

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 024/10

LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES AUX ANTIVITAMINES K

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/02/2010

PAR

Mlle. TEACH FADWA

Née le 06 Décembre 1984 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Antivitamine K - Hémorragie - Facteurs de risque - Prévention

JURY

M. KANJAA NABIL.....	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. MAHMOUDI ABDELKRIM.....	} JUGE
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. AKOUDAD HAFID.....	
Professeur agrégé de Cardiologie	

PLAN :

INTRODUCTION	4
POUR MIEUX COMPRENDRE	6
I-PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION	7
II-LES ANTIVITAMINES K	11
1. Découverte des AVK	11
2. Mécanisme d'action des AVK	13
3. Principales caractéristiques.....	14
4. Y-a-t-il d'autres effets indésirables que les accidents hémorragiques.....	15
MATERIEL ET METHODES	17
RESULTATS.....	20
1.Caractéristiques des patients.....	21
2.Caractéristiques de l'événement.....	26
DISCUSSION	30
I-EPIDEMIOLOGIE	31
II-LES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES.....	34
III-CLASSIFICATION (SAIGNEMENT MAJEUR/MINEUR).....	38
IV-FACTEURS DE RISQUE PREDICTIFS DE SAIGNEMENT SOUS AVK	40
1-Score de Beyth et Landefeld	40
2-Intensité de l'anticoagulation (surdosage)	41
3-L'âge	42
4-Comorbidités.....	43
5-Début de traitement	44
6-Interactions médicamenteuses	44
7-Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique.....	47
8-Le risque hémorragique et variation de l'INR	48
9-Indication	48
10-Autres facteurs de risque:	49
V-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: ENFIN DES RECOMMANDATIONS !	50
A-Produits hémostatiques	50
B-Prise en charge thérapeutique: recommandations de l'HAS	56

VI-PREVENTION DES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES SOUS AVK	65
A-Respecter les indications des AVK.....	65
B-Respecter les contre-indications	67
C-Conduite pratique du traitement.....	68
D-Situations particulières	69
1.Gestion péri opératoire des AVK	69
2.AVK et grossesse.....	75
E-.Autres moyens de prévention.....	79
VII-Y A-T-IL DES NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT ANTICOAGULANT ?.....	81
1-Pourquoi des nouveautés ?	81
2-Dabigatran, Rivaroxaban:	81
CONCLUSION	85
RESUME	87
BIBLIOGRAPHIE	93

LISTE DES ABREVIATION

ACCP :	The American College of Chest Physicians
ACFA :	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
AINS :	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT :	accident ischémique transitoire
ARAI :	antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
AVK :	antivitamine k
AVC :	accident vasculaire cérébral
CAC :	clinique d'anticoagulant
CCP :	concentrés de complexe prothrombinique
CIVD :	coagulation intra vasculaire disséminée
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	héparine de bas poids moléculaire
HNF :	héparine non fractionnée
HTA :	hypertension artérielle
IDM :	infarctus de myocarde
IEC :	inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR :	International Normalized Ratio
MTEV :	maladie thrombo-embolique veineuse
PAS :	pression artérielle systolique
PAM :	pression artérielle moyenne
PFC :	plasma frais congelé
PVM :	prothèse valvulaire mitrale
RCP :	recommandations pour la pratique clinique
RVM :	remplacement valvulaire mitral
TCA :	temps de céphaline activée
TP :	Taux de Prothrombine
TVP :	thrombose veineuse profonde
VG :	ventricule gauche

INTRODUCTION

Les antivitamines k (AVK) sont les seuls antithrombotiques oraux, disponibles à l'heure actuelle, utilisés pour la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et veineuse.

L'augmentation de leur utilisation s'explique par l'élargissement de leurs indications ainsi que le vieillissement de la population.

La prescription fréquente des AVK s'accompagne d'une augmentation des accidents iatrogènes liés à ce type de traitement. Les accidents hémorragiques sont les complications les plus graves et les plus redoutées.

Le but de ce travail est de ressortir les facteurs de risque chez les patients présentant des accidents hémorragiques sous AVK. Ainsi que d'évaluer les modalités de la prise en charge thérapeutique de cette complication iatrogène fréquente et potentiellement grave.

L'accent sera mis sur la prévention de ces accidents qui mettent en jeu le pronostic fonctionnel et parfois vital.

Pour mieux comprendre

I. PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION [1]

Les phénomènes d'hémostase ont pour finalité de limiter les déperditions sanguines, grâce au colmatage des brèches vasculaires par un caillot fait de plaquettes et de fibrine. Ils mettent en jeu les vaisseaux, les plaquettes sanguines et des protéines plasmatiques. Il est habituel de distinguer deux types de processus: l'hémostase primaire comprend la séquence d'événements qui permettent la formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la lésion vasculaire, alors que la coagulation plasmatique englobe les réactions enzymatiques qui conduisent à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La distinction est en réalité artificielle, car les deux processus sont simultanés et interdépendants.

La conception classique du phénomène de la coagulation comportait 2 voies d'activation: voie intrinsèque et voie extrinsèque, alors que le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction. Cette conception duelle correspond en fait aux processus de la coagulation in vitro.

L'activation de la coagulation répond, in vivo, aux lésions vasculaires qui exposent le sous-endothélium au contact du sang, et aux plates tissulaires qui introduisent dans la circulation une substance procoagulante, appelée facteur tissulaire.

La coagulation est faite d'une série de réactions enzymatiques, qui font intervenir les plaquettes et les facteurs plasmatiques de coagulation. Ces réactions sont caractérisées par la transformation de proenzymes en enzymes, par protéolyse limitée. Elles ont pour particularité de comporter des interactions moléculaires, protéine-protéine et protéine-surface membranaire, qui ont pour conséquence d'amplifier le processus d'activation et de le localiser au niveau de la brèche vasculaire (schéma 1) [2, 3].

Les réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation de fibrine sont modulées par des inhibiteurs physiologiques. L'équilibre qui existe entre les forces tendent à faire coaguler le sang et les mécanismes qui limitent la coagulation aux seules plaies vasculaires, est fondamental, car il détermine le maintien de la fluidité du sang dans le système vasculaire [1].

Les protéines de la coagulation sont synthétisées dans les hépatocytes puis excrétées dans la circulation sanguine, à l'exception du facteur tissulaire produit par l'endothélium vasculaire.

Certaines protéines de la coagulation n'acquièrent leur activité fonctionnelle qu'en présence de la vitamine k. Ces protéines sont 4 facteurs de la coagulation: la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur anti-hémophilique B (facteur IX), et le facteur de Stuart (facteur X). Ainsi que deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation: les protéines C et S.

Tableau 1: les facteurs de la coagulation [1]

Nomenclature internationale	synonymes	Lieu de synthèse	Concentration plasmatique mg/ml	Demi-vie	Fonction
I	Fibrinogène	Hépatocyte, Mégacaryocyte	2000-4000	3-4 jours	Substrat
II	Prothrombine	Hépatocyte	100-150	3-5 jours	Zymogène
V	Proaccélérine	Hépatocyte et/ou cellule endothéliale	5-10	12-36 heures	Cofacteur
VII	Proconvertine	Hépatocyte	0,35-0,60	4-6 heures	Zymogène
VIII : C	Facteur antihémophilique A	?	?	10-16 heures	Cofacteur
IX	Facteur antihémophilique B	Hépatocyte	3-5	24 heures	Zymogène
X	Facteur de Stuart	Hépatocyte	7-17	36-48 heures	Zymogène
XI	Plasma thromboplastin antécédent (PTA)	?	3-6	2-3 jours	Zymogène
XII	Facteur Hageman	?	30-40	2 jours	Zymogène
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte, mégacaryocyte	20-30	7 jours	Zymogène
Prékallikréine	Facteur Fletcher	?	25-40	?	Zymogène
Kininogène de haut poids moléculaire	Facteur Fitzgerald	?	70-90	?	Cofacteur

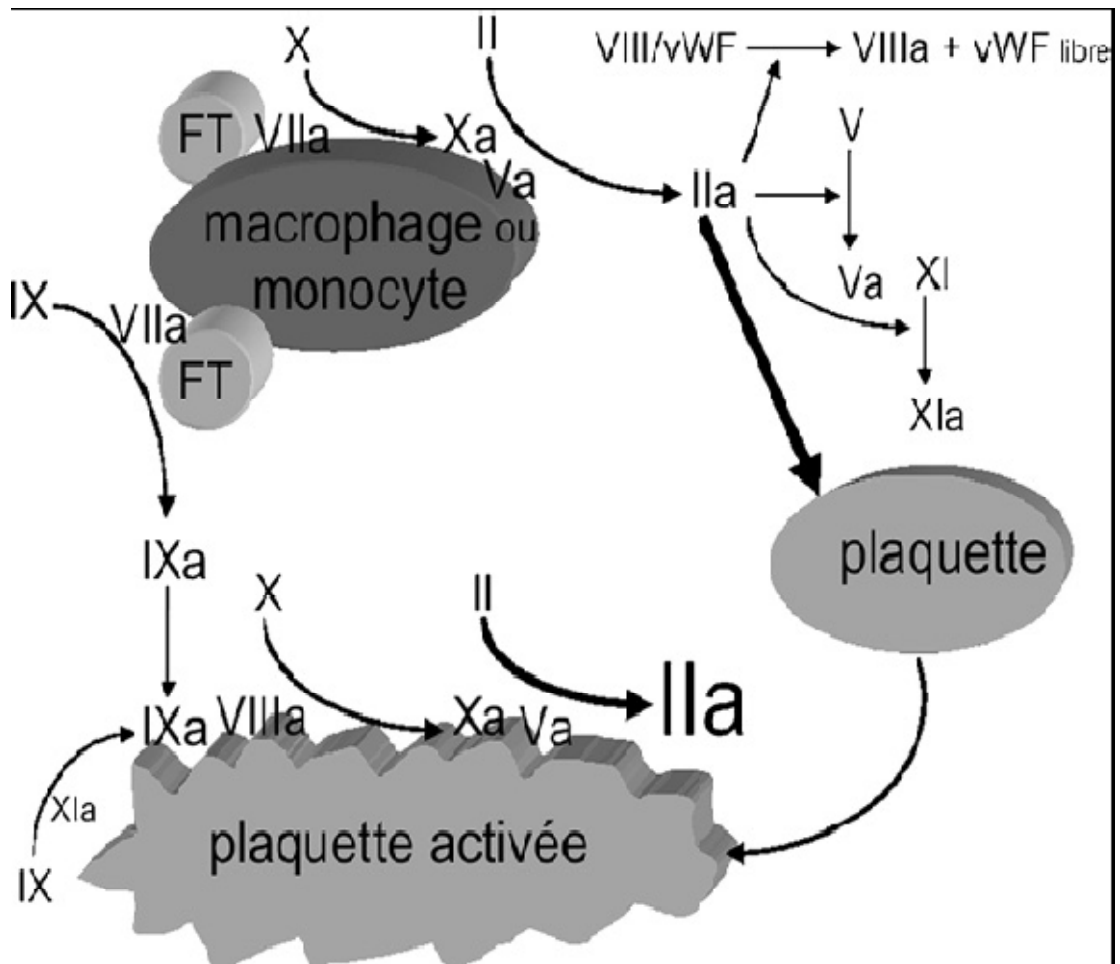


Schéma 1 : schéma récent de la coagulation [4]

II. LES ANTIVITAMINES K

1. Découverte des AVK [5]

Dans les années vingt, les fermiers de l'Alberta (Canada) ont constaté qu'une étrange maladie atteignait leur bétail. Certaines vaches ou génisses avaient un comportement anormal: elles devenaient apathiques, un peu figées, en même temps que se développaient des tuméfactions sous-cutanées, principalement au niveau des hanches, des mamelles et du cou. Les muqueuses étaient pales. On constatait le plus souvent des saignements au niveau des narines, mais aussi dans les selles, les urines et le lait. Le décès survenait alors. La maladie pouvait être transmise au veau, responsable de mort in utero, d'avortement ou de veaux mort-nés. Fait troublant, la maladie était parfois totalement asymptomatique, se révélant alors par un saignement incoercible lors de la castration, ou bien causant la mort d'un ou plusieurs animaux, sans signe clinique précurseur.

Schofield, un vétérinaire de l'Alberta, montra en 1921 qu'il s'agissait d'une maladie hémorragique du bétail, les tuméfactions sous-cutanées étaient des hématomes et les décès d'animaux asymptomatiques étaient dus à des hémorragies internes. Il établit que cette maladie était liée à la consommation de fourrage avarié à base de trèfle rouge et de mélilot, d'où son nom de « sweet clover disease ». L'éviction du fourrage ou de la transfusion de sang frais provenant du bétail sain étaient les seuls moyens de juguler les manifestations hémorragiques. Quand le bétail était alimenté avec ce type de foin avarié, des manifestations hémorragiques survenaient vers le quinzième jour, aboutissant au décès de l'animal en 30 à 50 jours.

Le mélilot avait été introduit en Amérique du nord au début du siècle car il avait la vertu de pousser sur des sols appauvris. Il pouvait donc remplacer les herbages traditionnels qui ne permettaient pas de répondre aux nouveaux besoins

d'intensification de production dans l'élevage. Le plus dangereux pour le bétail était en fait le mélilot moisi, reconnaissable à son odeur, identique à celle d'un composé extrait à partir de la fève tonka, produite par un arbre de la famille des légumineuses papilionacées appelé «coumarou» ou «coumarouna» par les brésiliens, devenu par les naturalistes coumarouna odorata, d'où le nom de «coumarine» donné au produit extrait de la fève tonka. La coumarine est normalement présente dans le mélilot (l'acide coumarinique s'appelle aussi acide mélilotique) mais elle est peu toxique.

En revanche, dans les moisissures du mélilot est synthétisé un produit toxique, la dicoumarine ou 4-hydroxy-coumarine, isolée en 1939 par Karl Link de l'université du Wisconsin. L'idée d'utiliser le dicoumarol en thérapeutique se heurtait à l'absorption orale très irrégulière du produit. C'est lors d'un séjour en sanatorium en 1945 que Karl Link se passionna pour l'histoire de la lutte contre les rats et décida de faire du dicoumarol le raticide idéal. En effet, l'effet différé du composé contournait la prudence des rats, qui ont pour habitude de faire ingérer par un des leurs une nourriture suspecte ou nouvelle, afin de voir si celle-ci est toxique. En 1948, Karl Link synthétise un dérivé qu'il juge utilisable et le baptise «warfarin», mot hybride formé à partir de «Wisconsin Alumni Research Foundation » (qui subventionnait sa recherche) et du suffixe de coumarin. Ce dérivé fut lancé uniquement comme raticide. Les français lui donnèrent le nom de mort-aux-rats.

En 1951, une recrue de la marine américaine tenta sans succès de se suicider avec de la warfarine. Son rétablissement rapide incita les cliniciens à envisager son application à l'homme du fait de ses propriétés anticoagulantes. En 1953, la warfarine est testée chez des volontaires humains, permettant sa commercialisation en 1954, la même année, le président Eisenhower bénéficia de cette thérapeutique lors de son infarctus du myocarde. Elle deviendra la première molécule d'une grande classe thérapeutique, les antivitamines k, héritières de la mort-aux-rats.

A la même époque est caractérisée la vitamine K (K du danois Koagulation), dont la carence est associée à des manifestations hémorragiques, ce qui valut le prix Nobel de Médecine et de physiologie au Danois Henrik Dam et à l'Américain Edouard Daisy.

2. Mécanisme d'action des AVK [6, 7]

La vitamine k intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X), c'est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH² terminale de la chaîne polypeptidique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique. Seuls les facteurs gammacarboxylés peuvent se lier aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires par l'intermédiaire de ponts calciques et participer à la génération de thrombine, notamment à la surface des plaquettes activées.

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine k doit être sous forme réduite, alors que la vitamine k naturelle d'origine alimentaire est oxydée. Les AVK empêchent la réduction de la vitamine k en inhibant l'activité de deux enzymes impliquées dans ce mécanisme.

Plus récemment, on a reconnu l'effet de la vitamine k sur la gammacarboxylation de la protéine C et de la protéine S, éléments essentiels d'un système inhibiteur de la génération de thrombine à la surface de l'endothélium. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'importance respective de ces effets sur les facteurs de la coagulation et sur ce système inhibiteur, on sait que les malades qui présentent des thromboses en rapport avec un déficit constitutionnel en ces deux inhibiteurs, tirent bénéfice d'un traitement anticoagulant par les AVK.

Plus de 90% des AVK absorbées per os circulent dans le plasma liées à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Lorsque la

concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement, ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître quand d'autres médicaments qui déplacent les AVK de l'albumine sont administrés simultanément.

La demi vie des facteurs de la coagulation vitamine k dépendants, varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2-3 jours (facteur X, II). Après administration de l'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent seront les facteurs dont la demi vie est courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi vie est la plus longue. Equilibrer un traitement AVK demande donc plusieurs jours et en pratique jamais moins d'une semaine [6].

3. Principales caractéristiques [8]

Les AVK ont toutes, une analogie avec la vitamine k. Elles sont scindées en deux groupes suivant leur pharmacocinétique: celles à demi vie courte et celles à demi vie longue (tableau 2). La biodisponibilité de ces molécules est de 100%, ce qui explique un effet plus stable pour les AVK de longue durée de vie. La dégradation suit un cycle entérohépatique et les métabolites sont excrétés au niveau des selles et des urines. Les AVK passent la barrière placentaire.

La prescription des AVK à durée d'action courte pose des problèmes, du fait d'un moins bon contrôle de l'équilibre de l'anticoagulation en une prise par jour. Des variations nyctémérales du taux du facteur VII et de l'INR ont été rapportées après une prise par jour d'acénocoumarol [9]. Ces résultats ont conduit à fractionner la posologie quotidienne en deux prises par 24 heures. Ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études.

Les AVK à élimination lente permettent une plus grande stabilité des résultats biologiques et peut-être un risque hémorragique moindre. Leur longue durée d'action peut poser des problèmes en urgence.

Le choix d'une AVK devrait donc s'appuyer sur la molécule, avec le meilleur rapport bénéfice thrombotique/risque hémorragique, en une prise par jour, le soir, afin d'adapter les doses au contrôle biologique du matin. Mais le choix reste difficile, du fait du manque de données dans la littérature entre les différentes AVK et le fait que les grandes études cliniques reposent principalement sur une seule molécule: la warfarine [8].

Tableau 2: principales caractéristiques des AVK [6]

Médicaments	Demi-vie (heure)	Durée d'action	Dose/comprimé (mg)
Demi-vie courte			
Acénocoumarol (Sintrom®)	8 à 9	48 à 96	1 ou 4
Phénindione (Pindione®)	5 à 10	24 à 48	50
Demi-vie longue			
Tioclomarol (Apegmone®)	24	48 à 72	4
Fluindione (Préviscan®)	30	48	20
Coumadine (Warfarine®)	35 à 45	96 à 120	2 à 10

4. Y-a-t-il d'autres effets indésirables que les accidents hémorragiques [10]

a. Manifestations immuno-allergiques:

Les dérivés de l'indanedione peuvent entraîner des manifestations immuno-allergiques, ce sont des complications plus rares que les complications hémorragiques.

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire.

- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (surtout leuconéutropénie et thrombopénie).
- Insuffisance rénale par atteinte interstitielle ou glomérulaire liée à une vascularite allergique.
- Augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) et des phosphatases alcalines, voire véritable hépatite mixte à prédominance cholestatique.
- Rarement dyspnée peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle.
- Rarement vascularite cutanée ou stomatite.
- Fièvre et hyperéosinophilie.
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse pustuleuse.

Les coumariniques peuvent aussi induire des réactions immunoallergiques: éruptions cutanées, rarement vascularite ou atteinte hépatique.

Les autres effets secondaires possibles sont les suivants:

- Diarrhée accompagnée ou non de stéatorrhée.
- Arthralgies isolées.
- Rarement alopecie.
- Rarement, nécrose cutanée localisée peut être en rapport avec un déficit en protéine C ou S.

MATERIEL
ET
METHODES

Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée aux services de réanimation et de cardiologie du centre hospitalier universitaire (CHU) HASSAN II de Fès durant les années 2007 – 2008.

Objectif de l'étude:

Apprécier les caractéristiques des patients ayant présenté des accidents hémorragiques sous AVK et évaluer la prise en charge de ces complications par les praticiens.

Méthodologie:

L'étude est basée sur la consultation des archives des services de réanimation et de cardiologie du CHU de Fès. L'exploitation des différents dossiers est faite au moyen d'une fiche d'exploitation comportant les paramètres suivants:

- ◆ L'âge et le sexe des patients.
- ◆ L'indication du traitement anticoagulant par AVK.
- ◆ La posologie journalière.
- ◆ L'ancienneté du traitement par AVK.
- ◆ Les antécédents notables des patients.
- ◆ Les traitements associés.
- ◆ Le type de l'accident hémorragique.
- ◆ Les paramètres biologiques au moment de l'accident: numération de la formule sanguine, TP, INR.
- ◆ La prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- ◆ L'évolution des patients.

On a évalué de façon rétrospective le risque hémorragique selon le score de Beyth et Landefeld.

La classification des hémorragies adoptée était celle de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les facteurs de risque prédictifs de saignement évalués étaient ceux rapportés dans la littérature.

L'analyse statistique a été volontairement limitée à des statistiques descriptives du fait du faible nombre de patients inclus.

Les moteurs de recherche exploités sont: pub med, science directe, EMC, inist. Les mots clés sont: AVK, anticoagulants oraux, hémorragies sous AVK, facteurs de risque, prévention.

Critères d'inclusion:

Patients sous AVK admis aux services de réanimation et de cardiologie pour des accidents hémorragiques.

Critères d'exclusion:

- Accidents hémorragiques aux héparines associées aux AVK.
- INR au-delà de la marge thérapeutique sans manifestation hémorragique.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients:

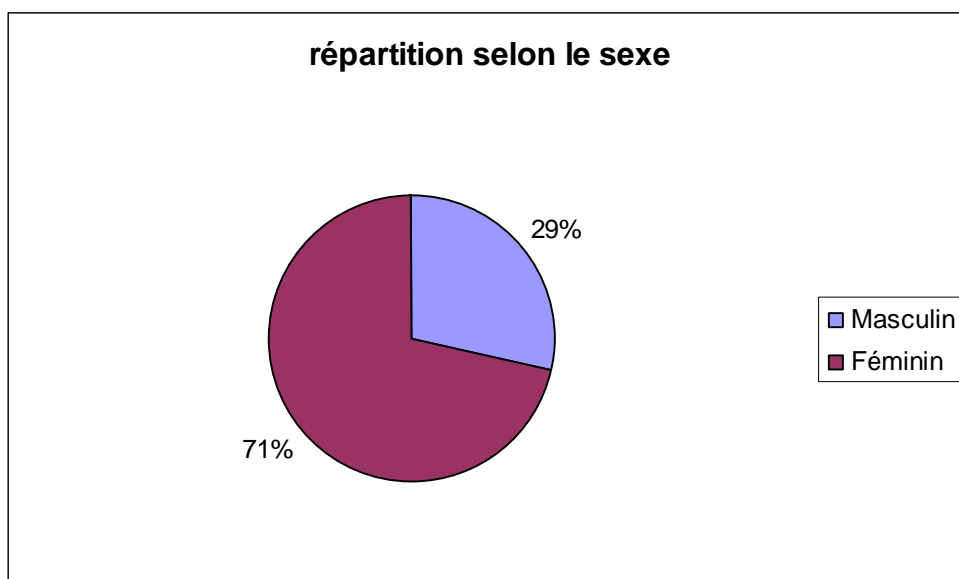
Cette étude concerne 14 cas d'accidents hémorragiques sous AVK admis durant une période de 2 ans, 6 cas de réanimation et 8 cas de cardiologie.

¶ Sexe:

La population étudiée comprenait:

§ 11 femmes (71%).

§ 3 hommes (29%) [graphique 1].



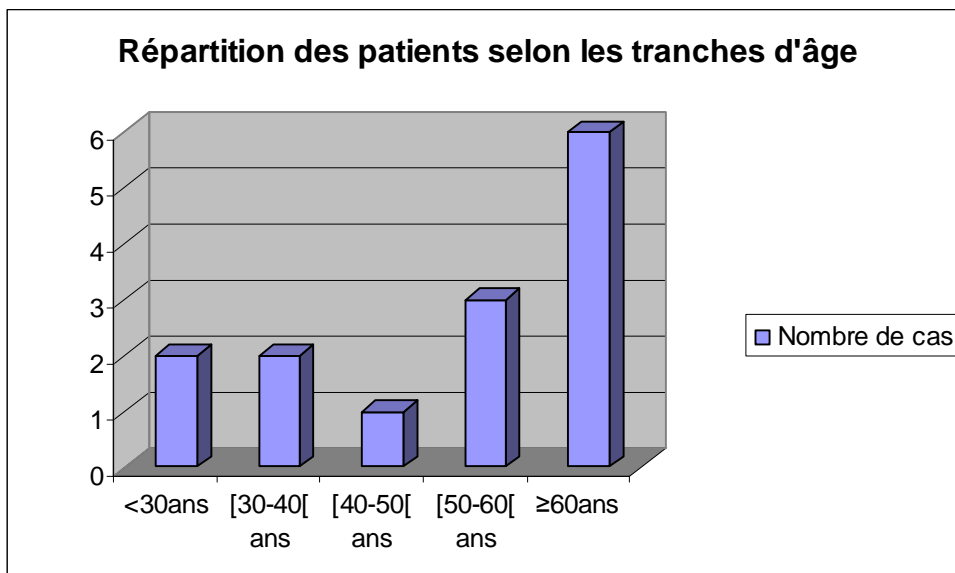
Graphique 1: répartition des hémorragies selon le sexe.

¶ L'âge :

La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de 51,1 ans [graphique 2].

§ La moyenne d'âge chez les femmes est de 47 ans.

§ La moyenne d'âge chez les hommes est de 65 ans.

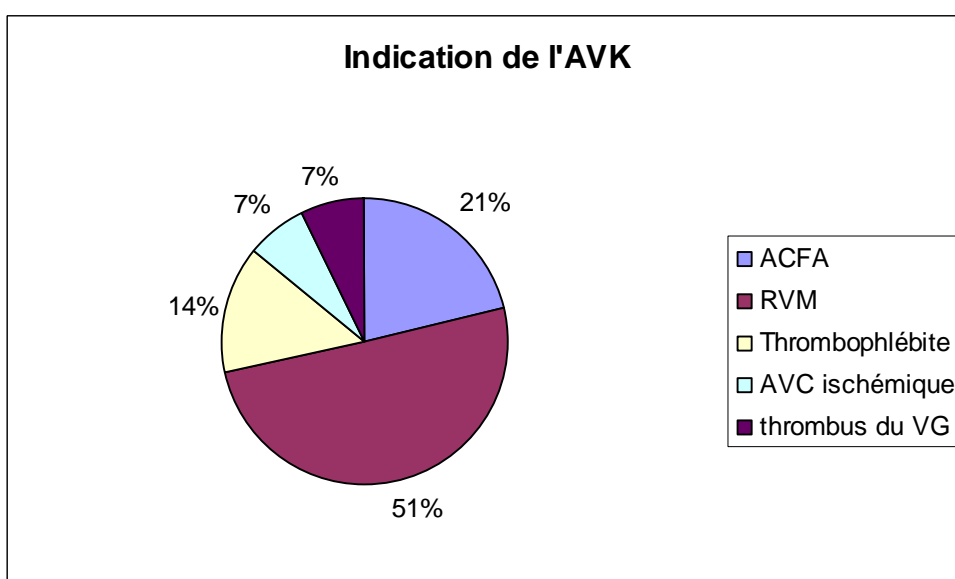


Graphique 2: répartition des hémorragies selon les tranches d'âge.

q Les différentes indications des AVK:

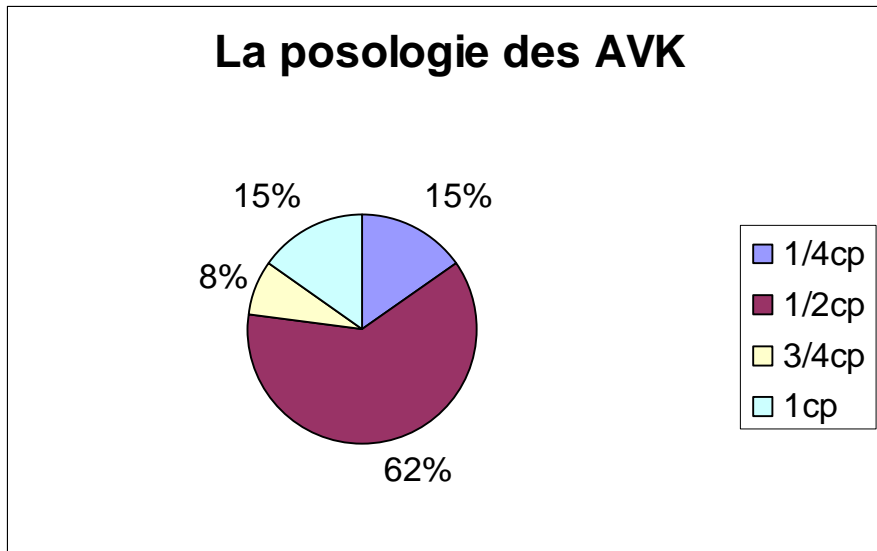
Dans cette série, les indications de l'anticoagulation étaient :

- § Remplacement valvulaire: 7 cas (51%).
- § ACFA: 3 cas (21%).
- § Thrombophlébite: 2 cas (14%).
- § AVC ischémique: 1 cas (7%).
- § Thrombus du ventricule gauche: 1 cas (7%) [graphique 3].



Graphique 3: les indications des antivitamines k

- q Le seul AVK utilisé était l'acénocoumarol (sintrom® 4mg).
- q La durée moyenne de traitement anticoagulant était 29,4 mois.
- q La dose moyenne était 2 mg [graphique 4].



Graphique 4: les posologies utilisées des antivitamines k.

q 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 (figure 1). Dans notre série les facteurs de risque retrouvés étaient:

- § L'âge: 4 cas (28,5%).
- § L'antécédent d'AVC: 3 cas (21%).
- § Le diabète: 3 cas (21%).
- § L'insuffisance rénale: 1 cas (7%).
- § L'antécédent de saignement digestif: 1 cas (7%).
- § L'IDM: 1 cas (7%).

9 patients (64%) avaient un risque de saignement modéré (score entre 1 et 2), le reste (5 patients soit 35%) avait un risque faible (score à 0).

Tableau 3: La fréquence des facteurs de risque inclus dans l'index de Beyth et Landefeld en fonction des complications hémorragiques.

	Hémorragie non grave 4 patients	Hémorragie grave 10 patients
-Age	2 patients (50%)	2 patients (20%)
-Antécédent d'AVC	2 patients (50%)	1 patient (10%)
-Diabète	2 patients (50%)	1 patient (10%)
-IDM	0	1 patient (10%)
-Insuffisance rénale	0	1 patient (10%)
-Antécédent de saignement digestif	0	1 patient (10%)

q Interactions médicamenteuses:

Parmi les 14 patients de la série, 4 patients prenaient un traitement interagissant avec l'AVK:

§ Amiodarone (cordarone): 2 cas.

§ Anti-inflammatoire non stéroïdien: 1 cas.

§ Statine: 2 cas.

§ Anti-agrégant plaquettaire: 3 cas.

Les anti-agrégants plaquettaires sont les plus fréquemment retrouvés (21%).

Les autres médicaments sont regroupés dans le tableau 4.

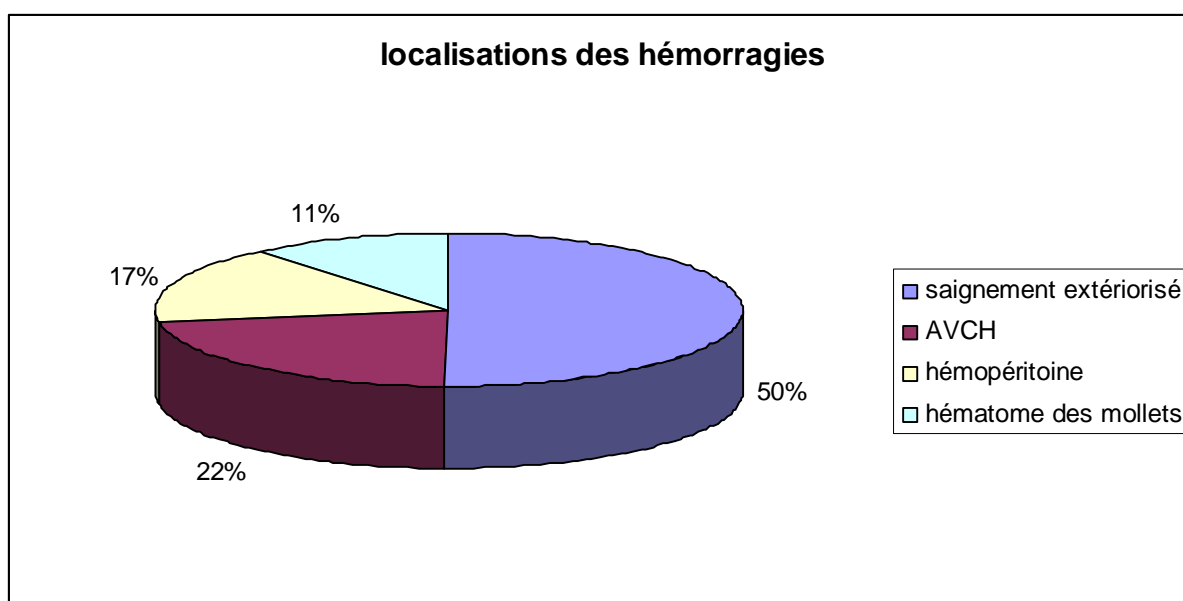
Tableau 4: les médicaments associés au moment de l'accident.

Médicament	Fréquence (Nombre)
Aucun	4
Diurétique	4
ARA II	1
IEC	3
Cordarone	2
Statine	2
AINS	3
Inhibiteur calcique	3
β -bloquant	1
Digitalique	4
Oracilline	1
Insuline	3

2. Caractéristiques de l'événement:

q Le motif d'admission :

9 patients (64%) ont été admis pour saignement extériorisé (maelenas, rectorragies, gingivorragies, épistaxis, hématurie). 4 patients (28%) pour AVC hémorragique (déficit neurologique, altération de l'état de conscience). 3 patients (21%) pour hémopéritoine (tableau d'abdomen chirurgical). 2 patients (14%) pour hématome des mollets (grosse jambe aigue douloureuse) [graphique 5].



Graphique 5: les différentes localisations hémorragiques

q Classification des accidents hémorragiques:

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

10 cas (71%) ont été jugés graves: 1 cas a été admis en état de choc hémorragique. 5 cas avaient besoin d'une transfusion par des culots globulaires (anémie avec hémoglobine < 7g/dl). 7 patients avaient des localisations hémorragiques menaçant le pronostic vital (hémorragie intracrânienne, hémorragie digestive aigue) ou fonctionnel (hématome musculaire profond).

q les résultats biologiques au moment de l'accident:

§ l'INR:

∅ INR >3 chez 9 patients (64,2%).

∅ INR < 2 chez 3 patients (21,4%).

∅ INR entre 2 et 3 chez 1 patient (7%).

§ Le TP à l'admission était 31% en moyenne.

§ Le taux d'hémoglobine à l'admission a été 8,4g/dl en moyenne, les patients qui avaient un taux d'hémoglobine < 7g/dl (28% des cas), ont bénéficié d'une transfusion par des culots globulaires (3 culots globulaires en moyenne).

Le lien entre la valeur de l'INR et les complications hémorragiques est exprimé dans le tableau [5].

Tableau 5: lien entre l'INR et les complications hémorragiques.

	Complication non grave	Complication grave
INR dans la fourchette	25%	20%
INR infrathérapeutique	50%	10%
INR supratherapeutique	25%	70%

D'après ces résultats, l'INR supratherapeutique est souvent associé à une complication hémorragique grave.

q la prise en charge thérapeutique:

§ L'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK, chez tous les patients de la série.

§ Dans 2 cas l'arrêt de l'AVK a été associé à un traitement par le PFC (5 PFC en moyenne) et la vitamine k (10 mg en intraveineux).

§ Dans 2 cas, l'accident a conduit à la mise en route d'un traitement par PFC couplé à l'arrêt de l'AVK.

§ Dans 10 cas, l'accident a conduit seulement à l'arrêt de l'AVK.

§ Aucun cas n'a bénéficié d'un traitement chirurgical.

q Prise en charge en fonction de la gravité:

§ En cas d'hémorragie non grave (4 cas): tous les patients ont été traités au milieu hospitalier. Ils ont tous arrêté l'AVK. aucun patient n'a reçu ni la vitamine k ni le PFC.

§ En cas d'hémorragie grave (10 cas): tous les patients sont hospitalisés avec mise en condition et arrêt de l'AVK. La vitamine k est administrée chez 2 patients (20%). Le PFC est utilisé chez 4 patients (40%). L'association vitamine k-PFC est utilisée chez 2 patients (20%).

q Prise en charge des hémorragies non graves en fonction de l'INR:

Les modalités de prise en charge sont consignées dans le tableau 6.

Tableau 6: modalités thérapeutiques des hémorragies non graves selon les valeurs de l'INR.

	INR < 4 (n=3)	INR entre 4 et 6 (n=0)	INR > 6 (n=1)
Aucune thérapeutique	0 cas	0 cas	0 cas
Arrêt de l'AVK	3 cas	0 cas	1 cas
Vitamine k	0 cas	0 cas	0 cas

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

§ Aucun cas n'a bénéficié d'un traitement par la vitamine k.

q Reprise du traitement anticoagulant:

Le traitement anticoagulant par l'héparine est repris dans un délai moyen de 36 heures après l'événement hémorragique, le chevauchement par l'acénocoumarol après un délai moyen de 6 jours.

q Evolution:

L'évolution a été marquée par la survenue de 2 décès (14%) suite à des hémorragies intracrâniennes (tableaux d'engagement cérébral survenant peu après l'admission des 2 patients), les autres patients ont évolué favorablement (85%).

DISCUSSION

I.EPIDEMIOLOGIE

L'utilisation des AVK est largement répandue dans les pays développés et en voie de développement. Les AVK sont les seuls médicaments antithrombotiques disponibles par voie orale. Leur efficacité dans la prévention des événements thrombotiques et emboliques a été démontrée dans de nombreuses études. L'index thérapeutique de cette classe médicamenteuse reste néanmoins faible, et une surveillance biologique régulière du niveau d'anticoagulation est nécessaire. La survenue d'un saignement sous AVK, que l'on soit en zone thérapeutique ou en situation de surdosage, est un événement aux conséquences dramatiques et dont la fréquence n'est pas négligeable.

En France, environ 600000 patients sont traités par AVK, soit près de 1% de la population générale [11, 12]. Cette proportion va selon toute vraisemblance, s'accroître dans les prochaines années. Une étude américaine suggérant l'augmentation d'un facteur 3 du nombre de patient sous AVK d'ici 2050 [13]. Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires sont la principale raison de cette évolution exponentielle [14]. Les principales indications des AVK sont la fibrillation auriculaire, la présence d'une prothèse valvulaire cardiaque et les accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Les AVK permettent de prévenir efficacement la thrombose dans chacune de ces situations avec une efficacité largement supérieure aux thérapeutiques, en particulier les agents antiplaquettaires [15].

Alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est sans égal. L'incidence d'un accident vasculaire cérébral en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4 % par an sans anticoagulant à 1 % sous AVK [16, 17]. Chez les patients en fibrillation auriculaire, le risque embolique passe de

1,25 % sous aspirine à 0,43 % sous AVK dans une population à faible risque thrombotique, le risque relatif hémorragique restant proche de 1,3 % [18]. Dans une population à plus fort risque, la mortalité à 18 mois d'une angioplastie transluminale chez des patients sous AVK pour une fibrillation auriculaire est plus importante chez les patients sans traitement AVK [19]. Dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse, le risque thrombotique est nettement diminué par le traitement AVK, une réduction de 80 % étant classiquement évoquée quelque soit le type d'événement [20].

Le pendant de l'effet protecteur des AVK sur les événements thrombotiques est l'incidence non négligeable des complications hémorragiques. Toutes les publications montrent que le risque hémorragique sous AVK est majoré. Deux phénomènes sont intriqués: l'augmentation de l'incidence des événements hémorragiques et la gravité accrue. Le saignement sous AVK représente la première cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (17 000/an) et la troisième au Royaume Uni [21, 12]. L'incidence annuelle des saignements majeurs est estimée à 7 %, et celle des saignements fatals à 1 % [22]. Près de 60 % des hémorragies intracrâniennes survenant sous AVK sont fatales [23]. L'hémorragie intracérébrale, archétype de l'hémorragie sous AVK aux conséquences dramatiques, reste l'événement le plus étudié dans la littérature. Sa prévalence est désormais sensiblement égale à celle de l'hémorragie sous-arachnoïdienne [24]. En présence d'une hémorragie intracérébrale, la prise d'AVK est un facteur de risque indépendant d'expansion d'hématome et de mortalité [25]. De plus, certaines conditions physiologiques ou physiopathologiques tendent à augmenter l'incidence des hémorragies.

A l'hôpital Avicène de Rabat, les hémorragies sous AVK ont représenté 0,32% des admissions, toutes causes confondues, durant une période de 15 ans de l'année 1990 à l'année 2005, cette incidence ne peut pas être comparée à celle des séries

étrangères qui rapportent le nombre d'accidents par rapport à l'effectif des patients sous AVK [26]. Il est à signaler que les données nationales ne sont pas disponibles à ce jour.

Notre étude ne permet pas d'analyser l'incidence des complications sous AVK, mais elle permet de déterminer les caractéristiques des patients et les circonstances de l'accident hémorragique.

La particularité de notre étude c'est qu'elle traite les saignement sous acénocoumarol (Sintrom®) (le seul AVK disponible au Maroc), alors que la plupart des séries de la littérature ont été faites chez des patients sous coumadine (Warfarine®).

II. LES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES

Elles sont extrêmement variées. Il est classique de distinguer les accidents mineurs, qui doivent être considérés comme une alarme nécessitant un avis médical, et les accidents graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la littérature les hémorragies digestives sont considérées comme la complication la plus fréquente, les résultats de l'étude ISCOAT (Italian Study on complications of oral anticoagulant) ont montré un taux de 30,4%. Une autre étude faite par 4 cliniques allemandes d'anticoagulants, a rapporté le taux à 36,7% [27, 28, 29]. L'hémorragie digestive révèle une lésion organique dans plus de deux tiers des cas. Les hématomes intramuraux et mésentériques sont plus rares et leur topographie préférentielle est proximale, duodénale, et surtout jéjunale. Les localisations coliques, particulièrement sigmoïdiennes, sont exceptionnelles [30, 31]. Douze cas d'hématome du colon sont rapportés dans la littérature avec seulement quatre localisations sigmoïdiennes [31]. En association au saignement intrapariétal et intramésentérique, peut apparaître un saignement intraluminal, intra ou rétropéritonéal [32]. Les douleurs abdominales et l'obstruction intestinale (généralement partielle), sont les symptômes habituels. L'INR est souvent augmenté au delà des marges thérapeutiques. Cependant, les anticoagulants peuvent être responsables des hématomes intramuraux avec un INR légèrement augmenté ou même normal [31].

Le diagnostic repose sur l'échographie, le scanner et l'endoscopie digestive [30, 31].

L'hématome de la gaine du psoas est généralement lié à un accident de surdosage. Le danger est la compression du nerf crural. Il peut nécessiter une intervention chirurgicale en urgence.

Les hématuries et les hémorragies de la sphère oto-rhino-laryngologique sont souvent liées à un surdosage.

Les nécroses hémorragiques des surrénales sont des cas rares, pourtant il faut toujours y penser, car elles sont extrêmement graves [8].

Les hémorragies intracrâniennes sont certes rares, mais sévères. Dans l'étude ISCOAT, elles présentent 17,4% des cas. Dans l'étude des cliniques allemandes d'anticoagulants, elles présentent 36,7% des cas. Une autre étude, faite dans le service de l'anticoagulation de Brigham, incluant 2460 patients sous AVK entre l'année 2000 et 2003 a montré que le taux des hémorragies intracrâniennes représente 41% de saignements majeurs sous AVK [27].

L'hémorragie intracrânienne est la complication la plus grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, le taux de mortalité est d'environ 60% [33, 34, 35, 36]. Les facteurs de risque de cette complication sont l'hypertension artérielle (facteur majeur), l'antécédent d'un traumatisme récent [37, 38] et l'association d'un antiagrégant plaquettaire [33, 39].

Les signes cliniques varient selon le siège et l'étendue de la lésion neurologique (trouble de la conscience, signes de focalisation, déficit neurologique, douleurs radiculaires et troubles sphinctériens) [40].

Dans notre série, la localisation hémorragique la plus fréquente était digestive (42%) sous forme de melaenas, réctorragies (état de choc chez un patient), ou sous forme d'hémopéritoine. Tandis que les hémorragies intracrâniennes représentent 28% des complications, (25% de ces patients avaient comme facteur de risque l'HTA, et aucun patient ne prenait un anti-agrégant plaquettaire), elles étaient mortelles dans 14% des cas, Le diagnostic était établi par la TDM cérébrale.



Photo 1: TDM cérébrale en coupe axiale montrant un AVC hémorragique capsulo-lenticulaire avec inondation quadriventriculaire et début de dilatation ventriculaire (cas 9).



Photo 2: TDM cérébrale en coupe axiale montrant une hémorragie cérébro-méningée: hématome hypotalamo-capsulo-lenticulaire avec hémorragie méningée dans la vallée sylvienne droite et inter hémisphérique avec inondation ventriculaire (cas 6)

III.CLASSIFICATION (SAIGNEMENT MAJEUR/MINEUR)

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) [41, 42, 43].

Cependant la classification en elle même est une problématique en raison du manque de critères reconnus à l'échelle internationale.

Cette inhomogénéité amène certains auteurs à adopter des critères subjectifs et non reproductibles [44]. Il est néanmoins nécessaire de dégager de manière pratique des événements qui vont requérir une révision rapide du traitement anticoagulant. Il s'agit donc de plus d'identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique que de dégager simplement des critères de gravité, par exemple à but pronostic [45].

Dans notre étude on s'est basé sur la classification de l'HAS avril 2008 [46]: 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:

- ü hémorragie intracrânienne et intraspinale.
- ü hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire.
- ü hémothorax, hémopéritoine, hémopéricarde.
- ü hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge.
- ü hémorragie digestive aiguë.
- ü hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

Dans notre série 71% des hémorragies étaient graves selon cette classification.

IV. FACTEURS DE RISQUE PREDICTIFS DE SAIGNEMENT SOUS AVK

La gravité des complications majeures des AVK rend important l'évaluation du rapport bénéfice/ risque propre à chaque malade.

Pour avoir les moyens d'évaluer ce rapport, il faudra d'une part, prendre en compte la prévalence du risque thromboembolique. D'autre part, identifier les facteurs de risque hémorragiques et tenter de mettre en place des indices de mesure de risque [17].

1. Score de Beyth et Landefeld

Différents scores, établis en combinant les différents risques liés au traitement et au patient ont été proposés pour prédire le risque hémorragique individuel à l'instauration du traitement. Certains d'entre eux ont été validés par des études prospectives, mais aucun n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique [11].

Un travail réalisé par Beyth et Landefeld a permis de valider un index qui classe les patients en trois niveaux de risque, et de prévoir une incidence en fonction de leur score [figure 1]. Cet index a le mérite de s'appliquer aux malades tout venants, ce qui n'est pas le cas des études cliniques où les patients sont sélectionnés. Il est facilement mesurable en ambulatoire par le médecin traitant et permet de définir, dès l'instauration du traitement par AVK, les patients nécessitant une surveillance accrue. Néanmoins, il est important de considérer cet index comme un index évolutif qui peut se modifier pendant le suivi des patients [48, 49].

Les auteurs indiquent que d'autres critères pourraient enrichir cet index.

L'index de Landefeld est obtenu en additionnant 4 facteurs de risque indépendants. Il permet de classer les patients sous AVK en 3 catégories: risque

faible (score 0), risque moyen (1 - 2), risque élevé (3 - 4) et de prévoir une probabilité de saignement hémorragique majeur en fonction de chaque score.

Figure 1: Index de Landfeld [50]

- facteurs de risque:
 - Ø Age >65.
 - Ø Antécédent d'AVC.
 - Ø Antécédent de saignement digestif.
 - Ø Comorbidité: IDM, anémie, insuffisance rénale, diabète.
- Additionner les facteurs de risque.
- Classer le risque:

0	1-2	3-4
Faible	Moyen	Elevé

Risque estimé de saignement majeur:

	Faible	Moyen	Elevé
A 3 mois	2 %	5 %	23 %
A 12 mois	3 %	12 %	48 %

2. Intensité de l'anticoagulation (surdosage)

De nombreux progrès ont été faits dans la surveillance du traitement par l'AVK grâce à la normalisation liée à l'utilisation de l'INR, qui a remplacé le taux de prothrombine dont les variations interlaboratoires pouvaient être source d'erreurs dans l'adaptation posologique.

Des études randomisées, incluant des patients traités par AVK pour une thrombose veineuse profonde, une prothèse valvulaire mécanique, une ACFA, ou un syndrome des anti-phospholipides, ont toutes rapporté une relation entre l'objectif de l'INR et le risque hémorragique [51].

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire, le risque hémorragique (quelque soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un $INR > 4$ [52]. Concernant la pathologie thrombo-embolique veineuse et les prothèses valvulaires mécaniques, les hémorragies sont plus fréquentes pour un $INR > 4$ et beaucoup plus fréquentes pour un $INR > 5$ [17, 51, 53]. Chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2, serait associée à une augmentation du risque hémorragique de 50%.

Dans une étude cas témoin, on observe un doublement du risque d'hémorragie cérébrale pour chaque augmentation de l'INR de 1 [18]. Le taux d'incidence annuelle passerait de 0,5/100 patients années ($INR < 4$) à 2,7 (INR entre 4 et 4,5) pour atteindre 9,4 ($INR > 4,5$), soit une augmentation d'un facteur 20 [54, 55]. L'intensité de la coagulation est probablement le plus important facteur de risque d'hémorragie intracrânienne, indépendamment de l'indication de l'anticoagulation, avec un risque augmentant dramatiquement pour un INR supérieur à 4-5 [51].

Dans notre série, les complications hémorragiques sont apparues plus fréquentes lors d'un surdosage de l'INR.

3. L'âge

La lecture des études qui s'intéressent aux saignements quelque soit leur localisation, sous AVK, montre que la population touchée est une population dont l'âge est en moyenne de 80 ans [11, 55, 56], et ce pour les raisons suivantes: l'altération de la réponse générale aux médicaments, l'insuffisance rénale

physiologique, les tares associées, la fragilité vasculaire et endothéliale, la polymédication, le contexte psychosocial, et la fréquence des chutes [57].

Une étude cas-témoin a été réalisée à partir des données de l'étude ISCOAT et publiée en 2000 par Palareti et al. Les cas étaient des patients 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'hémorragies fatales (toutes intracrâniennes) 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 [58]. Ainsi, l'âge est considéré comme facteur de risque des hémorragies intracrâniennes [33].

Dans notre série, l'âge moyen de survenue des hémorragies était de 51 ans.

4. Comorbidités

Certaines conditions cliniques particulières sont reconnues comme facteurs de risque de saignement en cas de traitement par les AVK.

Les facteurs identifiés sont les suivants: hypertension artérielle, diabète, pathologies cérébro-vasculaires, pathologies cardiaques graves, antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, IDM récent, anémie sévère, présence d'une pathologie néoplasique, insuffisance rénale (créatinine sérique > 1,5 mg /dl) ou hépatique [59, 55, 50].

L'insuffisance hépatique intervient à double titre. D'une part, elle peut avoir un retentissement sur la production des facteurs de la coagulation et d'autre part, l'élimination des AVK partiellement hépatique.

5. Début de traitement

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 [11].

Dans l'étude ISCOAT [29], 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. 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 [11, 56].

En revanche, la durée du traitement ne semble pas liée à l'incidence des saignements [11].

6. Interactions médicamenteuses

L'association avec certains médicaments peut profondément modifier le niveau d'anticoagulation. Deux mécanismes d'interférence sont possibles:

- q le médicament modifie l'absorption, le lien aux protéines ou le métabolisme des AVK, avec comme résultat final une variation de la concentration plasmatique des AVK (interaction de type pharmacocinétique). Dans ce cas, il est possible de contrebalancer les actions de tels médicaments en augmentant ou en diminuant la dose des anticoagulants oraux, parfois même en anticipant les variations lorsque les interférences sont connues.
- q D'autres médicaments agissent en synergie ou en antagonisme avec les AVK sans en modifier la concentration plasmatique (interaction de type

pharmacodynamique). Il s'agit habituellement des antiagrégants plaquettaires et des anti-inflammatoires non stéroïdiens [60].

Dans l'étude SPAFF II, les auteurs ont montré que les patients de plus de 75 ans avaient un risque de saignement hémorragique de 2,9% par an et que ce pourcentage passait à 5,2 par an à partir de 3 traitements associés [61, 62].

L'automédication est dangereuse et proscrite, le patient doit demander un avis du médecin avant de prendre un médicament, y compris dans des situations très banales, comme la survenue d'une douleur ou d'un rhumatisme.

Les AINS sont associés à une augmentation du risque d'hémorragies digestives par une toxicité directe sur la muqueuse, une altération de la fonction plaquettaire, ou une interaction avec les AVK [63]. Le risque d'hémorragie cérébrale est double lorsque l'on associe aspirine-AVK [33, 64, 65, 66, 67].

Une étude prospective en double aveugle faite par Mahé et al a montré, qu'une dose de 4g/jour de paracétamol induit une augmentation significative de l'INR chez les patients sous warfarine® dans des conditions cliniques stables. Une autre étude prospective menée par Hylek a montré, qu'il existe une relation dose dépendante entre le paracétamol et l'augmentation de l'INR.

Donc, le paracétamol peut induire des variations significatives de l'INR chez les patients sous AVK, ce qui augmente le risque de saignement. Cependant, il reste l'analgésique et l'antipyrétique de choix en cas de traitement anticoagulant et cette interaction peut être minimisée par des contrôles de l'INR [68, 69].

Tableau 7: interactions médicamenteuses [10]

	Médicaments	
Action potentialisatrice	<ul style="list-style-type: none"> • Acide acétylsalicylique • Miconazol • Diflunisal • Androgène par voie orale • Fibrate • Sulfafurazole • Chloramphénicol • Cimétidine • Héparine • Fondaparinux • Hormones thyroïdiens • Glucocorticoïde (forte dose ou en bolus) • Benzbromarone • Cycline • Fluoroquinolone • Voriconazole • Macrolide • Orlistat • Pentoxifylline • Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine • Tibolone • Vitamine E 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS pyrazolé • nitro 5 imidazolés • phénytoïne • allopurinol • sulfaméthoxazole • sulfaméthizol • aminoglutéthimide • danazol • thrombolytique • Propafénone • amiodarone • céphalosporine • éconazole • itraconazole • statine • lopinavir • tamoxifène • torémifène • viloxazine
Action inhibitrice	<ul style="list-style-type: none"> • Millepertuis • Bosentan • Phénobarbital • Primidone • Griséofulvine • Azathioprine • Sucralfate 	<ul style="list-style-type: none"> • rifampicine • rifabutine • carbamazépine • névirapine • éfavirenz • 6-mercaptopurine • ritonavir

7. Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique

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 inexplicquée de l'INR qu'un contrôle strict des apports en vitamines k (40µg/kg/j) est conseillé [60].

Tableau 8: contenu en vitamine k de quelques aliments [6]

Aliments	Vitamine k µg/%g	Aliments	Vitamine k µg/%g	Aliments	Vitamine k µg/%g
Lait entier	1	Beurre	50	Bœuf fumé	7,1
Côtelette	5,7	Champignon	6,4	Rouget	3,7
Jambon	7,3	Epinards	108	Sole	3,8
Pain blanc	3,3	Laitue	160	Pâtes	3,8
Thon frais	10	Brocolis	33	Maïs	3,8
Fromage	5	Choux-fleurs	33	Carotte	10
Semoule	3,8	Petits pois	7	Asperges	11
Riz	3,8	Pommes	4,6	tomates	18
Pain	3	Betteraves	4	choux	34
Concombres	4	Haricots	14	framboises	12
Œufs	25	thon en boîte	11	huile d'olive	50
Blancs de poulet	4,5	Viande de cheval	6,7	Viande de lapin	4,5
Filet de poisson	4	Pommes de terre	4	orange	4

8. Le risque hémorragique et variation de l'INR

Une variation de l'anticoagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen [18]. Il existe en effet une relation entre le temps passé en dehors de la zone thérapeutique et la survenue d'un saignement [11, 70, 71].

Dans notre série, l'INR était en dehors de la marge thérapeutique dans 78,5% des cas, il était le plus souvent associé à une complication hémorragique grave.

9. Indication

Dans l'étude ISCOAT [29], les patients sous traitement anticoagulant oral pour une maladie vasculaire artérielle avait une plus grande fréquence de saignements (12,5% patients-année) que les autres, le taux de saignement a été encore plus élevé si les patients porteurs de pathologies cérébro-vasculaires sont considérés isolément (14,5%). Ces résultats confirment le risque particulièrement élevé d'anticoagulants par voie orale chez les patients présentant une maladie artérielle, en particulier les maladies cérébrovasculaires. Les mêmes résultats ont été enregistrés au cours des essais expérimentaux [72] ou des études observationnelles [41].

Pour d'autres auteurs, l'indication du traitement ne semble pas liée à l'incidence des événements hémorragiques [11].

Dans notre série l'indication la plus fréquente est la prothèse valvulaire suivie de la fibrillation auriculaire, alors que la littérature montre une prédominance de cette dernière.

10. Autres facteurs de risque:

Le type de molécule ne semble pas lié à l'incidence des accidents hémorragiques. En revanche, certaines caractéristiques génétiques, comme la présence de polymorphismes CYP2C9*2 ou 3*, ou de l'allèle T du gène VKOR-1 pourraient augmenter le risque hémorragique chez les patients traités par AVK. La mauvaise compliance et l'insuffisance d'éducation thérapeutique peuvent être également en cause. Enfin, l'intoxication alcoolique est un facteur de risque encore discuté, tout comme la survenue d'un traumatisme [11, 73, 74].

Dans notre étude, la majorité des patients présentaient au moins un facteur de risque de saignement (âge, surdosage, interaction médicamenteuse...). Il semble donc important de réévaluer de manière régulière le rapport bénéfice / risque du traitement et prendre en compte, au cours du suivi des patients, tout événement pathologique intercurrent de même l'introduction ou le retrait d'un médicament.

A retenir:

L'âge avancé, l'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, la comorbidité (hypertension artérielle, pathologie cérébro-vasculaire, pathologie cardiaque grave, insuffisance rénale), l'intensité de l'anticoagulation, interactions médicamenteuses et alimentaires, sont tous des facteurs de risque à prendre en compte en cas de traitement par AVK.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: ENFIN DES

RECOMMANDATIONS !

A. Produits hémostatiques:

1. Plasma frais congelé

a. Produit [75]

Le PFC est un produit sanguin labile préparé à partir de dons de sang, il est exclusivement prélevé par plasmaphérèse. Il est congelé dans un délai inférieur à 24 heures à une température de moins de 25°C et peut être conservé pendant un an après la date du prélèvement. La décongélation se fait au bain-marie à 37°C. Le plasma décongelé doit être transfuser immédiatement, au plus tard dans les 6 heures. Le taux minimal de facteur VIII est de 0,7 UI/ml après décongélation. Le plasma contient environ 20% d'anticoagulant. La règle de compatibilité transfusionnelle est inverse de celle applicable aux concentrés globulaires.

Il existe 2 types de plasma couramment utilisés: le PFC viro-atténué et le PFC sécurisé.

Le seul but de la transfusion de plasma est l'apport de protéines de coagulation [75].

b. Indications

Les indications réglementaires ont été publiées au journal officiel dans l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du PFC [75, 76]. Trois grands domaines pathologiques sont concernés: les coagulopathies de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation, les hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation, et les déficits complexes rares en facteur de coagulation, quand les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles. En pratique, seul le facteur V n'existe pas actuellement en fraction coagulante. Le PFC est également indiqué dans le traitement du purpura

thrombotique thrombocytopénique par échanges plasmatiques. La posologie est variable, en général comprise entre 10 et 20 ml/kg. Elle dépend du contexte clinique, de l'importance de déficit à corriger. Le bénéfice est apprécié sur l'arrêt des saignements et les résultats des contrôles biologiques. En cas de transfusion massive de plasma, il est conseillé de perfuser du chlorure de calcium pour prévenir l'hypocalcémie induite par le citrate [75].

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 complexe prothrombinique [77].

2. Concentrés de complexe prothrombinique:

Les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) regroupent plusieurs facteurs de la coagulation dont la synthèse est dépendante de la vitamine k.

a. Composition

Le produit contient les facteurs suivants: Prothrombine (37 UI/ml), Proconvertine (25 UI/ml), facteur de Stuart (40 UI/ml), facteur antihémophilique B (25 UI/ml), d'où son nom PPSB. Il contient également de l'héparine. Il existe des flacons à 10 et 20 ml [78].

b. Applications cliniques [78]:

Le Kaskadil® (CCP) est indiqué dans la prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine k dépendants. Lors des surdosages en AVK, l'administration de la vitamine k s'impose [79]. Les déficits constitutionnels en facteur II et facteur X doivent être traités par le Kaskadil®. La maladie hémorragique du nouveau-né (déficit en vitamine k) n'est pas concernée par ce produit. La posologie et la durée dépendent de la sévérité du déficit, de la localisation des saignements et du caractère préventif ou curatif du traitement. Pour les déficits induits par les AVK, il faut administrer 20 à 30 UI/kg en attendant le délai d'action de la vitamine k, une seule administration est suffisante.

Le produit est contre indiqué au cours de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et chez les patients présentant une allergie à l'un des composants de la préparation [79].

L'injection de CCP augmente le risque de CIVD, de complications thromboemboliques et d'infarctus du myocarde. Son utilisation nécessite une surveillance clinique et biologique rigoureuse. Des manifestations allergiques ou des réactions anaphylactiques sont également possibles.

3. Vitamine K [80]:

La vitamine K1 est la phytoménadione.

a. Propriétés pharmacologiques:

La vitamine K est un anti-hémorragique. C'est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). En cas de carence (trouble de l'absorption ou de l'utilisation), le taux de ces facteurs diminue et le risque hémorragique devient possible.

L'effet de la vitamine K1 n'est pas immédiat mais est obtenu en 4 à 6 heures, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse.

La vitamine K1 liposoluble est absorbée très rapidement par le tube digestif en présence de sels biliaires, presque aussi rapidement par voie orale que par voie veineuse, puis elle est stockée dans le foie. Son élimination se fait par voie biliaire et urinaire sous forme conjuguée. Les réserves de l'organisme couvrent les besoins pendant environ 8 jours.

La vitamine K1 ne traverse pas facilement la barrière placentaire et son élimination dans le lait maternel est faible.

b. Applications cliniques:

La vitamine K1, 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 carences d'apport sont

observées, au cours des antibiothérapies à large spectre prolongées, par destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K, et lors d'une alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K. La carence de résorption digestive s'observe lors des obstructions et fistules des voies biliaires, et lors d'un syndrome de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladies de crohn, dysenterie). En effet, la vitamine K nécessite, pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la présence de sels biliaires et de suc pancréatique. Les hypoprothrombinémies sont, quant à elles, le plus souvent induites par les AVK et occasionnellement par les raticides.

En raison de la présence de lécithine de soja, il existe un risque de survenue de réaction d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire) quelque soit le mode d'administration.

La voie intra musculaire est contre indiquée en cas de syndrome hémorragique, lié en particulier aux AVK, devant le risque de survenue d'un hématome.

Une résistance temporaire aux AVK peut s'observer, notamment lorsque l'on utilise de fortes doses de vitamines K1. Dans ce cas, il peut être nécessaire, lorsque l'on reprend le traitement anticoagulant, de le prescrire à une posologie plus élevée que la posologie initiale, voire d'utiliser un anticoagulant agissant par un autre mécanisme.

Effacité des CCP et de vitamine k [81]

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 [81, 82].

Les CCP sont plus efficaces que les PFC pour corriger l'INR, comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à celles des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [83]. 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 [84], 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.

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 6^{ème} heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [85]. 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. 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 6^{ème} heure [85]. 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 [86]. 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.

B. Prise en charge thérapeutique: recommandations de l’HAS

L’élaboration et la publication des recommandations pour la pratique clinique (RCP) vont permettre de redéfinir un cadre strict pour la prise en charge des hémorragies aux AVK. Cependant toutes les études observationnelles françaises et européennes constatent que le suivi de ces recommandations est réalisé dans seulement 20% des cas [84, 87]. Le non respect des RCP ne porte pas seulement sur le choix des produits (utilisation isolée de la vitamine k, ou de PFC...) mais aussi, sur les doses utilisées de CCP [88].

L’analyse du non respect des RCP laisse apparaître un risque « ressenti » à l’antagonisation plus important que le risque réel. Cette perception exagérée des risques thrombotiques a d’autant plus de poids qu’elle côtoie une relative faiblesse méthodique des études cliniques sur le sujet [88].

Tableau 8: Résumé des recommandations dans différents pays [41]

ACCP*: The American College of Chest Physicians.

Recommandations	Pays	Année
-CCP 50UI/kg et vit k 5-10mg IV	Royaume-Uni	1998-2006
-CCP 20-30UI/kg et vit k 5-10 mg	France	2002
-CCP 25-50UI/kg et PFC 300ml(la préparation en Australie ne contient pas le facteur VII, justifiant le plasma) et 5-10mg de vit k	Australie	2004
-CCP ou plasma: doses non précisées et vit k 10mg	Etats-Unis (VI ACCP*)	2001
-CCP: doses non précisées et vit k 10mg	Etats-Unis (VII ACCP*)	2004

La stratégie de prise en charge des accidents aux AVK apparaît donc comme un impératif de santé concernant en particulier les réanimateurs. Elle doit être la plus codifiée possible pour en faciliter l’application.

Les recommandations pour la pratique clinique de l’HAS avril 2008 permettent de clarifier une situation encore mal appréhendée par de nombreux praticiens [46].

1. Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique

L'intensité de la coagulation effective apparaît comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction rapide.

q 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).

q Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage

Quelque soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau 10 sont recommandées.

Tableau 10: mesures correctrices en cas de surdosage sous avk en fonction de l'INR mesuré et l'INR cible [46]

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 < 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 < 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 (cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 a 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

q 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 supratherapeutique, 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.

2. Conduite à tenir en cas d'hémorragie spontanée ou traumatique

La prise en charge dépend de la gravité de l'hémorragie.

a. 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 posée.

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

b. Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave:

q Médicaments utilisés

La vitamine K et les CCP (dont les deux spécialités commercialisées en France en avril 2008 sont Kaskadil® et Octaplex®) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les posologies des CCP sont exprimées en unités de facteur IX et celles de la vitamine K en mg.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un CCP, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK.

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (eptacog-alpha, disponible en avril 2008 sous le nom NovoSeven®) dans le but d'antagonisation des effets des AVK.

q 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. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée, 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:

- Ø d'arrêter l'AVK,
- Ø d'administrer en urgence les CCP et la vitamine K:
- 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 (préparations disponibles en France).
 - si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.
 - la vitesse d'injection: la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes.
- administration de vitamine K: administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quelque soit l'INR de départ.

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.

c. Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme

Il est recommandé de mesurer l'INR en urgence et d'adopter la même conduite que celle définie pour les hémorragies spontanées, graves ou non graves, suivant la nature du traumatisme.

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées:

- l'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 heures.
- la réalisation d'un scanner cérébral immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique, ou dans un délai rapide (4 à 6 heures) pour les autres cas.

3. 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

q Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM):

- o l'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours.
- o Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- o Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable.

q Chez un patient ayant une pathologie thrombo-embolique artérielle (ACFA): l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie

intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé.

q Chez un patient ayant une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV):

- o Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- o Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée.
- o En cas de pathologie thrombo-embolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

b. Dans les autres cas d'hémorragies graves

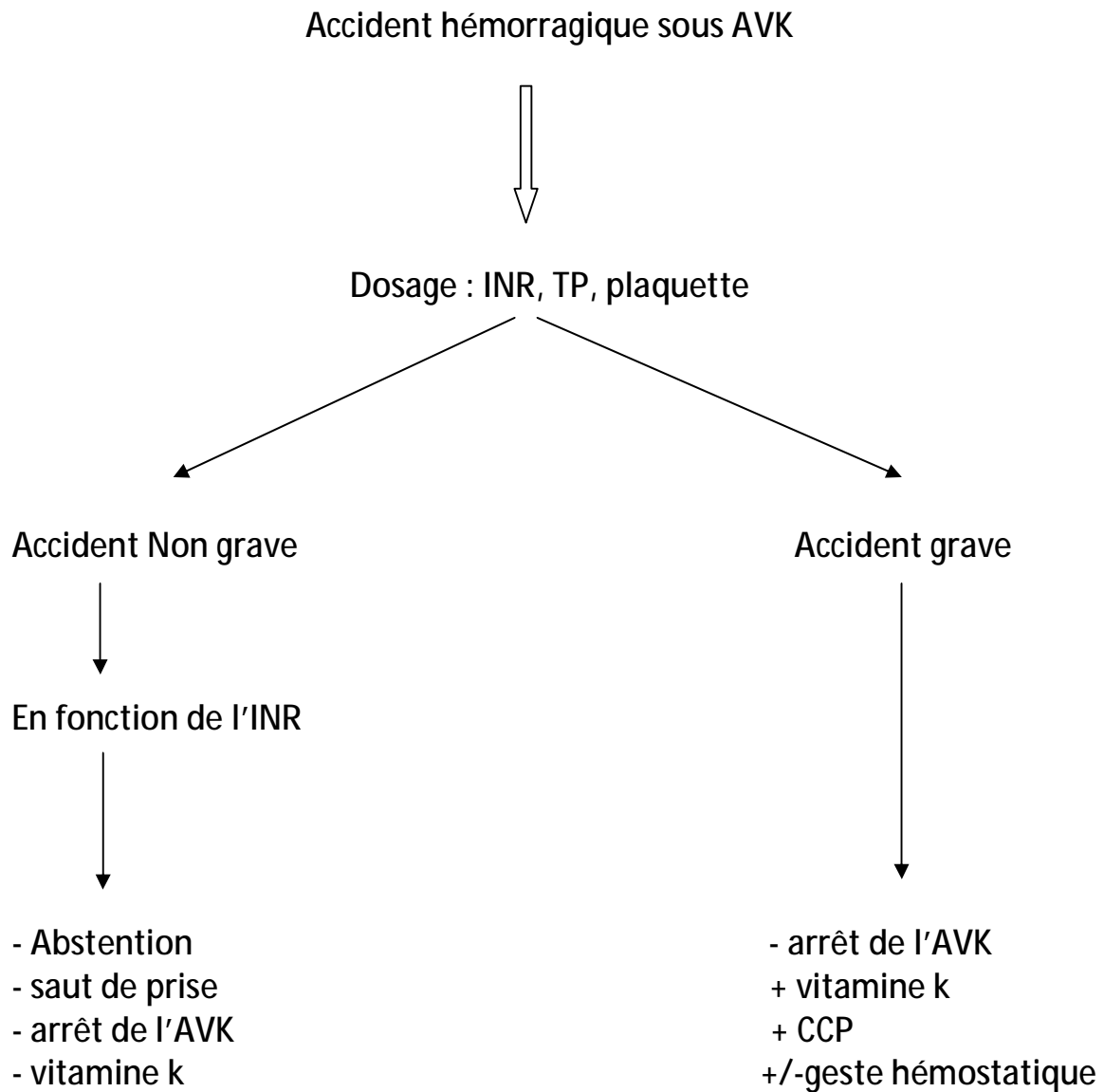
Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thrombo-embolique, est proposée.

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.

Dans notre série, les patients ont tous bénéficié de l'arrêt de l'AVK avec intensification des contrôles biologiques. Ils sont également fait objet d'une prise en charge symptomatique: prise d'une voie veineuse périphérique, oxygénothérapie si nécessaire, remplissage vasculaire si collapsus ou état de choc, transfusion de culots globulaires si anémie sévère ou mal tolérée et intubation ventilation artificielle pour ceux qui présentaient des troubles de conscience.

Mais on note une non-conformité avec les consensus concernant le traitement spécifique, l'antagonisation de l'effet des AVK est envisagée seulement chez 4 patients, 2 cas ont reçu la vitamine k et le PFC et les 2 autres patients ont été transfusé par PFC seulement.

Schéma 2: conduite à tenir devant une hémorragie aux AVK



VI. PREVENTION DES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES SOUS

AVK

A. Respecter les indications des AVK

Les AVK ont l'autorisation de mise sur le marché dans les indications suivantes [80]:

- § Cardiopathies emboligènes: prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires (non rhumatismales), certaines valvulopathies mitrales, et les prothèses valvulaires.
- § Infarctus du myocarde: prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène) en relais de l'héparine, et prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.
- § Le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.
- § Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire après chirurgie de la hanche.
- § Prévention des thromboses sur cathéter.

Tableau 11: les indications des avk [10]

Indication	INR cible (fenêtre) et durée de traitement
<p>Fibrillation auriculaire selon les conditions suivantes :</p> <p>-Age<65 ans avec facteurs de risque (antécédents d'AVC ishémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral). En l'absence de facteurs de risque avant l'âge de 65ans, l'aspirine est recommandée.</p> <p>-65 à 75 ans.</p> <p>-Age>75 ans après évaluation soigneuse du rapport bénéfice / risque.</p>	2,5 (2 à 3), à vie ou tant que dure la fibrillation
<p>Valvulopathie mitrale (particulièrement rétrécissement) si facteurs favorisants : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche</p>	3,7 (3 à 4,5), à vie
<p>Prothèse valvulaire :</p> <p>-prothèse mécanique en position mitrale.</p> <p>-prothèse mécanique en position aortique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avec autre facteur de risque embolique (dysfonction sévère du VG, antécédent thromboembolique, fibrillation auriculaire..) ou de 1^{ère} génération, • sans autre facteur de risque ou de 2^{ème} génération. <p>-prothèse mécanique en position tricuspide.</p> <p>-prothèse biologique.</p>	<p>-3,7 (3 à 4,5), à vie</p> <p>-3,7 (3 à 4,5), à vie</p> <p>-2,5 (2 à 3), à vie</p> <p>-2,5 (2 à 3), à vie</p> <p>-2,5 (2 à 3), 3 mois</p>
<p>Infarctus de myocarde :</p> <p>-prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction sévère du VG, dyskinésie emboligène...)</p> <p>-prévention de la récurrence d'IDM en cas d'intolérance à l'aspirine.</p>	<p>-2,5 (2 à 3), 1 à 3 mois</p> <p>-2,5 (2 à 3), à vie</p>
<p>Traitement des TVP et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</p> <p>* traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution)</p>	2,5 (2 à 3) et 3 à 6 mois *
<p>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche</p>	2,5 (2 à 3) et durée en fonction du risque thromboembolique
<p>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)</p>	L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité

B. Respecter les contre-indications [10]

1. Contre-indications absolues

- § Hypersensibilité connue à l'une des classes d'AVK ou à l'un des excipients.
- § Insuffisance hépatique sévère.
- § Utilisation d'acide acétylsalicylique à forte dose, de miconazole (par voie générale ou en gel buccal), d'AINS pyrazolés ou de millepertuis.
- § Allaitement (pour le groupe des indanédiones).
- § Hypersensibilité ou intolérance au gluten (pour le groupe des indanédiones).

2. Contre-indications relatives

Risque hémorragique important:

- § lésion organique potentiellement hémorragique.
- § intervention chirurgicale récente (ophtalmologique ou neurochirurgicale) ou possibilité de reprise chirurgicale.
- § ulcère gastroduodéal récent ou évolutif.
- § varices oesophagiennes.
- § hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mm Hg).
- § AVC (excepté en cas d'embolie systémique).
- § Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
- § Grossesse (voir gestion des AVK en obstétrique).
- § Utilisation d'acide acétylsalicylique à faible dose par voie générale, d'AINS (sauf AINS pyrazolés) par voie générale, de chloramphénicol par voie générale ou de diflunisal.

C. Conduite pratique du traitement

Un traitement par AVK est souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale. Dans ce cas, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et d'administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique à 2 reprises [6].

La plupart des AVK s'administrent en une prise par jour (sauf l'acénocoumarol, pour lequel il est possible de choisir entre une ou deux prises par jour) [80], l'administration se fait le soir. Le premier contrôle a lieu 36 ou 72 heures après la première prise. La dose administrée est ajustée par un quart de comprimé en plus ou en moins selon le résultat de l'INR mesuré toutes les 48 ou 72 heures pendant cette phase d'équilibration, selon que la demi vie d'anticoagulant est courte ou longue. La dose d'équilibre peut varier considérablement d'un malade à l'autre, d'un quart de comprimé à 2 comprimés [6].

Une fois l'équilibre atteint, il est nécessaire d'effectuer un contrôle d'INR hebdomadaire pendant le premier mois. La surveillance sera réalisée une fois par mois lorsque le traitement est stable et bien toléré. Des contrôles biologiques d'INR seront prescrits en cas de symptomatologie intercurrente, une modification d'anticoagulant, ou lors d'une modification thérapeutique [8].

Un carnet de suivi du traitement par les AVK devra être remis à tous les patients, permettant la meilleure prise en charge possible du patient par les différents médecins et par le patient lui-même [8].

D. Situations particulières

1. Gestion péri opératoire des AVK [81]:

a. Risque hémorragique/risque thrombotique

La prise en charge d'un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif nécessite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités: poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK avec relais, antagonisation des AVK en urgence (tableau 12). Le choix dépend donc de l'évaluation des risques hémorragiques (liés à la fois au patient et au type de chirurgie), thrombotiques et du degré de l'urgence.

Le risque hémorragique est corrélé à l'intensité de l'anticoagulation, plus la valeur de l'INR augmente, plus le risque hémorragique est élevé. Le risque hémorragique dépend également du type de chirurgie [89, 90]. La neurochirurgie, la biopsie rénale et les chirurgies: cardiaque, vasculaire, prostatique et carcinologique étendue, sont à risque hémorragique élevé. Les chirurgies: digestive, thoracique et orthopédique, sont le plus souvent à risque hémorragique modéré. Enfin, les chirurgies: cutanée, dentaire et la chirurgie de la cataracte, sont à risque faible. Le risque thrombotique dépend de l'indication du traitement anticoagulant. Celui chez les patients porteur d'une valve mécanique dépend du type de la valve (bille > disque > double ailette), de son positionnement (mitrale > aortique) et des facteurs de risque éventuellement associés (grand âge, fibrillation auriculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire [AIT] ou d'AVC). Le risque est modéré à l'arrêt du traitement pour les valves à ailette en position aortique, chez un patient sans facteur de risque associé et en rythme cardiaque sinusal (Tableau 13). Il est élevé dans les autres situations. La présence d'une fibrillation auriculaire augmente d'un facteur 2

à 7 le risque d'AVC. Ce risque augmente d'un facteur 5 en présence d'une valvulopathie surajoutée. En pratique, le risque thrombotique est élevé à l'arrêt du traitement en présence d'une fibrillation auriculaire chez un patient avec antécédents d'AIT, d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque est modéré dans les autres situations. Peu de données sont disponibles sur le risque d'accident thrombotique à l'arrêt des AVK chez les patients traités au long terme pour une MTEV. Lorsque celle-ci date de moins d'un mois, le risque de récurrence est de 40 % en cas d'arrêt du traitement. En pratique, on considère que le risque thrombotique est majeur à l'arrêt du traitement chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse proximale dans les 3 mois précédents, ou des MTEV récidivantes idiopathiques.

Tableau 12: conduite à tenir en fonction de la balance des risques hémorragiques et thrombo-emboliques [81]

		Risque thrombo-embolique	
		Faible	Elevé
Risque hémorragique	Faible	Poursuite	Poursuite
	Elevé	Arrêt	Relais

Tableau 13: risque thrombo-embolique selon la pathologie [81]

	Valve mécanique	ACFA	MTEV
Risque modéré	-	Autres	Autres
Risque élevé	Toutes les valves	AVC/embolie	EP < 3mois TVP proximale > 3mois MTEV récidivante

b. Relais péri-opératoire [81]

Une fois les situations nécessitant un relais définies, reste à en discuter les modalités. Le principe du relais est simple: à l'arrêt des AVK, l'INR diminue pour devenir inférieur à 1,5, valeur idéale pour la chirurgie (sauf pour la neurochirurgie pour laquelle l'objectif d'INR est de 1,2). Chez le patient à haut risque thrombo-embolique, le relais par héparines consiste à couvrir la période pré et post opératoire pendant laquelle les AVK ne sont pas efficaces. Pour cela, il faut tout d'abord déterminer le niveau d'anticoagulation de départ. Ainsi, «il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention».

q En préopératoire

Les recommandations détaillent les schémas de prise en charge:

- ◆ Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de fluidione ou de coumadine, ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol.
- ◆ La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR > 1,5 la veille de l'intervention, bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine k per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.
- ◆ L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit:
 - HNF intraveineuse à la seringue électrique: arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie.
 - HNF sous cutanée: arrêt 8 à 12 avant la chirurgie.
 - HBPM: dernière dose 24 heures avant l'intervention.

Le contrôle de TCA ou de l'activité anti-Xa le matin de la chirurgie n'est pas nécessaire.

q En peropératoire:

Le patient est alors opéré. L'hémostase chirurgicale est réalisée, comme à l'accoutumée, avec soin.

q En postopératoire:

Après l'intervention, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique. Il est recommandé de ne pas reprendre les héparines à dose curative avant la sixième heure. Si le traitement par héparine à dose curative n'est pas repris dès la 6^{ème} heure, dans les situations où il est indiqué, la prévention postopératoire de la MTEV doit être réalisée selon les modalités habituelles.

Les AVK sont repris après l'intervention dès que possible (idéalement dans les 24 premières heures) en fonction du risque hémorragique, aux posologies habituelles et sans doses de charge. Le traitement par héparine est interrompu après 2 INR successifs en zone thérapeutique à 24 heures d'intervalle.

c. Synthèse par pathologie pour une chirurgie programmée à risque hémorragique

q Valve cardiaque mécanique:

Les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique sont considérés à haut risque thrombo-embolique. Le relais pré et postopératoire est donc recommandé. Les recommandations pour pratique clinique formalisent ce relais, qui peut être effectué par HBPM à dose curative en 2 injections sous cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous cutanée (2-3 injections /jour) à dose curative. La place donnée aux HBPM a été l'objet de discussions et représente une avancée dans la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de valve mécanique. Les RCP précisent que les HBPM étudiées dans cette situation sont l'énoxaparine et la dalteparine et qu'en l'absence de données

dans la littérature en péri-opératoire, l'utilisation des HBPM à dose curative en une injection par jour ou du fondaparinux, ne peut être recommandée. En post-opératoire, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures post-opératoires, selon le risque hémorragique et le risque thrombo-embolique.

q ACFA:

Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé, un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à dose curative est recommandé, préférentiellement par des HBPM. Chez les autres patients, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

Comme pour les patients porteurs de valve mécanique, les RCP précisent que l'utilisation des HBPM en une injection quotidienne ou du fondaparinux, ne peut être recommandée en péri opératoire.

q Antécédent de MTEV:

La prise en charge d'un patient traité par AVK dans ce cadre présente quelques particularités. Puisque après un événement thrombo-embolique veineux, le risque de récurrence, d'abord majeur, diminue au cours du temps, il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au-delà du premier mois suivant un épisode thrombo-embolique veineux, de préférence au-delà du troisième mois.

Pendant le premier mois, le risque de récurrence est considéré comme très élevé. Le relais par héparines peut sembler insuffisant. Par conséquent, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée, ainsi que le choix éventuel d'un filtre optionnel. Cette recommandation s'appuie sur quelques séries de cas concernant la place des filtres cave en périopératoire et surtout sur l'étude prospective randomisée PREPIC. Cette étude a inclus 400 patients avec thromboses

veineuses profondes proximales, associées à une embolie pulmonaire dans la moitié des cas. Les patients étaient traités par anticoagulants et étaient randomisés en 2 groupes: 200 patients avec filtre, et 200 patients sans filtre. Au douzième jour, 2 patients (1,1%) dans le groupe filtre versus 9 (4,8%) dans le groupe sans filtre avaient une embolie pulmonaire. Cet argument justifie de discuter la places des filtres cave dans le premier mois suivant la thrombose.

Pour le relais préopératoire, les HBPM et l'HNF intraveineuse à la seringue électrique ou sous-cutanée, sont les molécules utilisables (à dose curative).

Pour les patients à risque thromboembolique modéré, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

d. Prise en charge péri-opératoire pour procédure non programmée

q Risque hémorragique:

En premier lieu, et comme précédemment, il faut évaluer le risque hémorragique de la procédure non programmée. Si le risque est faible, cette dernière peut être réalisée sans arrêt ni antagonisation des AVK, après contrôle de l'INR et en absence de risque hémorragique médical associé. Si le risque hémorragique est élevé, alors l'antagonisation des AVK est nécessaire. Sa modalité dépend du degré de l'urgence.

q Définition d'un acte urgent:

Les recommandations définissent un acte urgent par sa réalisation indispensable dans un délai qui ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique par la seule administration de vitamine k. Ce délai correspond à un intervalle de 6 à 24 heures.

q Prise en charge pour une procédure non programmée semi urgente à risque hémorragique:

Lorsque la procédure peut être réalisée dans un délai de 6 à 24 heures, l'anticoagulation peut être reversée par la vitamine k seule. Il est alors recommandé d'administrer la vitamine k à la dose de 5 à 10 mg, si possible par voie entérale avec mesures répétées de l'INR toutes les 6 à 8 heures jusqu'à l'intervention.

q Prise en charge pour une procédure urgente à risque hémorragique:

L'antagonisation des AVK est alors une urgence et les CCP ont une place essentielle.

Il est recommandé d'associer 5 mg de vit k à l'administration de CCP (sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures). L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible. La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration de CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les RCP du médicament. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

2. AVK et grossesse [91]

a. Effets indésirables

Les AVK traversent le placenta. Administrées au premier trimestre de la grossesse, elles sont responsables d'un syndrome polymalformatif décrit sous le nom « d'embryopathie coumarinique » (effondrement de l'ensellure nasale, hypotrophie, épiphyses ponctuées, hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds) [92, 93, 94]. Le risque existe principalement quand ils sont administrés entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Pour certains auteurs la période critique est plus longue et s'étend jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée [92].

L'incidence des avortements spontanés augmente également en cas de traitement par AVK au premier trimestre de la grossesse. Elle peut atteindre 25 à 40% des grossesses débutées [93, 94, 95].

Des anomalies cérébrales ont été décrites après des traitements au deuxième et au troisième trimestre: atrophie cérébrale, malformation de Dandy-Walker. Leur fréquence est égale à 2% environ. Il faut souligner que l'action des AVK sur la coagulation fœtale est imprévisible et incontrôlable. Le TP maternel n'est pas prédictif de l'effet des drogues dans le compartiment fœtal. Les accidents sont plus fréquents lorsque l'hypocoagulation maternelle est importante, mais ils peuvent survenir pour des TP dans les limites thérapeutiques. Le risque d'hémorragies intracrâniennes existe pour les accouchements eutociques et augmente considérablement en cas de forceps ou de manœuvre obstétricale.

La demi vie longue des AVK est un handicap lors de l'accouchement et de la délivrance. L'hypocoagulabilité maternelle n'est ni facile ni rapidement maîtrisable.

Idéalement la grossesse ne devrait débuter qu'après consultation et accord du médecin.

b. Gestion du traitement anticoagulant en obstétrique:

Des recommandations concernant la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse chez la femme enceinte ont été élaborées par l'American College of Chest Physicians et publiées dans Chest (ACCP) en 2008.

Les recommandations préconisent de contre-indiquer les AVK entre la 6^{ème} et 12^{ème} semaine pour prévenir l'embryopathie et après la 36^{ème} semaine pour réduire le risque hémorragique. Il est ainsi recommandé, chez les patientes traitées par AVK au long cours, la réalisation systématique d'un test de grossesse et le remplacement des AVK par un traitement par héparine dès que possible. L'indication principale des AVK pendant la grossesse est représentée par les valves cardiaques, en particulier

dans le cas de patientes porteuses d'une valve mitrale ancienne ou ayant des antécédents thrombotiques. Pour ces patientes, un relais au cours du deuxième trimestre peut être envisagé [96, 97].

r Gestion des anticoagulants chez les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires mécaniques [97, 98]:

Ø Chez les femmes enceintes ayant des valves cardiaques mécaniques, l'ACCP recommande d'inclure dans la décision de la gestion des anticoagulants pendant la grossesse l'évaluation des autres facteurs de risque thrombo-embolique comme le type de valve, sa position et les antécédents thromboemboliques et d'accorder une grande importance aux préférences de la patiente.

Ø Chez les femmes enceintes qui ont des valves cardiaques mécaniques:

HBPM à dose ajustée 2 fois/jour pendant toute la grossesse. les doses doivent être ajustées pour atteindre le pic d'anti-Xa préconisé par le fabricant 4 heures après l'injection sous-cutanée.

- HNF à dose ajustée pendant toute la grossesse, administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pour maintenir à mi-distance le TCA au moins au double du témoin ou un taux d'anti-Xa de 0,35 à 0,70 U/mL.
- HNF ou HBPM (comme ci-dessus) jusqu'à la 13^{ème} semaine puis remplacement par l'AVK jusqu'au moment proche de l'accouchement où l'HNF ou l'HBPM sont reprises.

r Fin de grossesse et accouchement [91]:

Il est recommandé d'hospitaliser ces patients en fin de grossesse vers 35 ou 36 semaines d'aménorrhée. Cela permet de préparer l'accouchement tant sur le plan cardiaque qu'obstétrical [99]. Un dernier relais des AVK par l'héparine est effectué. On dispose ainsi d'un anticoagulant dont la demi vie est brève, qui ne traverse pas le placenta et n'entraîne aucun effet chez le fœtus. Il est préférable de recourir à un

déclenchement chaque fois que cela est possible, cela permet de gérer au mieux la posologie de l'héparine. Seule la réalisation d'une anesthésie péridurale est contre-indiquée dans cette situation.

Les indications de césariennes ne doivent être posées qu'en fonction des seules données obstétricales.

L'héparinothérapie est recommandée 6 heures après l'accouchement [91]. Les avk sont repris vers le troisième jour du post partum [96].

r Allaitement [10]:

Groupe des indanediones: l'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

Groupe des coumariniques: Les coumariniques passent en très faible quantité dans le lait maternel, mais aucun effet indésirable n'a été observé chez les enfants allaités. L'allaitement est donc possible. Si l'allaitement est exclusif, un apport en vitamine K1 est recommandé aux doses usuelles.

Protocoles des anticoagulants au cours de la grossesse:

- Ø 0 à 13 semaines d'aménorrhée: HBPM ou HNF.
- Ø 13 à 36 semaines d'aménorrhée: AVK.
- Ø 36 semaines d'aménorrhée à l'accouchement: HBPM ou HNF
- Ø TCA : > ou = 2 fois le témoin.
- Ø Anti-Xa: de 0,37 à 0,70 U/mL.
- Ø Post-partum:
 - Ø héparine à partir de la 6^{ème} heure.
 - Ø AVK vers le 3^{ème} jour.

E. Autres moyens de prévention

Une étude menée par l'AFSSAPS en 2003 auprès des biologistes et pharmaciens a montré que plus de 40% des patients ignorent qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien, plus de la moitié des patients (54%) ne savent pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée, plus de la moitié des patients ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage [10].

D'après les recommandations de l'AFSSAPS (avril 2008), chaque patient doit disposer d'un carnet d'information et de suivi, qui porte les résultats de l'INR à chaque contrôle et qui rappelle les règles de bon usage du traitement.

Dans certains pays, les aspects pratiques du traitement par AVK sont pris en charge par des structures spécialisées appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) [6, 100, 101]. La première CAC a été créée en 1949 aux Pays-Bas: actuellement, il existe plus de 80 cliniques dans ce pays qui suivent plus de 90% des patients traités par AVK. L'Italie, l'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Allemagne, l'Angleterre, et la France, possèdent également ce type de structure [102]. Une CAC n'est pas destinée à remplacer le médecin traitant, mais elle lui fournit un support logistique de conseil en prenant en charge l'éducation et l'information du malade et en utilisant des méthodes de prescription assistée par ordinateur [6, 100, 101]. L'évaluation des résultats de la prise en charge par ces structures spécialisées a été faite dans de nombreux pays, plus de 70% du temps est passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée dans 31 des 37 CAC évaluées en Hollande, et 67% dans une étude américaine, tandis que dans le cas de suivi traditionnel, ce temps est estimé à 50-60% [103, 104]. Dans une étude non comparative Palareti [59] a retrouvé un faible taux d'hémorragies majeures (1,1 pour 100 patients/an) et fatales (0,25% pour 100 patients/an) par rapport aux taux habituellement décrits dans la littérature.

Donc le suivi par une structure spécialisée telle que les cliniques d'anticoagulants permet une réduction importante des complications des traitements AVK sans augmentation du coût de la prise en charge.

Au Maroc, l'information sur le traitement AVK est délivrée lors de la prescription dans les services d'hospitalisation.

A retenir:

1. Rôle du prescripteur:

- § Evaluation initiale du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patient.
- § Respect strict des indications et des durées de traitement validées, réévaluations périodiques du terrain.
- § Education du patient.
- § Inventaire régulier des co-prescriptions.
- § Surveillance de l'INR.

2. Education du patient

Le bon usage des AVK dépend également du patient lui-même, qui doit connaître:

- § la raison pour laquelle ce traitement lui a été prescrit.
- § l'INR cible.
- § la nécessité d'une surveillance régulière.
- § les principes du traitement, et la bonne observance.
- § les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement et les signes annonciateurs d'un surdosage.
- § la nécessité de consulter rapidement en cas de surdosage.
- § les dangers de l'automédication et des injections intramusculaires.
- § L'importance d'informer le médecin quand une grossesse est programmée.

VII.Y A-T-IL DES NOUVEAUTES DANS LE TRAITEMENT

ANTICOAGULANT ?

1. Pourquoi des nouveautés ?

En dépit de l'efficacité bien démontrée des AVK, près de 50% de ces patients ne reçoivent pas ce traitement dont l'indication a été bien justifiée par crainte des hémorragies et des difficultés de la surveillance biologique destinée à maintenir l'INR du patient dans des limites précises.

Les héparines et les AVK sont largement utilisées depuis plus de 50 ans. Néanmoins, l'absence des héparines actives par voie orale et l'iatrogénicité des AVK (seuls antithrombotiques actifs par voie orale), constituent des inconvénients indiscutables.

Il devient donc facile de comprendre l'enjeu que constitue pour l'industrie pharmaceutique le développement d'un meilleur agent et en particulier le bénéfice à tirer pour les patients âgés de plus en plus nombreux, ayant une fibrillation auriculaire (10% des sujets âgés de plus de 80 ans)[105, 106, 107].

2. Dabigatran, Rivaroxaban:

L'évolution dans le développement des anticoagulants oraux pour compenser les inconvénients des AVK, a conduit à l'introduction de deux nouveaux anticoagulants oraux, à savoir dabigatran (inhibiteur direct de la thrombine) et rivaroxaban (inhibiteur direct du facteur Xa)[108].

Depuis 2008, ces deux molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché: européenne pour le rivaroxaban, et européenne et française pour le dabigatran [109].

Ø Dabigatran

Le Pradaxa®, administrable par voie orale, inhibe directement et sélectivement la thrombine. Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de ce produit sont: une biodisponibilité d'environ 7,5 %, une concentration maximale obtenue en 0,5 à 2 heures, une demi-vie d'élimination terminale de 7 à 17 heures, une élimination rénale pour 80 % sous forme inchangée et sous forme glucuroconjuguée pour 20 %. Les principales sources de variabilité sont: la fonction rénale, la motilité gastrique notamment en période post-opératoire immédiate et en cas d'association avec l'amiodarone. En conséquence, ce produit peut être administré oralement en 1 ou 2 prises quotidiennes, sans surveillance biologique ni ajustement posologique et il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévère [110].

L'évaluation du bénéfice clinique du Pradaxa® en prévention de la maladie thromboembolique veineuse après chirurgie orthopédique pour prothèse de la hanche ou du genou repose sur les résultats de 5 études cliniques: 2 études de recherche de doses (BISTRO I et BISTRO II), et 3 études cliniques de phase III ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du dabigatran etexilate par rapport à ceux de l'énoxaparine (RE-NOVATE, RE-MODEL et RE-MOBILIZE). Dans toutes les études randomisées, en double aveugle, réalisées en chirurgie orthopédique et comparant le dabigatran etexilate avec l'énoxaparine, il a été démontré sa non infériorité sur tous les événements majeurs thrombo-emboliques avec une tolérance similaire [111].

Donc il est actuellement indiqué en prophylaxie primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de la hanche (PTH) ou du genou (PTG) [112].

Dans l'étude RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy), le dabigatran semble avoir pris une longueur d'avance dans la fibrillation

auriculaire. Le dabigatran à 110 mg 2 fois par jour, a une efficacité comparable à celle des AVK tout en entraînant moins d'accidents hémorragiques. Tandis que la dose de 150 mg 2 fois par jour est plus efficace que les AVK en terme d'accidents emboliques avec un risque d'hémorragies majeures similaire [113].

Le praxada® est aussi efficace que les HBPM et leurs tolérances sont identiques (sur les saignements, les effets hépatiques et ou les syndromes coronariens). Sa variabilité inter et intra individuelle est très faible. Il ne nécessite aucune surveillance de la coagulation ou des plaquettes. Son index thérapeutique est probablement meilleur. Il s'utilise en dose unique orale de 220 mg/jour chez les patients de 40 à 120 kg, et à une dose pré-expérimentée efficace de 150 mg/jour chez les patients de plus de 75 ans et ou les insuffisants rénaux modérés ou sous traitement par amiodarone. Enfin, il favorise les avortements chez la rate. Il faudra faire attention chez les femmes en âge de procréer. Il est contre indiqué en cas de grossesse, en association avec la quinidine et en cas d'insuffisance rénale sévère. Il reste non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère [111].

Ø Rivaroxaban

Le rivaroxaban (Xarelto®) est une molécule inhibant de manière directe le facteur Xa de la coagulation, hautement sélective et administrée par voie orale.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban sont: une biodisponibilité d'environ 80 -100 %, une concentration maximale obtenue en 2 à 4 heures, une demi-vie d'élimination terminale de 7 à 11 heures, une élimination rénale directe sous forme active pour 1/3 et métabolisation hépatique par la voie des cytochromes P450 (3A4) pour 2/3.

Les principales sources de variabilité sont la fonction rénale, la fonction hépatique, les inducteurs et les inhibiteurs puissants du CYP450 3A4. Les études de phase II ont montré que ce produit peut être administré par voie orale en 1 ou 2

prises quotidiennes, sans surveillance biologique ni ajustement posologique, qu'il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et non recommandé pour les insuffisances rénales sévères.

Sur le plan pharmacodynamique, il s'agit d'un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa, sans activité anti facteur IIa et sans interaction avec les plaquettes sanguines [114].

En effet, la pharmacocinétique et pharmacodynamique du rivaroxaban, testé sur un très grand nombre de patients (12 700), ont démontré qu'un comprimé de 10 mg/j, pris 6 à 10 h après la fin de l'intervention, sans surveillance de la coagulation, ni des plaquettes était plus efficace et aussi bien toléré que l'énoxaparine quelle que soit la dose utilisée en prophylaxie (40 mg/j avec début préopératoire ou 30 mg × 2 /j avec début postopératoire). De plus, la tolérance hépatique et cardio-vasculaire est similaire à celle de l'énoxaparine [115].

Le rivaroxaban, au sein de son autorisation de commercialisation, a été recommandé par le NICE (National Institute of Clinical Excellence) en avril 2009 comme une option pour la prévention de la thrombo-embolie veineuse en post chirurgie orthopédique (PTH ou PTG) [108].

Concomitamment à ce développement en chirurgie orthopédique, qui repose sur un nombre important de patients, mais sur des durées de traitement courtes (inférieures à 6 semaines), un large développement en médecine et en cardiologie se fait également pour le traitement au long cours de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus, et surtout la prévention chez les patients en ACFA. C'est cette dernière indication qui, de loin, tire le développement de ces nouveaux produits vers le haut (le volume de prescriptions étant 20 fois plus important pour ces patients que pour l'orthopédie).

L'objectif étant à terme, on l'aura compris, le remplacement des AVK [116].

CONCLUSION

Les antagonistes de la vitamine k sont pour l'instant les traitements antithrombotiques de longue durée de référence.

Le prescripteur ne doit jamais oublier que les complications sous AVK sont fréquentes et potentiellement dangereuses, un accident banal peut avoir des conséquences tragiques. Il est impératif de prévenir ces accidents par une information destinée à la fois au médecin et au patient. L'intérêt d'un carnet d'information et de suivi du traitement sous AVK paraît primordial au même titre d'un suivi régulier de l'INR. Une bonne communication entre médecin et patient, mais également entre médecin spécialiste et médecin généraliste, demeure une des clés d'un suivi de qualité et d'une bonne prise en charge des patients. L'autre point sur lequel il est possible d'agir et pour lequel nous possédons un outil de référence, c'est la prise en charge des accidents hémorragiques lorsqu'ils n'ont pas pu être évités.

Enfin, si les AVK sont encore à ce jour incontournables, il est vraisemblable que les inhibiteurs sélectifs des facteurs de la coagulation seront les nouveaux anticoagulants du futur.

RESUME

Résumé:

But de l'étude: l'intérêt clinique des antivitamines k (AVK) a été démontré dans de nombreuses situations pathologiques thrombo-emboliques, 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.

Méthodes: nous avons réalisé une étude rétrospective sur une période de 2 ans dans le service de réanimation et le service de cardiologie du CHU de Fès. 14 patients, sous AVK ayant présenté une complication hémorragique, ont été inclus. Nous avons recherché les facteurs de risque cités dans la littérature. La classification des hémorragies adoptée a été celle de l'Haute Autorité de Santé (HAS). Les critères de prise en charge ont été étudiés et comparés avec ceux des recommandations de l'HAS 2008.

Résultats: la moyenne d'âge était de 51,1ans. Le tractus gastro-intestinal a représenté le site le plus fréquent de saignement (42%) et les complications neurologiques ont été les plus graves (fatales dans 14% des cas). La majorité des patients ont présenté au moins un facteur de risque de saignement (l'âge 28%, le surdosage biologique de l'INR 42%, les interactions médicamenteuses 7%, l'HTA 21%, les pathologies cardiaques graves 14%, les pathologies cérébro-vasculaires 21%, l'insuffisance rénale 7%, l'antécédent de saignement 7%).

Discussion: les accidents hémorragiques sous AVK sont des événements fréquents qui surviennent chez une population fragile. L'incidence annuelle de ces complications varie selon les séries publiées, entre 0,25 et 0,8% pour les complications mortelles, et entre 1,1 et 4,9% pour les accidents graves.

Le travail n'a pas pu faire ressortir des résultats statistiquement significatifs vu le caractère réduit de la population, mais on a pu définir quelques facteurs de risque prédictifs de saignement durant notre étude, à prendre en compte au cours du suivi des patients sous traitement par les AVK.

Des efforts restent à faire en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique (des recommandations pour la pratique clinique, sous l'égide de la haute autorité de santé, ont été établies pour permettre de définir précisément les modalités de prise en charge). La prévention (par un contrôle biologique régulier, l'information des patients, et l'implication des prescripteurs), reste le moyen capital pour limiter la survenue des complications.

Summary:

Purpose of the study: the clinical interest of the anti-vitamins K was shown in many thrombo-embolic pathological situations, their regulation does not cease increasing. Occurred of a bleeding remains the most dreaded complication of the AVK and the prevention remains an essential concern in the follow-up of the patients under AVK.

Methods: we made a retrospective study over 2 years period in the intensive care unit and the service of cardiology of the CHU of Fès, 14 patients, under AVK and who presented a hemorrhagic complication, were included. We sought the risk factors quoted in the literature. The classification of the haemorrhages adopted was that of High health official (HAS). The criteria of assumption of responsibility were studied and compared with those of the recommendations of the HAS 2008.

Results: the average age was 51,1ans, the gastro-intestinal tract represented the most frequent site of bleeding (42%) and the neurological complications were most serious (fatal in 14% of the cases). The majority of the patients presented at least a risk factor of bleeding (the age 28%, the biological overdose of the INR 42%, medicamentous interaction 7%, the HTA 21%, serious cardiac pathology14%, cérébro-vascular pathology 21%, the renal insufficiency 7%, bleeding history 7%,).

Discussion: the hemorrhagic accidents under AVK are frequent events which occur at a fragile population. The annual incidence of these complications varies according to the series published, between 0,25 and 0,8% for the complications mortals, and between 1,1 and 4,9% for the serious accidents. Work could not emphasize statically significant results considering the reduced character of the population, but one could define some predictive risk factors of bleeding during our study, to take into account during the follow-up of the patients under treatment by

the AVK. Efforts remain to be made with regard to the therapeutic assumption of responsibility (the recommendations for the clinical practice, of the high health official, were established to allow to precisely define the methods of assumption of responsibility). The prevention (by a regular biological control, the information of the patients, and the implication of the prescribers), remain the average capital to limit occurred of the complications.

ملخص:

هدف الدراسة: لقد أثبتت أهمية مضادات الفيتامين ك في العديد من الحالات المرضية للانسداد التجلطي. ولا يزال يخشى من حدوث تعقيدات نزفية لمضادات الفيتامين ك لهذا تمثل الوقاية مصدر قلق رئيسي في رصد المرضى المعالجون بهذا الدواء.

أساليب: أجرينا دراسة استيعادية على مدى سنتين بقسم العناية المركزة وقسم أمراض القلب بالمستشفى الجامعي فاس.

تم إدراج 14 مريضا تحت مضادات الفيتامين ك، تعرضوا لمضاعفات نزفية، قمنا بالبحث عن عوامل الخطر التي ورد ذكرها في الكتابات، صنفت المضاعفات اعتمادا على تصنيف الهيئة العليا للصحة، تمت مقارنة معايير العلاج مع توصيات هذه الهيئة.

نتائج: كان متوسط العمر 51 سنة كان الجهاز الهضمي الموقع الأكثر شيوعا للنزيف 42% والمضاعفات العصبية هي الأكثر خطورة (مميتة بنسبة % 14) كان لدى غالبية المرضى عامل خطر على الأقل العمر (% 28)، الجرعة البيولوجية الزائدة للINR (% 42)، تفاعلات العقاقير (% 7)، ارتفاع ضغط الدم بنسبة (% 21)، أمراض القلب الخطيرة (% 14)، أمراض الأوعية الدموية للجهاز العصبي (% 21)، القصور الكلوي (% 7)، تاريخ نزيفي (% 7).

مناقشة: تحدث المضاعفات النزفية المتكررة في الطبقة الهشة للمجتمع. يختلف المعدل السنوي لهذه المضاعفات بين الكتابات المنشورة بين 1.1 و % 4.1 للمضاعفات الخطيرة، وبين % 0,25 و 0,8 % للمضاعفات المميتة.

لا يمكن هذا العمل من إبراز نتائج إحصائية مهمة نظرا لقلّة عدد المرضى. ولكن يمكن من تحديد عوامل الخطر التنبؤية التي يجب أخذها بعين الاعتبار خلال رسم المرضى تحت العلاج بمضادات الفيتامين ك.

يجب القيام بجهود أكثر فيما يخص العلاج (لذلك حددت الهيئة العليا للصحة توصيات مساعدة على علاج هذه المضاعفات) والوقاية (من خلال الرصد البيولوجي المنتظم، تحسيس المرضى والتزام الوافدين) لا تزال الوسيلة الرئيسية للحد من حدوث هذه المضاعفات.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. C. GUILLIN. La coagulation: physiologie et exploration. Encycl. Méd. Chir. Sang, 13000 C 40, 8p.
2. JACKSON C. M. et NEMERSON Y. Blood coagulation. Annu. Rev. Biochem., 1980, 49, 765-811.
3. JOSSO F. Coagulation du sang. Dans: Dreyfus B. (Ed), hématologie. Flammarion, edit., Paris, 1984, 150-154.
4. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. Haemophilia 1998; 4: 331-4.
5. Lévesque H. l'histoire des anticoagulants. la revue de médecine interne 25(2004), S315-S317.
6. Boneu B. Anticoagulants-utilisation pratique. Encycl Méd Chir, cardiologie, 11-913-A-10, 2000, 8p.
7. Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114 (suppl): 445S-469S.
8. JM Zini. Antagonistes de la vitamine k. Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0210, 1998, 4p.
9. Mismetti P, Reynaud J, Thijssen H, Strujiker L, Dercousar H et al. Lack of pharmacodynamie variation with a single daily dose of acenocoumarol. Haemostasis 1994; 24: 277.
10. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines k. www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK. 03 juillet 2008.

11. B. Tremey. Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines k. *Journal Européen des Urgences* (2009) 22, S1-S4.
12. Sie P. Prise en charge des surdosages en antivitamines k: à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. *Urgence pratique* 2002; 54; 3-5.
13. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Benefice AVK 2001*; 285: 2370-5.
14. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of internal medicine* 2007; 167: 1414-9.
15. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
16. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
17. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.
18. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel and aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk. The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesatran for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1406-8.

19. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antipatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
20. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Eng J Med* 1997; 336: 1506-11.
21. Pirmohamed M, James S, Meaking S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-9.
22. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.
23. Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norving B, Fahlen M, Samuelsson M, and al. Management and pronostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; 32: 2567-74.
24. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-21.
25. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059-64.
26. Aida Soufiani. Thèse: complications hémorragiques des anticoagulants oraux; 2005.

27. J Fanikos, RPh, MBA, N Grasso-Correnti, BSN, R Shah, BS, N Kucher, MD, and Samuel Z. Goldhaber, MD. Major bleeding complication in a Specialized Anticoagulation Service. *American journal of cardiology*, 2005; 96: 595-598.
28. 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.
29. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Mannottic C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy; *Lancet* 1996; 348: 423-438.
30. H. Chtata, A. Alahyane, M. Yaka, M. Oukabli, M. Taberkant, A. Elkirrat. Hématome spontané du mésosigmoïde : une complication exceptionnelle des anticoagulants oraux au long cours. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 92-96.
31. Trompetas V, Yettimis E, Varsamidakis N, Courcoutsakis N, Kalokairinos E. Endoscopic diagnosis and conservative management of an intramural sigmoid haematoma complicating anticoagulant therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 313-5.
32. Abbas MA, Collins JM, Olden KW, Kelly KA. Spontaneous intramural small-bowel hematoma: clinical presentation and long-term outcome. *Arch Surg* 2002; 137: 306-10.
33. Robert G. Hart, MD; Bradley S. Boop, MD David C. Anderson, MD. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *American Heart Association*; 1995; 26: 1471-1477.
34. Weisberg LA. Significance of the fluid-blood interface in intracranial hematomas in anticoagulated patients. *Comput Radiol.*1987; 11: 175-179.

35. Livoni JP, McGahan JP. Intracranial fluid-blood levels in the anticoagulated patient. *Neuroradiology*. 1983; 25: 335-337.
36. Huang TY, Ahn SS. Sedimentation level in intracerebral hematoma in patients receiving anticoagulation therapy. *South Med J*. 1993; 86: 1168-1170.
37. Gras Champel V, Pannier M, Tellier V, Voyer A, Roussel B. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral. *Thérapie* 2002; vol 75; n 3; 297-301.
38. Katja E. Wartenberg, Stephan A. Mayer. Reducing the risk of ICH enlargement. *Journal of the Neurological Sciences* 261 (2007); 99-107.
39. Hart RG, Pearce LA. In vivo antithrombotic effect of aspirin: dose versus nongastrointestinal bleeding. *Stroke*. 1993; 24: 138-139.
40. Sandra L Kopp. Spinal hematoma. *Seminars in Pain Medecine*; vol 2; issue 4; December 2004; 237-243.
41. Tremey B, Vigue B. Prise en charge des accidents des anticoagulants. *Réanimation* 2008; vol 17; 363-369.
42. Beyth RJ; Quinn ML; Landefeld S. Prospective evaluation of index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 105; 1998; 91-99.
43. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, et al. The bleeding severity index: validation and comparaison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clini Epidemio* 1989; 42(8): 711-8.
44. M. Makris, H. G. Watson. The management of coumaring -induced over-anticoagulation. *British journal of haematology* 2001, 114; 271-280.

45. B. Tremey. Prise en charge des hémorragies sous antivitamine K en 2008 : Enfin des recommandations! Journal Européen des Urgences (2009) 22, S5–S10.
46. 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 Pages 12.
47. Irène Fermont. le rapport bénéfice risque des traitements anticoagulants. <http://www.urgence-pratique.com/2articles/pharmaco/Anticoagulant.htm>. consulté en novembre 2009.
48. D. Viennet, A. Cannamela, R. Gonthier. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamine K chez les 75 ans et plus au service d'urgence: intérêt d'un index prédictif de saignement. JEUR, 2004, 17, 15-20.
49. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. Ann Intern Med 2000 ; 133: 687-95.
50. Rebecca J. Beyth, Linda M. Quinn et C. Seth Landefeld. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. Am J Med. 1998; 105: 91-99.
51. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the eith ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2008 June; 133 suppl: 257-298.
52. Reynolds MW, Fährbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis. Chest 2004; 126: 1938-45.

53. Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-41.
54. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745-52.
55. Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department. *Intensive care medicine*. 2009; in press.
56. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
57. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
58. 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.
59. Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Revue Medecine Interne* 2003 ; 24 ; 107-117.
60. Bura-Rivière A, Reny JL et Emmerich J. Pathologie iatrogène en angiologie. *Encycl Méd chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0542, 2001, 4p.

61. D. Viennet, A. Cannamela, R. Gonthier. Complications hémorragiques liées aux antivitamines k chez les 75 ans et plus au service d'urgence : intérêt d'un index prédictif de saignement. *Journal européen des urgences*, 2004, 17, 15-20.
62. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156; 409-16.
63. Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid anti-inflammatory drug. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1888.
64. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin and heart valve replacement. *N Eng J Med*. 1993; 329: 524-529.
65. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, Wallace RB, Danielson GK, Orszulak TA, Piehler JM, Schff HV. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol*. 1983; 1537-1541.
66. Altman R, boullon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente Favaloro K. Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976; 72: 127-129.
67. Dale J, Myhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J*. 1980; 99: 746-751.
68. Mahe I, Bernard N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit sollier C, Caulin C, Bergmann J F. Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. *British Journal of Clinical Pharmacology*; 2004; 59: 3; 371-374.

69. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-62.
70. Neree C. Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study in general practice. *The European journal of general practice* 2006; 12: 163-8.
71. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Archives of internal medicine* 2004; 164: 2044-50.
72. Levine MN, Hirsh J, CS Landefeld et G Raskob. Les complications hémorragiques du traitement anticoagulant. *Poitrine* 102(1992), pp. 352S-363S.
73. Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, et al. Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg* 2001; 67: 1098-100.
74. Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E, Wasser TE, Pasquale MD. Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients. *J Trauma* 2001; 51:1147-51; discussion 51-2.
75. P Pollin et P Lefevre. Produits sanguins labiles. *Encycl Méd Chir, anesthésie réanimation*, 36-730-A-10, 2003, 10 p.
76. Arrêté du 3/12/1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé.
77. H. Gouezec, P. Jégo, Pierre Bétrémieux C, Stanislas Nimubona d, Isabelle Grulois. Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. *Transfusion clinique et biologique*. Vol 12; 2005; 169-176.

78. P Poullin et P Lefevre. Médicaments dérivés du plasma. Encycl Méd Chir, Anesthésie réanimation, 36-730-A-20, 13 p.
79. Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R, Muller Berghaus G. Prothrombin complex concentrate: indications, contraindications, and risks: a task force summary. *Thromb Res* 1999; 95: S3-S6.
80. Vidal 2006.
81. A Godier, G Pernod, P Sié. Gestion péri opératoire des avk: recommandations 2008. *MAPAR* 2009, 331-339.
82. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Throm Res* 2004; 113: 371-8.
83. Cartmill M, Dolan G, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14: 458-61.
84. Boullis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery* 1999; 45:1113-8.
85. 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.
86. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin k): a meta-anlysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391-7.

87. Sjoblom L, Hendemark HG, Lindgren A, Norving B, Fahlen M, Samuelsson M, and al. Management and pronostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke* 2001; 32: 2567-74.
88. Vigué B, Tremey B, Tazaroute K. Hémorragies sous antivitamines k: les freins à la prescription du PPSB, mythes et réalités. *Journal Européen des urgences*; 2007 ; 20; 151-159.
89. D'après la communication du Pr A. Steib. Gestion périopératoire des AVK. *Journal de Chirurgie* (2009) 146, S6-S9.
90. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108: 3-13.
91. R Taurelle, F Lécuru, C Bauwens. Traitement anticoagulant au cours de la grossesse. *Encycl Méd Chir, Gynécologie/Obstétrique*, 5-044-A-15, Thérapeutique, 25-758-B-10, Cardiologie-Angéiologie, 11-921-A-10, 1997, 5 p.
92. Hall JG, Pauli RP, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-140.
93. Iturbe-Allesio I, Carmen Fonseca M, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390-1393.
94. Sareli P, England MJ, Berk MR et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valves prosthesis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-1465.
95. Oakley C. Pregnancy in patients with prosthetic heart valve. *Br Med J* 1983; 286: 1680-1681.

96. Yesim Dargaud, Lucia Rugeri. Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte et maniement des antithrombotiques. *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2009) 13, 404-410.
97. Bates SM, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-86S.
98. J. Conard, M.H. Horellou, M.M Samama. Grossesse et maladie thromboembolique veineuse: À propos des recommandations nord-américaines et européennes. *Journal des Maladies Vasculaires* (2009) 34, 300-313.
99. Taurelle R. Cardiopathie et grossesse. *Tournaire Med. Mises à jour en gynécologie obstétrique*. Vigot. Paris. 1981; 171-194.
100. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 1^{ère} partie. *STV* 1998; 10: 291-313.
101. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 2^{ème} partie. *STV* 1998; 10: 360-373.
102. Leger P, Cambus JP, Bonen B, Boccolon H. Les cliniques des anticoagulants. *Sang thrombose vaisseaux* 2003; 15; N6; 288-290.
103. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparaison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-1647.
104. Holmt T, Lassen JF, Husted SE, Christensen P, Heickendorff L. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Intern Med* 2002; 252(4): 322-331.

105. Samama MM, Gerotziafaz G. Les nouveaux anticoagulants. Ann Pharm Fr 2007, 65: 85-94. Elsevier Masson.
106. Samama MM. Les nouveaux antithrombotique. La presse médicale 2005 ; 34 : 1309-14.
107. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drug. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 265-86.
108. Ricky A. New oral anticoagulants to revolutionise venous thromboembolism (VTE) management. Journal of Orthopaedic Nursing, Volume 13, Issue 4, November 2009, Pages 165-171.
109. Aurélie Conte. A propos de deux nouveaux anticoagulants. Option/Bio, volume 20, issue 417, April 2009, page 8-9.
110. P Mismetti, S Laporte. Dabigatran: données pharmacocliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, vol 28, suppl1, septembre 2009, pages : 8-14.
111. N Rsender, L Bellamy. Dabigatran (Praxada®): efficacité et tolérance. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, vol 28, issue9, suppl 1, septembre 2009, page : 15-22.
112. Haute autorité de santé. Praxada® (Dabigatran etexilate), antithrombotique par voie orale. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812405/praxda-dabigatran-etexilate-antithrombotique-par-voie-orale. Juillet 2008.
113. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med, September 17, 2009; 361:1139.

114. P Missmetti, S Laporte. Rivaroxaban: données pharmacocliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, vol 27, suppl 3, décembre 2008, pages : 16-21.

115. N. Rosencher, L. Arnaout, T. Chabbouh, L. Bellamy. Rivaroxaban (Xarelto®): efficacité et tolérance. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 27 (2008) S22-S27.

116. C. M. Samama, N. Rosencher. Nouveaux anticoagulants : tout n'est pas permis pour l'instant. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 836-837.