischémique dans les antécédents, 31% étaient diabétiques, 14,28% avaient une

insuffisance rénale. La fonction rénale doit toujours être appréciée par la clairance de la créatinine calculée par la formule de Gault et Cockcroft. En effet la fonction rénale évaluée uniquement sur la créatininémie est très surestimée et une étude menée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a montré que les effets secondaires, tous médicaments confondus, n'étaient pas corrélés à la créatininémie mais clairement à la clairance de la créatinine [117]

1 seul patient avait comme antécédent une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique intervient à double titre, d'une part l'insuffisance hépatocellulaire peut avoir un retentissement sur la production des facteurs de la coagulation et d'autre part l'élimination de l'anti-vitamine K étant partiellement hépatique et rénale ; si l'élimination est ralentie, l'accumulation peut entraîner un surdosage.

Dans notre étude, 40% des patients avaient au moins une molécule déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi, associée au traitement par AVK.

Les données de l'enquête, réalisée par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par Anti-vitamine K (Etude AVK 2003), retrouvent une association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi dans 69% des cas [118].

L'étude EMIR, en 2007, mettait en cause une interaction médicamenteuse dans 30% des cas d'effet indésirables liés aux AVK [110].

Notre population d'hémorragies sous AVK comporte donc une proportion moyenne de ces associations médicamenteuses.

Dans notre population, les molécules prescrites en association aux AVK sont parfois d'indication cardiovasculaire, il s'agit de l'amiodarone (2,86%), les statines (11,43%), l'aspirine et le clopidogrel (8,57%) et parfois liées à d'autres pathologies, c'est le cas des hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes, et des sulfamides.

Ces associations sont parfois inévitables et doivent, à l'instar de l'aspirine et du clopidogrel, dont l'effet cumulatif sur le risque hémorragique est bien connu, nécessiter une vigilance accrue lors de leur introduction ou de la modification de leur posologie.

3. Les manifestations hémorragiques

Dans la littérature, les hémorragies digestives sont considérées comme la complication la plus fréquente.

Les résultats de l'étude ISCOAT (Italien study on complications of oral anticoagulant) ont montré un taux de 30,4% d'hémorragie digestive, une autre étude faite par 4 cliniques allemandes d'anticoagulants, a rapporté le taux à 36,7% [95, 119].

Dans l'étude rétrospective menée en 2008 au CHU de Caen autour de 80 patients sous AVK, Les hémorragies digestives constituaient la seconde localisation la plus fréquente après celle neurologique. Pour 17 patients, l'extériorisation s'est traduite par des rectorragies ou un méléna. Concernant l'origine du saignement, il s'agissait d'une hémorragie digestive haute pour 80% des patients [120].

L'hémorragie digestive constitue la première manifestation clinique soit 34,29% de notre effectif. Il faut donc rester vigilant concernant cette complication parfois occulte, savoir l'évoquer et la rechercher en cas d'anémie ou d'instabilité hémodynamique. De plus, elle fait partie de celles pouvant nécessiter un geste hémostatique urgent.

L'hémorragie intracrânienne est la complication la plus grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Dans notre série, les hémorragies cérébrales représentaient 2,86% des cas.

Dans notre étude, 2,86 % des patients ont un INR en zone thérapeutique et 97,14 % sont en surdosage. Le risque de saignement sous anticoagulant augmente avec un INR au-delà de 3 .Il peut être nécessaire de préciser qu'un INR en zone thérapeutique ne signifie pas que la coagulation du patient est normale. Cette vérité n'est pas si évidente que cela dans la pratique.

4. Prise en charge thérapeutique

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) regroupent plusieurs facteurs de la coagulation dont la synthèse est dépendante de la vitamine K. Le produit contient les facteurs suivants: Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur anti hémophilique B, d'où son nom PPSB. Il contient également de l'héparine.

L'efficacité des CCP à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans une étude, réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et

al ont montré que l'administration des CCP permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passe de 6,1 à 1,5 [121,122].

Il est à noter que dans notre étude aucun patient n'a bénéficié de CCP

La vitamine K, chez l'adulte, est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K, que ça soit une carence d'apport, de résorption digestive ou d'une hypoprothrombinémie. Les hypoprothrombinémies sont, quant à elles, le plus souvent induites par les AVK et occasionnellement par les raticides. L'effet de la vitamine K n'est pas immédiat mais est obtenu en 4 à 6 heures, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse

Dans notre étude 71,42% des cas ont reçu la vitamine K, bien que :

-La vitamine K corrige lentement l'hémostase d'un patient sous AVK.

-L'administration de vitamine K seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6ème heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK. Par conséquent, un traitement par vitamine K seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un mauvais choix.

L'association de vitamine K et de CCP permet une correction rapide (puisque la durée d'action des CCP est brève), marquée et prolongée de l'INR.

Le PFC est un produit sanguin labile préparé à partir de dons de sang. Il contient des protéines de coagulation.

En cas de surdosage en AVK, l'indication du PFC se limite aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité des concentrés de complexes prothrombiniques [123]

Dans notre série 22,86% de cas ont été transfusé de PFC (2 à 4 poches).

Les CCP sont plus efficaces que les PFC pour corriger l'INR, comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte comparant l'efficacité des PFC à des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [124]. La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe CCP puisque seulement 1 patient sur 6 dans le groupe PFC avait un INR corrigé sous le seuil de 1,5. La correction était aussi plus rapide: 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC.

Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de Boulis et al, réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée en TDM, 2 traitements ont été comparés: vitamine K et PFC versus vitamine K - PFC et CCP [125], comme précédemment la correction dans le groupe des patients recevant des CCP était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas. Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence, les CCP n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux PFC.

L'étude de Yasaka montre que l'administration des CCP doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine K pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6ème heure [126]. En ce qui concerne la voie d'administration, la méta-analyse de Dezee et al conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie cutanée[127]. Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactoïde, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas possible.

Les AVK restent des médicaments très largement prescrits principalement pour deux raisons indépendantes l'une de l'autre : ils restent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique anticoagulante orale possible et leur bénéfice thérapeutique anti-thrombotique est indiscutable dans les trois principales indications de prescription que sont la maladie veineuse thromboembolique, les cardiopathies emboligènes (dont avant tout la fibrillation auriculaire et l'infarctus du myocarde). Malheureusement ce bénéfice prouvé est atténué par le risque hémorragique, dont les conséquences morbides sont dramatiques et dont la mortalité ne doit pas être méconnue par le prescripteur. En France, l'incidence de ce risque iatrogène estimé entre 2 et 8 % conduit à la première cause d'hospitalisation par iatrogénie et est responsable du décès du malade dans 0,6 % des cas , décès compliquant une fois sur deux un saignement intracrânien [109].

Le taux de mortalité dans notre étude est de 8,57% (soit 3 patients). L'accident hémorragique qu'avaient présenté ces patients était grave dans 100% des cas. 1 de ces 3 patients avait pour motif d'inclusion une hémorragie intracrânienne. Une série française de 2004, concernant 44 patients de plus de 75 ans (âge moyen 83,5 ans), retrouve 9% de décès

imputables directement à une complication hémorragique survenant sous traitement par AVK [128]

Ce taux de mortalité est dû probablement au mauvais contrôle thérapeutique, ou à une prise en charge non optimale. Ceci laisse à penser qu'une prise en charge améliorée, en se conformant aux recommandations pourrait limiter cette perte de chance ; des mesures correctives sont nécessaires.

Recommandations au bon usage des AVK

1. Un traitement par AVK ne doit être prescrit que pour les indications validées, après évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques, du risque d'interaction possible avec des pathologies et/ou des traitements associés. Il est nécessaire également d'évaluer et de prendre en compte le contexte médico-social, l'âge et les fonctions cognitives du patient. Toutes ces précautions tiennent aux contraintes et aux risques liés à ce traitement.

2. L'INR permet de déterminer et d'adapter la dose efficace pour le patient.

3. L'INR doit être réalisé au moins une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et chaque fois qu'il existe un risque de modification).

4. Auto-mesure de l'INR

On parle d'auto-mesure (patient self-testing) lorsqu'un patient mesure lui-même ses INR sans nécessité de faire analyser au laboratoire un échantillon sanguin

4. Il est indispensable de réévaluer le rapport bénéfice/risque tout au long du traitement.

5. Une coordination des soins entre médecin traitant, spécialiste, et biologiste est indispensable. Le biologiste doit connaître l'indication afin de prévenir rapidement le médecin et le patient lors de résultats en dehors de la zone cible.

6. Lors de l'instauration d'un traitement par AVK, il est capital de délivrer au patient des éléments sur l'éducation thérapeutique. Il faut expliquer au patient le but du traitement, ses risques, les principes de l'INR, de son contrôle régulier et de l'adaptation de la posologie, les adaptations éventuelles de son mode de vie (activités professionnelles et sportives), de son alimentation (stabilité du régime alimentaire, il faut l'informer sur les principales interactions médicamenteuses, y compris lors de phytothérapie (ex : millepertuis), enfin, il faut enseigner au patient les conduites à tenir en urgence, en cas d'accident ou de surdosage. Le patient a un rôle central dans le bon usage de son traitement et doit avoir une bonne connaissance de celui-ci.

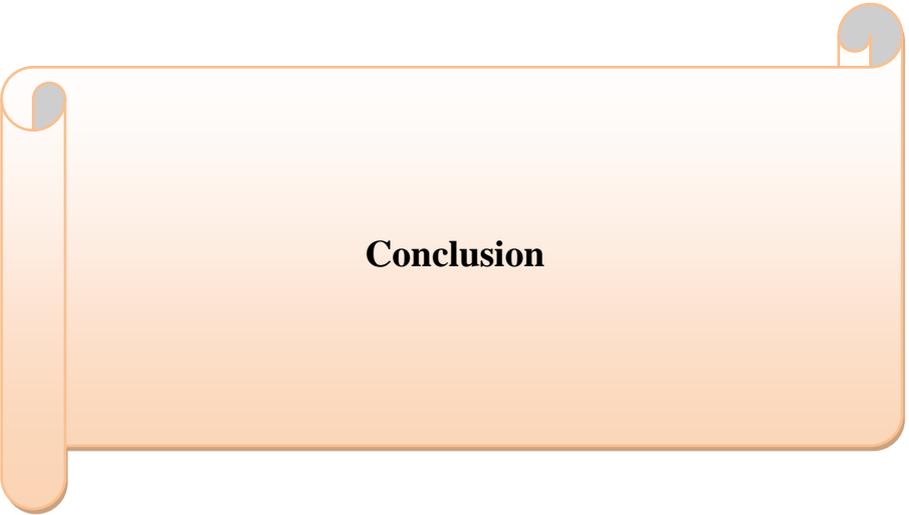
7. Un carnet d'information et de suivi doit être remis au patient.

Le carnet remis au patient lui permet de garder trace des informations sur le traitement et son suivi.

8. En cas d'oubli de prise

En cas d'omission, la dose oubliée peut être prise dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle d'administration. Passé ce délai, il est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser

la dose manquée. Il devra signaler cet oubli lors du contrôle de l'INR et le noter dans son carnet de suivi .



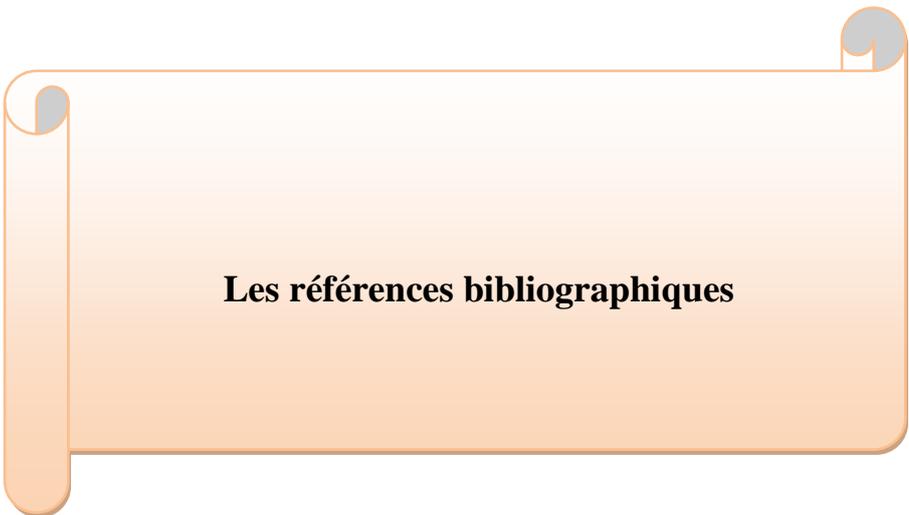
Conclusion

Conclusion

Les AVK sont des anticoagulants utilisés depuis plus d'un demi-siècle, cependant leur maniement est délicat et les risques de complications hémorragiques sont très présents. Nous avons essayé à travers notre étude de faire le point sur les accidents hémorragiques liés aux AVK au niveau des urgences médicales du CHU de Tizi-Ouzou, de faire ressortir les caractéristiques des patients, d'évaluer la gravité des manifestations hémorragiques et de décrire les différents protocoles de prise en charge thérapeutiques appliqués dans le cadre d'urgence.

Il est très important de reconnaître les hémorragies graves en cas de surdosage aux AVK (en particulier les saignements intracrâniens) afin de mettre en route rapidement le protocole thérapeutique adéquat.

L'utilisation actuelle des AVK montre la nécessité de l'adaptation du traitement au cas par cas. De plus, le respect des indications, indissociable d'une véritable éducation du patient (carnet de surveillance), permet une optimisation du rapport bénéfice/risque.



Les références bibliographiques

- [1] Morange PE, Chambost H, Alessi MC. Introduction à la démarche diagnostique de l'hémostase. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-6 [Article 13-018-M-10].
- [2] Hoffman M, Monroe 3rd DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958–65.
- [3] Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. *Encycl Méd Chir*(Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) Hématologie, 13-019-A-05,2002,9p. [Article 13-019-A-10].
- [4] Schved JF. Faculté de médecine Montpellier .Physiologie de l'hémostase.2007
- [5] Gaussem P, Anglés-Cano E. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. EMC - Hématologie 2014;9(3):1-12 [Article 13-019-A-30].
- [6] Sinégre T, Lebreton A. Cirrhose et hémostase *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2017, Issue 490, March 2017, P 56-63.
- [7] Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) Hématologie, 13-019-A-20 ; 2001 ; 7p.
- [8] Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. EMC- Dentisterie, Volume 1, Issue 1, February 2004, P 71-81.
- [9] Deutsch E, Dragosics B, Kopsa H, Mannhalter Ch, Rainer H . Prekallikrein, HMW-kininogen and factor XII in various disease states *Thrombosis Research*, Volume 31, Issue 2, 15 July 1983, P 351-364.
- [10] Vinciguerra C, Durand B, Rugeri L. Déficit combinée en facteur V et VIII de la coagulation ou quand la génétique nous explique les déficits combinés de facteurs de la coagulation. *Immuno-analyse, Biologie Spécialisée*, Volume 22, Issue1, Feb 2007, P 41-47.
- [11] Caquet R Avec la collaboration de Bru A. Guide infirmier des examens de laboratoire. France : Elsevier Masson SAS ;2008.
- [12] Diehl R, Thouvenin S, Reynaud J, Jamal-Bey K, Teyssier G, Stéphan JL, et al . Déficit en facteur XIII chez un nouveau-né *Archives de Pédiatrie*, Volume 14, Issue 7, Jul 2007, P890-892.
- [13] Vignes S, Caputo G, Scrobhaci ML, Bettembourg I, Farge D, Sérénis D. Déficit en facteur XIII: une cause exceptionnelle de saignement. *La Revue de Médecine Interne*, Volume 19, Supplement 1, June 1998, P192S.
- [14] Doutremepuich CH. Hémostase clinique, biologie, thérapeutique, 1^{ère} édition. Médecine et Sciences Internationales paris 1981.
- [15] Eledjam J, scheved JF ,bonnafoux J,EMC physiologie of hémostasis *Ann .Fr.Anesth. Réanimation*,35-42.1985.

- [16] François F, Conséquences des déficits en protéines de la coagulation: Déficit acquis en antithrombine :antithrombine au cours des états septiques sévères le Praticien en Anesthésie Réanimation, Volume 10, Issue 5, Part 2, October 2006, P 22-24.
- [17] Moerloose. P, Reber.G, Pugin.J. Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intra vasculaire disséminée ? Réanimation, Volume 11, Issue 8, Décembre 2002, P 584-590.
- [18] Fourrier F, Inhibiteurs de la coagulation et états septiques graves La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 5, May 2003, P 295-304.
- [19] Olivier M, Brigitte J, Dominique, Sophie S, Eric H, l'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires. Club Rhumatisme et Inflammation CRI 04-2008 ;P 3.
- [20] Guerhazi .S, Conard J , déficits congénitaux en protéine S; difficultés diagnostiques Pathologie Biologie, Volume 57, Issue 6, Septembre 2009, P 483-487.
- [21] Fourrier F. Inhibiteurs de la coagulation et états infectieux graves Réanimation, Volume 17, Issue 4, Juin 2008, P 370-378.
- [22] Jean.B, Hématologie et transfusion, 2ème édition. Elsevier masson paris 2001 .
- [23] Denninger.MH, Exploration de l'hémostase dans les maladies du foie Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2006, Issue 387, December 2006, P 35-47.
- [24] Denninger MH, Geneviève.M , affections hémorragiques par anomalie congénitale ou acquise de la coagulation : (en dehors de l'hémophilie et de la maladie de Willebrand) . EMC Hématologie 1997:10 [Article 13021C10].
- [25] Atul B, Mehta A, Hoffbrand V. Hématologie. 1^{ère} édition. Paris : De Boeck ;2003.
- [26] Claire BS, Ludovic D, vitamine K, anti vitamine K et alimentation Cahiers de Nutrition et de Diététique, Volume 44, Issue 6, Décembre 2009, P 273-277.
- [27]Shearer.M.J. Vitamine K métabolisme and nutrition, Haemostasis and Thrombosis(1992)6 ,92-113.
- [28] Sébastien D, François P, l'hémostase, quelques notions de physiologie. Actualités Pharmaceutiques, Volume 49, Issue 501, December 2010, P14-15.
- [29] Schved J.-F. Hémophilie : physiopathologie et bases moléculaires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-021-B-10, 2008.
- [30] Larréché S, Mion G, Goyffon M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 27, Issue 4, April 2008, P 302-309.
- [31] Vesseron S, Rochais Y. État des lieux en hémostase IRBM News, Volume 33, Issue 3, March–April 2012, P 36-49.

- [32] Lecompte T, Hacquard M, Devignes J. Les anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine .Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 28, Issue 9, Supplement 1, Septembre 2009, P S3-S7.
- [33] Nourier C, pharmacien hôpital Edouard Herriot. Comprendre la coagulation. Congrès Actualités en Réanimation ; Lyon ; FRANCE ; 2013.
- [34] Gruel.Y. Particularités de l'hémostase chez le nouveau-né et implications en pathologie Archives de Pédiatrie, Volume 17, Supplement 3, September 2010, P S93-S100.
- [35] Marcucci C, Chassot P.G. Précis d'anesthésie cardiaque ,chapitre 08 ; coagulation , anticoagulation et hémostase en chirurgie cardiaque .Edition janvier 2015.
- [36] Michel H. Les dysfibrinogènes: Dysfibrinogenemia. Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2006, Issue 378, January 2006, P 43-48.
- [37] Pillon F. Pathologies impliquant des traitements antithrombotiques. Actualités pharmaceutiques. n° 501 .Déc 2010.
- [38] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet. 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
- [39] Armand-Perrouxa M, Barrellier T. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? . Encycl Méd Chir(Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) Réanimation (2008) 17, 736-744.
- [40] Riera H , Lelièvre J, Gouriou M, Lorillon P, Lebot M, Borgnis-Desbordes N Place des héparines et des héparinoïdes de synthèse dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse . Actualités Pharmaceutiques Hospitalières, Volume 3, Issue 9, March 2007, P22-33.
- [41] Olie V. La maladie thromboembolique, étude des facteurs de risques de récive 2011.Université Paris - Sud.
- [42] Samama.MM ,Hémorragie et thrombose du diagnostic au traitements. Elsiver masson paris ,2009.
- [43] Berruyer M, Hanss M, Ffrench P, Marc D. Anomalies Constitutionnelles de l'hémostase impliquées dans la thrombose veineuse Revue Française des Laboratoires, Volume 2002, Issue 339, January 2002, P 45-52.
- [44] Juillard-D D, Buchmuller-Cordier A, Décousus H, Viallon A et Tardy B. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et MédicalesElsevier SAS, Paris, Urgences, 24-038-B-10, 2000, 9 p.
- [45]Lorut.C . Embolies pulmonaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et MédicalesElsevier SAS, Paris. Cardiologie Angéiologie 2 (2005) 531–541.

- [46] Czals.HD, François.J, Rouquette .I, Penaul. , Fléjou.JF , pathologie vasculaire et troubles circulatoire COPATH , 2012 .
- [47] Cambus J.P, Boneu.B. Prescription et surveillance des antithrombotiques
Physiopathologie des thromboses traitements antithrombotiques. Edition 2008-2009.
- [48] Lecompte.T, Toussaint-Hacquard .M , Inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-F-10 , 2005.
- [49] Ajzenberg.N, Fischer .A , L'hémostase pour les cardiologues : les cibles des anti-agrégants et des anticoagulants physiopathologie cardiovasculaire pratique , n°231 octobre © 2014 Elsevier Masson SAS.
- [50] ANSM , Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance – Avril 2014.
- [51] Susen S, Zawadzki C, Asseman P et Jude B. Traitements fibrinolytiques . Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Hématologie, 13-022-E-10, 2003, 8p.
- [52] Michel.V , Biochimie-Hématologie, 3^{ème} édition. Wolters kluwer SA 2007.
- [53] Sophie. LF Les nouveaux anticoagulants : indications, surveillance et mode d'action.
- [54] LeHeuzey.JY , Enjeux du futur, nouveaux médicaments antithrombotiques, New antithrombotic drugs , Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 58 (2009) S64–S66.
- [55] GEHT. Rivaroxaban et tests de biologie médicale V1 – Octobre 2012.
- [56] Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-D-10, 2010.
- [57] Zini.JM. Traitements par les héparines. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0220, 1998, p 4.
- [58] Samama.MM : Les héparines. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie [13-022-D-10] (1996).
- [59] Wahl.D, Toussaint.M , Zuily.S, Lecompte.T. Iatrogénie des héparines , Journal des Maladies Vasculaires, Volume 35, Issue 2, March 2010, P 81.
- [60] Elalamy I. Thrombopénies induites par l'héparine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-D-30, 2011.
- [61] Bruno L, Emmanuel O. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique, Les anticoagulants, la revue du praticien, 2008.
- [62] Talbert M, Willoquet G et Labayle D. Guide Pharmacologie Pharmaciens et étudiants en Pharmacie . 5^{ème} édition. Lamarre Paris 2004. P 442-502.

- [63] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:188S-203S.
- [64] Cohen Y, Jacqot C . Pharmacologie . 6eme édition. Paris ; MASSON ;2008 . p 286-289 .
- [65] Swynghedauw.B , Les nouveaux anticoagulants et l’histoire de la coagulation Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique, Volume 2011, Issue 195, February 2011, P 25-27.
- [66] Fourcad M. Arixtra® (fondaparinux sodique) . Actualités thérapeutiques , AMC pratique n°213 décembre 2012.
- [67] Lassen.MR, Bauert.KA, le fondaparinux plus efficace que les HBPM dans ta maladie thromboembolique. 2002 .
- [68] Monsuez.JJ . Les anti-vitamines K : une histoire rurale , Encycl méd chir Elsevier Masson Arch Mal Coeur Vaiss Prat 2016;2016:33–35.
- [69] Mueller.RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. Circulation. 1994 Jan; 89(1) :432-49. [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8281678
- [70] Montastruc.JL , Bagheri.H , Montastruc.F. La maladie thrombo-embolique veineuse © 2015, Elsevier Masson SAS.
- [71] Link K. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation. 1959 ;19 :97-107. [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.medicine.wisc.edu/~warfarin_discovery.pdf
- [72] Zini.JM. Antagonistes de la vitamine K. EMC (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0210, 1998, 4 p.
- [73] Simonnet.V , Cambus.JP, Léger.P Boneu.B. Antivitamines K : utilisation pratique Encycl Méd Chir Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 13-022-D-50 ; 2003.
- [74] ANSM – Les anticoagulants en France en 2012 Etat des lieux et surveillance Juillet 2012.
- [75] Notice des AVK 2011 Information destinée aux patients Texte issu des Rectificatifs d’AMM de mai 2011 - Approuvé par la Commission d’AMM du 07 oct 2010.
- [76] Bernard D.Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé :antivitamine- K ., le 20 décembre 2000.
- [77] Moreau C, Siguret V, Lorient AM .Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique , Elsevier Masson SAS. 90-20-0018,2011.

[78] AFSSAPS. Antivitamines K. Informations destinées aux professionnels de santé. 2004 :<http://afssaps.sante.fr/>.

[79] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb 6;141:e44S–e88S.

[80] Lebonneic B, La cible de la warfarine identifiée. Médecine science. 2004 ; 20 (5):512-514 .

[81] Bristol MS, Monographie de la coumadine, Montréal, 2012 [réf. du 24 novembre 2013] disponible sur www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/COUMADIN_FR_PM.pdf

[82] Siguret.V, Gouin-Thibault.I. Surveillance des traitements anticoagulants : dérivés hépariniques et antivitamine K. EMC- Biologie médicale 2012 ;7(2) :1-11[Article 90-20-0165-A].

[83] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé schéma commun anti-vitamine k (AVK) texte a été approuvé le 03 Juillet 2008 par la commission d'AMM de l'AFSSAPS, présidé par le Professeur Daniel.V.

[84] Robert G , Bradley S, David C . Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. American Heart Association; 1995; 26: 1471-1477.

[85] Hirsh J, Dalen JE , Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulant : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001 ; 119 (suppl) : 8S-21S .

[86] Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante Recommandations du GEHT : année 2000 .

[87] SIE P, Sémiopathologie, hématologie clinique et médicaments des affections hématologiques, Toulouse : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 2004-2005.

[88] Bezeaud A et Guilin MC, Exploration de la coagulation . *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,Paris) Hématologie, 13-019-A-25,2001, 3p.

[89] Organisation mondiale de la santé, Comité OMS de la standardisation biologique.33ème rapport, série de rapports techniques n°687, Genève : 1983.

[90] Stéphane B. Le bilan d'hémostase et de coagulation *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 54, Issue 542, January 2015, P 59-61.

[91] Evaluation de l'auto-surveillance de l'INR chez les patients adultes traités par les anti vitamine K .HAS ,octobre 2008 disponible sur <http://www.has-santé . fr>

- [92] Siguret V , Gouin I , Golmard JD , Geoffroy S , Andreux J , Pautas E .Polymorphismes du cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) et posologie à l'équilibre pour des patients âgés traités par warfarine .La revue de médecine interne 25 (2004) 271–274 .
- [93] Moreau C , Lorient M A , Siguret V. Les antagonistes de la vitamine K : de leur découverte à la pharmacogénétique Ann Biol Clin 2012 ; 70 (5) : 539-51.
- [94] Boneu.B, Léger.P. Le traitement anticoagulant oral : modalités pratiques et intérêt des cliniques d'anticoagulant Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 51, Issue 3, 2002, P 164-168.
- [95] Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). The Lancet. 1996;348(9025):423–438.
- [96] Sébastien F .Antivitamines K. Actualités pharmaceutiques ,n° 524 , mars 2013.
- [97] Vigue B, Ract C, Tremey B et al. Ultrarapid management of oral anticoagulant therapy related surgical intracranial hemorrhage. Intensive Care Med.2007 ; 33 : 721-5.
- [98] Elalamy I. Accidents des traitements anticoagulants oraux. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 24-038-D-10 ;2003 ; Editions Scientifiques et Médicales ,Elsevier SAS.
- [99] Mathevon T, Klisnick A, Aurouet M ,Philippe JM , Schmidt J. Les accidents hémorragiques (Facteurs prédictifs de risque hémorragique sous AVK Rev MEd Interne 2003 ; 24 Suppl 4.
- [100] Delorme S .Accidents des traitements anticoagulants oraux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence,25-190-B-10,2011 .
- [101] Haute Autorité de Santé.Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier - avril 2008. Journal des Maladies Vasculaires (2008), 115; No of P 12.
- [102] Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost 2000;84(5):805-10.
- [103] Detournay B . Coût direct des AVK en France Archives of Cardiovascular Diseases Supplements, Volume 8, Issue 2, February 2016, P 174-179.
- [104] Pautas E, Mitha N, Monti A, Boddaert J. Gestion des accidents des anticoagulants aux urgences 2011 ,confrences toxicologie.
- [105] Moussa F, Pressac M .Vitamine K: Cahier de formation en biologie médicale. Bioforma 2007 ; n°38 :64-73.

[106] Tremey B, Vigue B. Prise en charge des accidents des anticoagulants Réanimation, Volume 17, Issue 4, June 2008, P 363-369.

[107] Tremey B . Accidents hémorragiques sous AVK : actualités sur les modalités de prise en charge, Copacamu 2008.

[108]Tremey B .Accident vasculaire cérébral hémorragique sous AVK. Neuro Réanimation.2006.

[109] Elalamy I. Accidents des traitements anticoagulants oraux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-190-B-10, 2007.

[110] Communiqué de presse AFSSAPS 25 septembre 2008.

[111] Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C,D'Angelo A, Moia M, Guazzaloca G, Musolesi S, Coccheri S. Oral anticoagulant treatment in the elderly : a nested, prospective, cas-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 470-480.

[112] Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126;429S-456S.

[113] Harry RB, Giancarlo A, Russel DH, Thomas MH, Martin HP,Gary E Raskob. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126;401S-428S.

[114] Baglin.PT, Keeling.DM , Watson.HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin):third edition--2005 update. British Committee for Standards in Haematology. 2005.

[115]Deeb N Salem, Paul D Stein, Amin.A, Henry I Bussey, Dieter H ,Nancy M, Stephen GP. Antithrombotic therapy in valvular heart diseasenative and prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic andThrombolytic Therapy. Chest 2004; 126; 457S-482S.

[116]Tremey.B. Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines k. Journal Européen des Urgences (2009)22, S1-S4.

[117]Anonyme. 19ème journées françaises de pharmacovigilance : Les faits marquants. Prescrire 1998 ; 18,187 : 595-8.

[118]AFSSAPS Janvier 2004. Enquête réalisée dans des pharmacies d'officine auprès de malades traités par antivitamine K par l'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Etude 2003).

[119]Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Eng J Med 1995; 333: 11-17.

[120] Fanikos.J, , MBA, N Grasso-Correnti.N, BSN, Shah.R, BS, Kucher.N,and Samuel Z , Goldhaber.MD. Major bleeding complication in aSpecialized Anticoagulation Service. American journal of cardiology,2005; 96: 595-598.

- [121] Gouezec.H, Jégo.P, Pierre BC, Stanislas ND, Isabelle.G. Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. Transfusion clinique et biologique. Vol 12;2005; 169-(73).
- [122] Godier.A, Pernod.G, Sié.P. Gestion péri opératoire des avk(74) ,recommandations 2008. MAPAR 2009, 331-339.
- [123] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45:1113-8.
- [124] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V,Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex₁) for rapid reversal of oral anticoagulation. Throm Res 2004;113: 371-8.
- [125] Cartmill M, Dolan G, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000; 14: 458-61.
- [126] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45:1113-8.
- [127] Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Effet of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Hematol 2003;82: 121-3.
- [128] Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Complications hémorragiques liées aux antivitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence : intérêt d'un index prédictif de saignement.JEUR. 2004; 17:15-20.



Les annexes

Annexe I : Contenu en vitamine k de quelques aliments

Aliments	Poids (g)	Vitamine K (μg)
Lapin	220	10
Agneau	300	17
Poulet	150	10
Bœuf	150	10
Cheval	150	10
Jambon	110	8
Poisson	250	10
Thon	80	8
Emmenthal	40	2
Œuf	N=1	25
Pomme de terre	400	16
Pain blanc	100	3
Riz	80	3
Beurre	10	5
Huile	10	3
Laitue	50	80
Brocolis	200	66
Épinards	60	65
Tomates	200	36
Asperges	250	27
Choux	100	34
Chou-fleur	300	10
Haricots verts	100	14
Carottes	100	10
Fraises	100	12
Pommes	240	11
Oranges	250	10

Annexe II : Fiche d'exploitation

Fiche de renseignement du patient

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : Homme

Femme

Diagnostic :

.....
.....

Nom de l'AVK :

.....

La posologie :

.....

Date du début de traitement :

.....

Suivi régulier par :

- Généraliste
 Cardiologue
 Hôpital
 Aucun

L'INR cible :

Fréquence de la surveillance biologique :

- 1 fois par mois
 2 fois par mois
 1 fois par semaine
 2 fois par semaine
 3 fois par semaine

Alimentation :

Légumes verts : élevée moyenne pauvre

Viandes : élevée moyenne pauvre

Autres maladies et prises médicamenteuses :

.....
.....
.....

Antécédents de surdosage en AVK :

Oui Non

Antécédents d'accidents hémorragiques sous AVK :

Oui Non

Antécédents d'hospitalisation pour surdosage en AVK :

Oui Non

Nature de l'accident hémorragique :

.....
.....

Le jour de l'accident

* INR :

* TP :

* Autres paramètres biologiques :

.....
.....

Nécessite une hospitalisation :

Oui Non

Durée d'hospitalisation :

(Entrée : .../.../..... Sortie : .../.../.....)

Prise en charge :

.....
.....
.....

A la sortie :

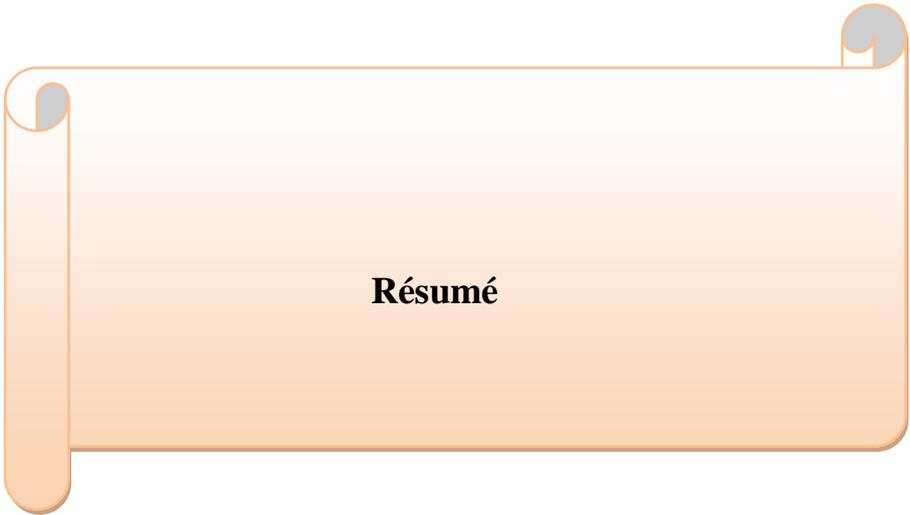
.....
.....

Evolution :

- Favorable
 Défavorable

Autres complication :

.....
.....



Résumé

Résumé

L'intérêt clinique des antivitamines K a été démontré dans de nombreuses situations pathologiques thromboemboliques. Leur prescription ne cesse d'augmenter. La survenue d'un saignement reste la complication la plus redoutée des AVK et la prévention demeure un souci essentiel dans le suivi des patients sous AVK. Le but de cette étude est de faire un état des lieux sur les accidents hémorragiques des patients sous AVK admis au niveau des urgences médicales du CHU de Tizi-Ouzou et de mettre l'accent sur la prise en charge thérapeutique de ces accidents dans le cadre d'urgence. Nous avons réalisé une étude descriptive prospective sur 5 mois portant sur 35 malades. L'âge moyen de nos patients est de 72,66 avec un sexe ratio de 0,4. On note dans notre série le terrain multi-taré des patients sous AVK. L'ACFA était la principale indication recensée. Le saignement extériorisé était le plus fréquent. La conduite était différente en fonction des cas basée sur l'arrêt des AVK, l'administration de vitamine K, la transfusion de culots globulaires et plasma frais congelé. 9% des patients admis sont décédés. La poly médication, l'âge avancé et les tares associées sont apparues comme facteurs corrélés au risque hémorragique. La prévention de la survenue de ces accidents est à la base de la prise en charge, d'où l'importance de l'information et de l'éducation des différents intervenants dans cette complication iatrogène potentiellement mortelle.

Mots clés : Antivitamine K, accidents hémorragiques, Vitamine K.

Abstract

Hemorrhagic stroke associated with vitamin K antagonists in emergencies. The clinical relevance of vitamin K antagonists (AVK) has been demonstrated in many pathological situations thromboembolic their prescription is increasing. The occurrence of bleeding is the most feared complication of VKA and prevention remains a key concern in the despatients monitoring under AVK. The purpose of this study is to make an inventory of the haemorrhagic accidents of patients under AVK admitted to the medical emergency department of the Tizi-Ouzou University Hospital and to focus on the therapeutic management of these accidents within the framework emergency. We conducted a prospective study over a period of 5 months of 35 patients. The average age of our patients is 72,66 with a sex ratio of 0.4. We note in our series multi- calibrated field AVK patients. Atrial fibrillation was the main indication identified. Externalized bleeding was the most common. Conduct was different depending on the case based on the judgment of AVK, administration saw K, transfusion of red blood cells and fresh frozen plasma. 9% of patients admitted died. Polypharmacy, advanced age and associated defects were identified as risk factor for bleeding under AVK. Preventing the occurrence of these accidents is based on the assumption, hence the importance of information and education of stakeholders in this iatrogenic potentially lethal complication.

Key words : Antivitamin K, Hemorrhagic accidents, Vitamin K.