



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 66

Accidents hémorragiques aux AVK

Etude cas témoin :

à propos de 200 patients

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/05/2015

PAR

Mlle. **Laila BOURKHISSI**

Née Le 14 Mai 1988 à Zagora

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Antivitamine K – Accident hémorragique – Facteur de risque

JURY

Mr. **M. EL HATTAOUI**

Professeur de Cardiologie

Mr. **A. EL KHATOURI**

Professeur de Cardiologie

Mr. **A. ACHOUR**

Professeur de Chirurgie Générale

M^{me}. **S. EL KARIMI**

Professeur agrégée en Cardiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} JUGES



وَقُلْ رَبِّ
أَدْخِلْنِيْ مُدْخَلَ صِدْقٍ
وَأَخْرِجْنِيْ مُخْرَجَ صِدْقٍ
وَأَجْعَلْ لِّيْ مِنْ لَّدُنْكَ سُلْطٰنًا نَّصِيْرًا

سورة الإسراء آية 80

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ





Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

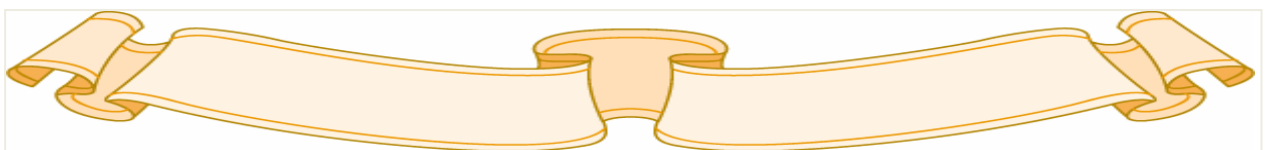
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie

AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIA BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSEI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne

ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



A mes très chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers vous. C'est grâce à vous si j'en suis là ... merci à vous de m'avoir soutenue et supportée tout au long. J'espère que vous serez fiers de moi ... en tout cas je suis fière d'avoir des parents comme vous. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité. Je vous aime !!!

A mes très chers frères et sœurs

Fatima avec ses anges Hajar et Houda, Ahmed, Imane, Insaf, Mohamed, Hayat.

Que Dieu vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A mes très chers amis

Karima, Ibtissame, Youmna, Safouane, Yassine, Anass, Myriam, Malika, Soufiane

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté au cours de ces longues années..... A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs.

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

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse :
Pr. M. EL HATAOUI
Professeur agrégé en cardiologie
Chef de service de cardiologie au CHU Mohammed VI.

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie également pour votre enseignement. Je suis très reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A mon maître et rapporteur de thèse :
Pr. A. EL KHATOURI
Professeur de cardiologie
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Je suis très heureuse de l'honneur que vous nous avez fait en me confiant ce travail. Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux. J'espère être digne de votre confiance. Votre large compétence et qualités humaines et professionnelles font de vous un maître bien aimé de tous. Veuillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de mes vifs remerciements et mon admiration.

A notre maître et juge :
Pr. L. Ben Driss
Professeur de cardiologie
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Vous m'avez fait honneur en faisant partie du jury de ma thèse. J'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines tout au long de l'élaboration de ce travail. Veuillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.

A mon maître et juge :
Pr. A. Achour
Professeur de chirurgie générale
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Vous avez accepté très spontanément de faire partie du jury. Je vous remercie de votre enseignement et vos connaissances transmises avec générosité lors de mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect et mon entière gratitude.

A notre maître et juge :
Pr. S. EL KARIMI
Professeur de cardiologie
Service de cardiologie au CHU Mohammed VI.

Vous me faites le grand honneur de prendre part au jury de ce travail. Votre compréhension, votre sympathie et gentillesse ainsi que vos qualités humaines et professionnelles suscitent notre admiration. Veuillez accepter, Cher Maître, nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A tout le personnel du service de cardiologie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech plus particulièrement Monsieur Rami ...
En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

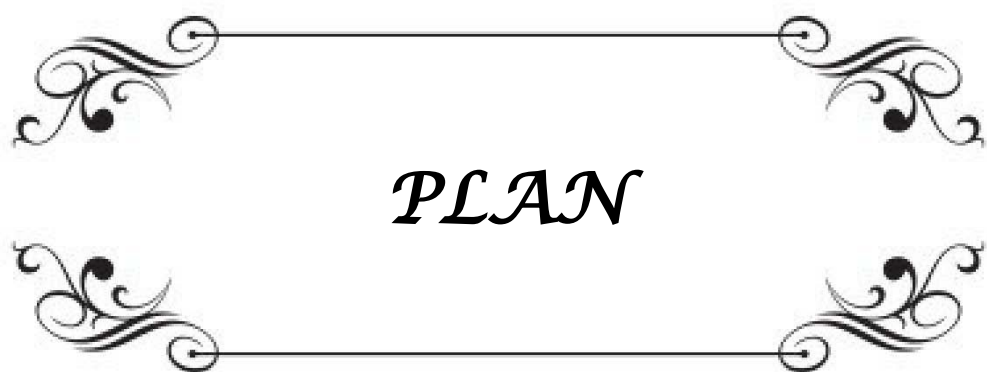
A TOUTE PERSONNE QUI, DE PRES OU DE LOIN, A CONTRIBUE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL.

ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

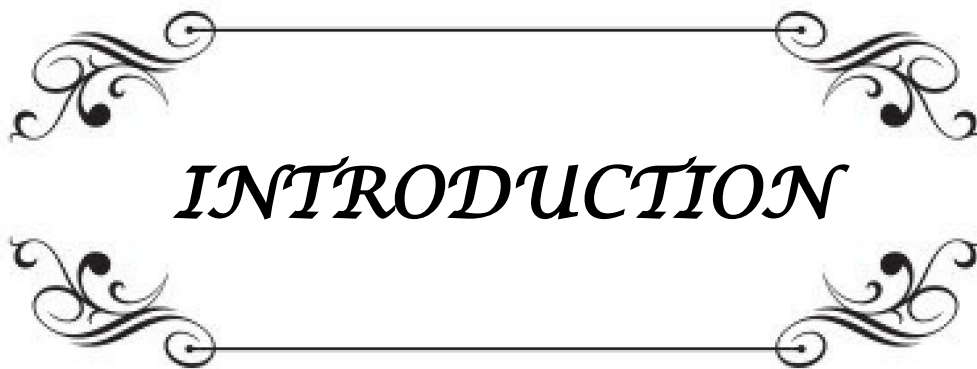
ACFA	:	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.
ADO	:	Antidiabétiques oraux.
AFSSAPS	:	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AINS	:	Anti inflammatoires non stéroïdiens.
ARA II	:	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.
ATCD	:	Antécédents.
AVC	:	Accidents vasculaires cérébraux.
AVK	:	Antivitamines K
Bb	:	Béta-bloquants.
BPCO	:	Broncho-pneumopathies chroniques obstructives.
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire.
ECG	:	Electro cardiogramme.
FCD Cx	:	Facteurs de risque cardiovasculaires.
Hb	:	Hémoglobine.
HTA	:	Hypertension artérielle.
I.C	:	Insuffisance cardiaque.
IEC	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IDM	:	Infarctus du myocarde.
INR	:	International normalized ratio.
ISCOAT	:	Italian study on complications of oral anticoagulant therapy.
MTEV	:	Maladie thromboembolique veineuse.
NFS	:	Numération des formules sanguines.

RM	:	Rétrécissement mitral.
RV	:	Remplacement valvulaire.
TP	:	Taux de prothrombine.



INTRODUCTION	01
MATERIEL ET METHODES	03
I. Type d'étude	04
II. Population cible	04
III. Méthodologie	04
RESULTATS ET ANALYSE	07
I. Epidémiologie des accidents sous AVK	08
II. Caractéristiques des patients	08
1. Age	10
2. Sexe	10
3. Facteurs de risque cardiovasculaires	11
4. Antécédents	11
5. L'indication du traitement anticoagulant	12
6. L'ancienneté du traitement	13
7. Biologie	13
III. Caractéristiques des cas	15
1. Age	16
2. Sexe	17
3. Facteurs de risque cardiovasculaires	18
4. Antécédents	18
5. L'indication du traitement anticoagulant	19
6. L'ancienneté du traitement	21
7. Les traitements associés	22
8. Biologie	23
IV. HAS BLED : facteurs de risque cliniques de saignement selon le HAS-BLED	26
V. Les accidents hémorragiques	27
VI. Tableau comparatif entre les cas et les témoins	28
DISCUSSION	30
I. Rappel physiologique sur la coagulation	31
II. Les AVK	33
1. Historique :	33
2. Pharmacologie et mode d'action	34
3. Molécules disponibles	35
4. Indications	37
5. Contre-indications	37
6. Effets indésirables	38

III.	Epidémiologie	39
IV.	Facteurs de risque prédictifs de saignement	40
	1. Age	40
	2. Sexe	41
	3. Comorbidités	41
	4. Indications	41
	5. Durée du traitement	42
	6. Interactions médicamenteuses	43
	7. Surdosage et variation de l'INR	44
	8. Score HAS-BLED	46
	9. Autres facteurs de risque	46
V.	Les manifestations hémorragiques	47
	1. Classification	47
	2. Localisations	49
VI.	Prévention des complications hémorragiques sous AVK	50
VII.	Les nouveaux anticoagulants	51
	CONCLUSION	54
	ANNEXE	56
	RESUMES	59
	BIBLIOGRAPHIE	63



INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants utilisés par voie orale [1]. Ils permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations prothrombogènes [2]. En France, près de 1 % de la population, sont sous AVK [3]. Ce nombre devrait s'accroître dans les années à venir en tenant compte du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence des pathologies cardiovasculaires [4].

L'index thérapeutique de cette classe médicamenteuse reste faible, et une surveillance biologique régulière est nécessaire. La survenue d'un saignement sous AVK, que l'on soit en zone thérapeutique ou en situation de surdosage, est un événement aux conséquences dramatiques et dont la fréquence n'est pas négligeable [1]. En effet, les accidents hémorragiques aux AVK constituent la première cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (17 000/an) et la troisième au Royaume Uni [3,5].

Le but de ce travail est de déterminer l'épidémiologie des accidents hémorragiques aux AVK, ainsi que d'apprécier le profil des patients ayant présenté cette complication iatrogène fréquente et potentiellement grave.

MATERIEL

ET

MÉTHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cas témoin (descriptive, rétrospective), réalisée au service de cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, étalée sur une année, de Décembre 2013 à Novembre 2014.

II. Population cible :

Sont inclus dans l'étude, les patients sous AVK, suivis en consultation. Les patients ayant eu un accident hémorragique sous AVK constituent le groupe des cas, alors que le groupe témoin est composé de patients recevant des AVK et n'ayant pas présenté d'hémorragie.

III. Méthodologie :

L'exploitation des différents dossiers est faite au moyen d'une fiche d'exploitation pré-établie (voir annexes) comportant les paramètres suivants:

- Nom et prénom des patients.
- L'âge et le sexe des patients.
- Numéro du dossier ainsi que le numéro de téléphone.
- Les antécédents pathologiques notables des patients.
- Score HAS-BLED au moment de l'accident.
- L'indication du traitement anticoagulant par AVK.
- L'ancienneté du traitement par AVK.
- Les traitements associés.
- Le type de l'accident.
- Les données de l'examen physique à la consultation.
- Les données de l'ECG ainsi que les données de la dernière échocardiographie.
- Le bilan biologique au moment de la consultation : NFS- bilan rénal- bilan hépatique.
- INR au moment de la consultation et l'intervalle entre les mesures.

- Causes du non équilibre de l'INR.
- Causes des accidents avec INR équilibré.

Nous avons évalué le risque hémorragique chez les patients selon le score de HAS-BLED. [6]

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

- L'HTA est définie pour une pression systolique > à 160 mmHg. La dysfonction rénale est définie en présence de dialyse chronique ou transplantation rénale ou Créatinine plasmatique $\geq$ à 200 $\mu\text{mol/L}$ (récemment un DFG < 60 ml/min/1.73 m²). La dysfonction hépatique est définie en présence d'une hépatopathie chronique (cirrhose) ou biologique (bilirubine > à 2 fois la normale associée à ASAT/ALAT > à 3 fois la normale). Le saignement est défini par un antécédent de saignement ou une prédisposition (anémie). Médicaments : antiplaquettaires, AINS.
- Le risque hémorragique est déduit de la façon suivante :
 - Score 0 : risque hémorragique à 1,9.
 - Score 1 : risque hémorragique à 2,5
 - Score 2 : risque hémorragique à 5,3
 - Score 3 : risque hémorragique à 8,4
 - Score 4: risque hémorragique à 10,4

- Score $\geq$ à 5 : risque hémorragique à 12,3.
 - Le score HAS-BLED doit être utilisé pour l'évaluation du risque hémorragique. Un score $>$ 3 indique un «haut risque» nécessitant une certaine prudence et une surveillance régulière suite à l'initiation du traitement anticoagulant.

Les mots clés sont: AVK, anticoagulants oraux, hémorragies sous AVK, facteurs de risque du saignement sous AVK.

RESULTATS

ET

ANALYSE

I. Epidémiologie des accidents sous les AVK :

Durant la période de l'étude, 200 patients sous AVK ont consulté. Parmi ces patients, 30 (15%) ont présenté un accident hémorragique (AH), 16 (8%) ont eu un accident thromboembolique (ATE), 32 (16%) étaient en surdosage asymptomatique (SA), 8 (4%) en sous dosage asymptomatique (Ss A) et 114 (57%) patients n'ont jamais eu d'incident.

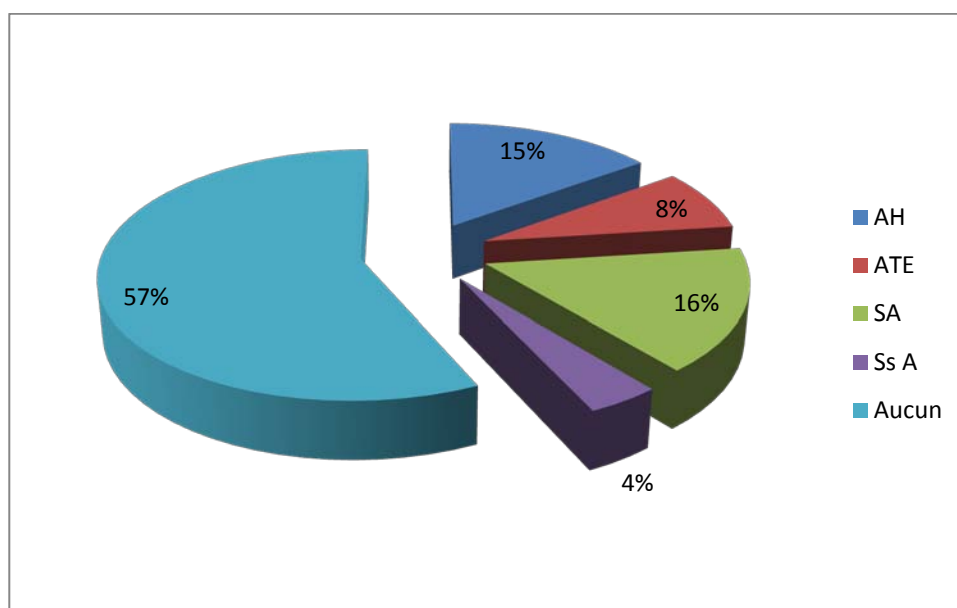


Figure 1 : EPIDEMIOLOGIE DES ACCIDENTS SOUS LES AVK.

II. Caractéristiques des patients (n=200) :

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des patients : (Tableau I)

Tableau I : Caractéristiques des patients.

Caractéristiques des patients	n=200
Moyenne d'âge	52.74 ans +/- 1.9
Sexe : • Homme : • Femme :	51% (102cas) 49% (98)
FDRCx : • Diabète • HTA • Dyslipidémie • Surcharge pondérale	21% (43 cas) 28% (57 cas) 18% (37 cas) 33% (69 cas)
ATCD : • AVC • Gastrite • IDM • IC • Embolie pulmonaire • Néphropathie • BPCO • Aucun	8.5% 2% 4.5% 2% 1.5% 2% 2% 77.5%
Indication des AVK : • Valvulopathies • ACFA • Cardiopathie ischémique • Cardiomyopathies • MTEV	42% 33% 6% 4% 15%
Durée moyenne du ttt	3.3 ans +/- 0.44
Poly médication	76% (152cas)
Bilan : • INR dans les marges • Moyenne du DFG • Moyenne de l'Hb	59% 130 ml/min/1.73m ² 11.9g/dl
Moyenne de HAS-BLED score	1.8

1. Age :

La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de 52.74 ans

La moyenne d'âge chez les hommes est de 56.36 ans.

La moyenne d'âge chez les femmes est de 48.96 ans.

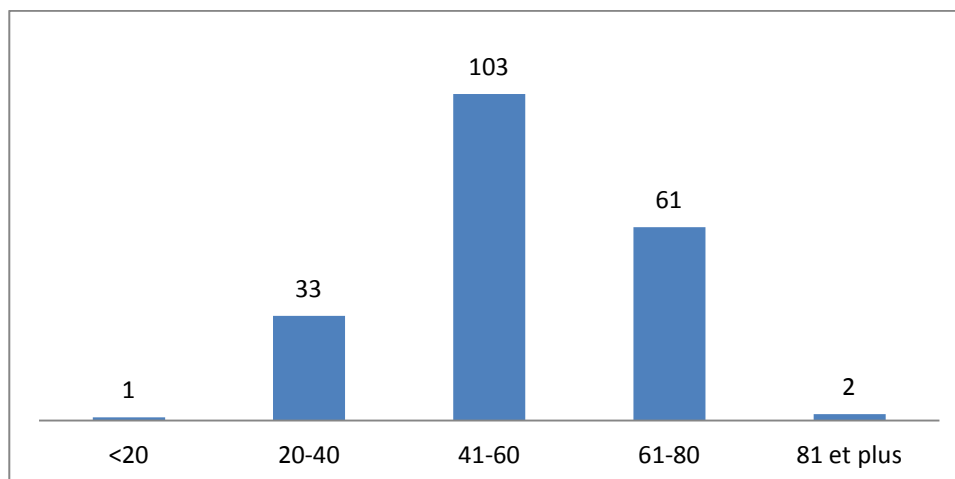


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âges.

L'âge de la majorité (103 cas) des patients qui sont sous AVK varie entre 41 et 60 ans.

2. Sexe :

Dans notre série, la répartition des patients selon le sexe était comme suit : 102 hommes (51%) contre 98 femmes (49%) soit un sexe ratio de 1.14.

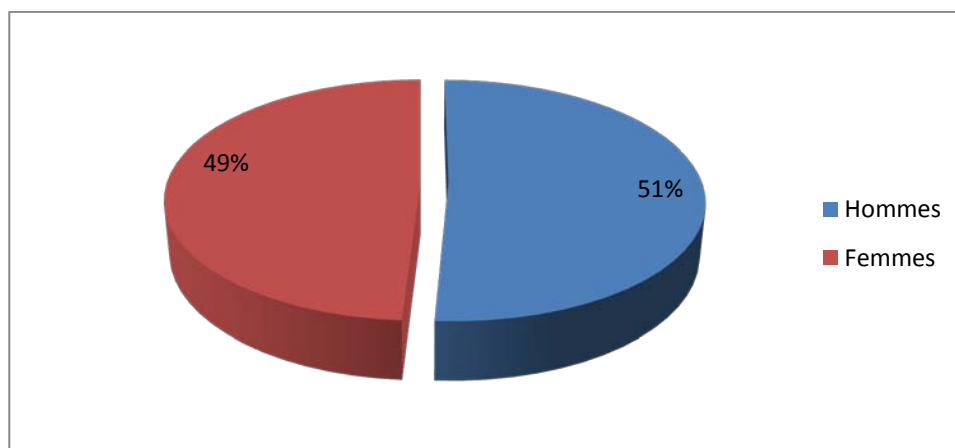


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe.

3. Facteurs de risque cardiovasculaires (FCD Cx) :

- La surcharge pondérale figure comme le principal facteur de risque cardiovasculaire, retrouvée chez 69 patients soit un pourcentage de 33%.
- L'HTA est en seconde position, retrouvée chez 57 patients (28%).
- 43 patients sont diabétiques soit un pourcentage de 21%.
- 37 patients ont une dyslipidémie (18%).

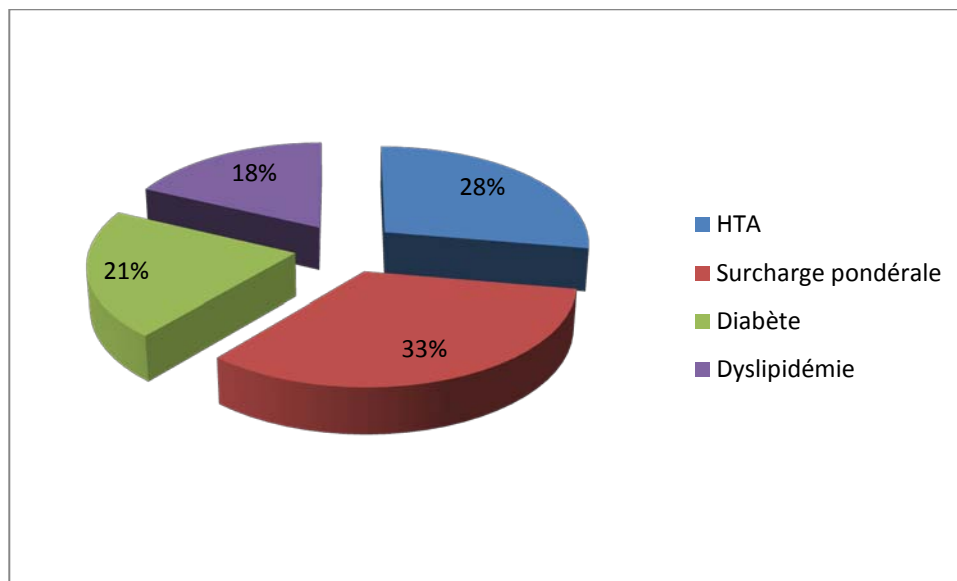


Figure 4 : Répartition des cas selon les FCR Cx.

4. Les antécédents : (ATCD)

Les AVCI figurent comme les principaux antécédents pathologiques des patients de notre série, retrouvés chez 17 cas, suivis par l'infarctus du myocarde (9cas). L'insuffisance cardiaque, les néphropathies, les BPCO et les gastrites se trouvent en troisième position (4 cas pour chaque ATCD). L'embolie pulmonaire est retrouvée chez 3 patients.

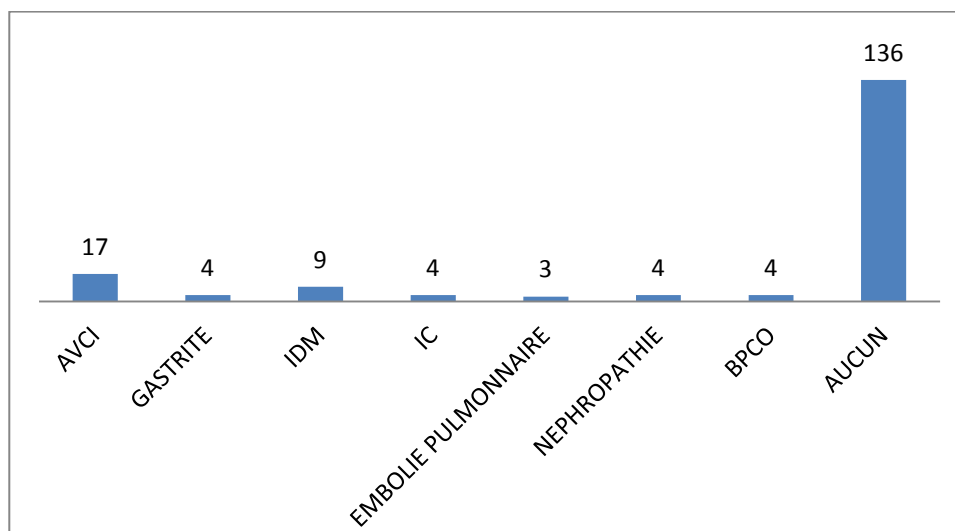


Figure 5 : Les antécédents des patients.

5. L'indication du traitement anticoagulant :

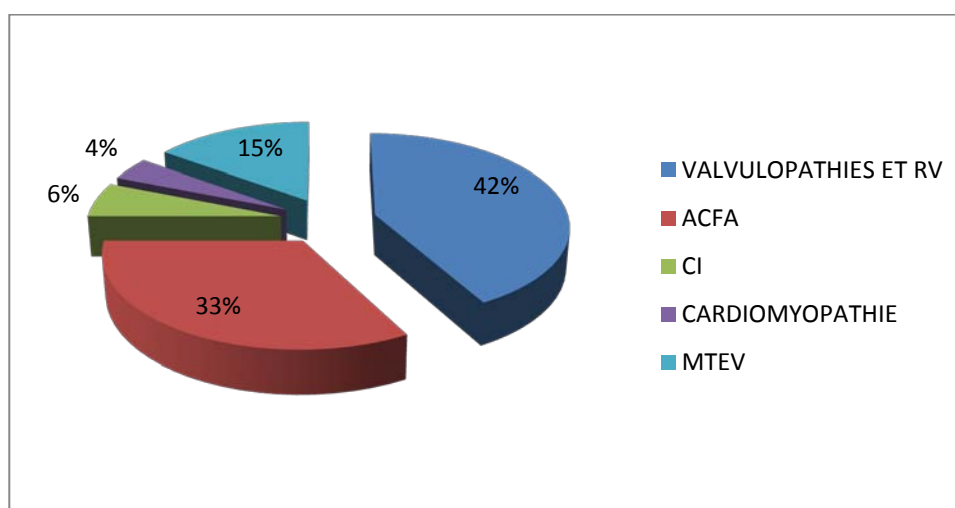


Figure 6 : Répartition des cas selon l'indication du traitement.

Les valvulopathies et les remplacements valvulaires (RV) sont les indications les plus répandues (42%), suivis par l'ACFA (33%). La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) représente 15% de la totalité des indications alors que les cardiopathies ischémiques ne représentent que 6%. Les cardiomyopathies arrivent en dernière position avec un pourcentage de 4%.

6. L'ancienneté du traitement :

La durée moyenne du traitement est de 3.3 ans avec une durée minimale de 3mois et une maximale de 17ans.

7. Biologie :

➤ INR :

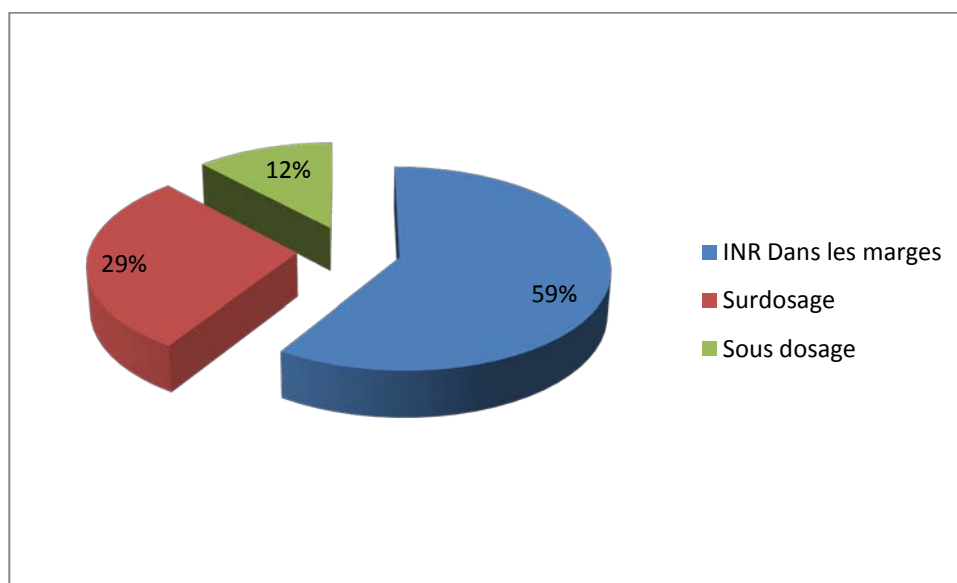


Figure 7 : INR des patients.

La majorité des patients avaient un INR dans les marges (118 cas). 58 patients étaient en surdosage et 24 patients étaient en sous dosage.

➤ Bilan rénal :

188 patients (94%) avaient un DFG > 60 ml/min/1.73m², alors que seulement 12 patients avaient un DFG < 60 ml/min/1.73m².

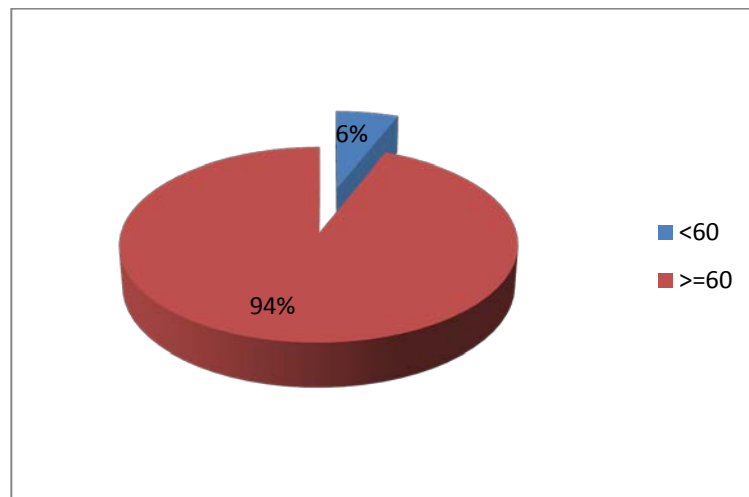


Figure 8 : Le débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m²).

➤ **Taux d'hémoglobine :**

- La moyenne de l'hémoglobine était de 11.9g/dl avec un taux maximal de 16g/dl et un taux minimal de 8.5g/dl.
- Les patients anémiques sont au nombre de 119 (59%), et seulement 81 patients (41%) avaient un taux d'hémoglobine correct.

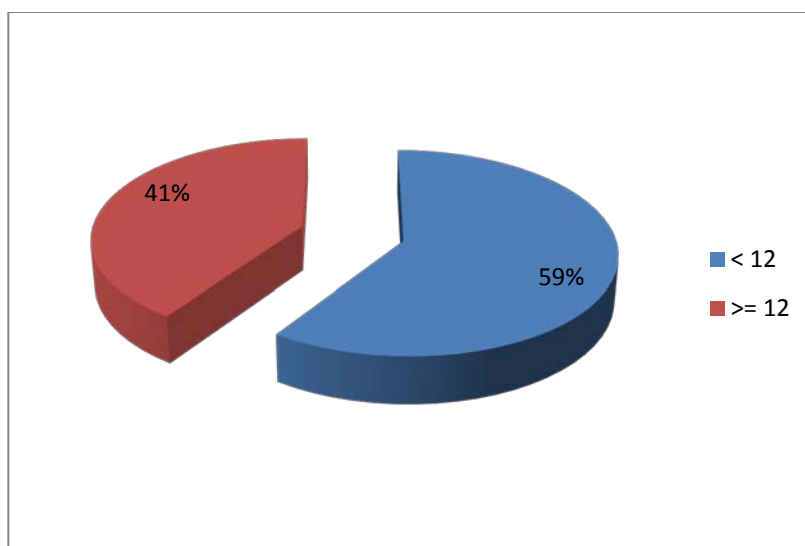


Figure 9 : Taux d'hémoglobine des patients.

III. Caractéristiques des cas (n=30) :

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des cas (tableau II) :

Tableau II : Caractéristiques des cas

Caractéristiques des patients	Cas (n=30)
Moyenne d'âge	57.6ans +/- 3.86
Sexe : - Homme : - Femme :	53% (16 cas) 47% (14 cas)
FDRCx : - Diabète - HTA - Dyslipidémie - Surcharge pondérale	25% (8 cas) 28% (9 cas) 9% (3 cas) 38% (12 cas)
ATCD : - AVC - Gastrite - IDM - IC - Embolie pulmonaire - Néphropathie - BPCO - Aucun	20% (6 cas) 7% (2 cas) 7% (2 cas) 7% (2 cas) 3% (1 cas) 3% (1 cas) 0% 53% (16 cas)
Indication des AVK : - Valvulopathies - ACFA - Cardiopathie ischémique - Cardiomyopathies - MTEV	42% (14 cas) 31% (10 cas) 9% (3 cas) 6% (2 cas) 12% (4 cas)
Durée moyenne du ttt	4.5ans +/- 1.5
Poly médication	67% (20 cas)
Bilan : - INR dans les marges - Moyenne du DFG - Moyenne de l'Hb	13% (4 cas) 83.46 ml/min/1.73m ² 10.45 g/dl
Moyenne de HAS-BLED score	3

1. Age :

La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de 57.6 ans

La moyenne d'âge chez les hommes est de 61.6 ans.

La moyenne d'âge chez les femmes est de 53 ans.

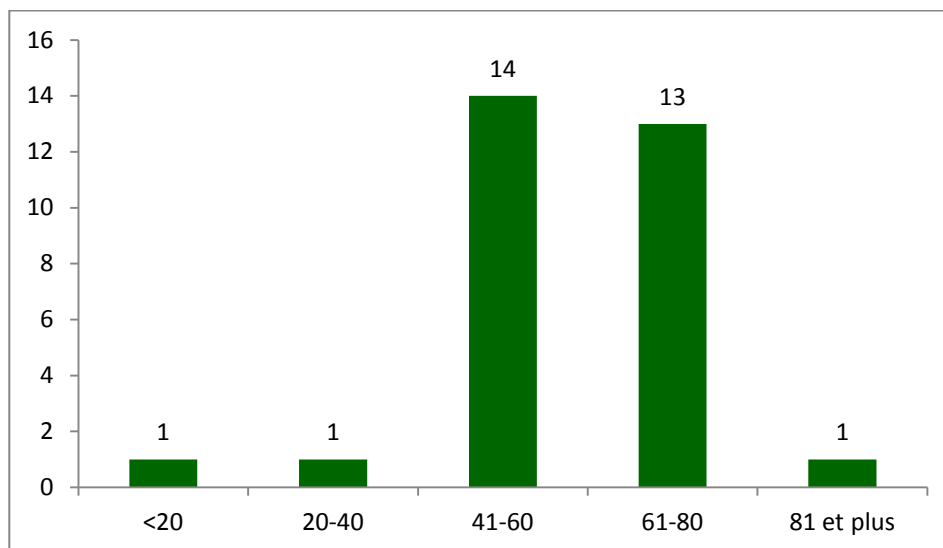


Figure 9 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.

Les accidents hémorragiques sont plus marqués chez les patients dont l'âge varie entre 41 et 80 ans (27 patients), soit un pourcentage de 90%.

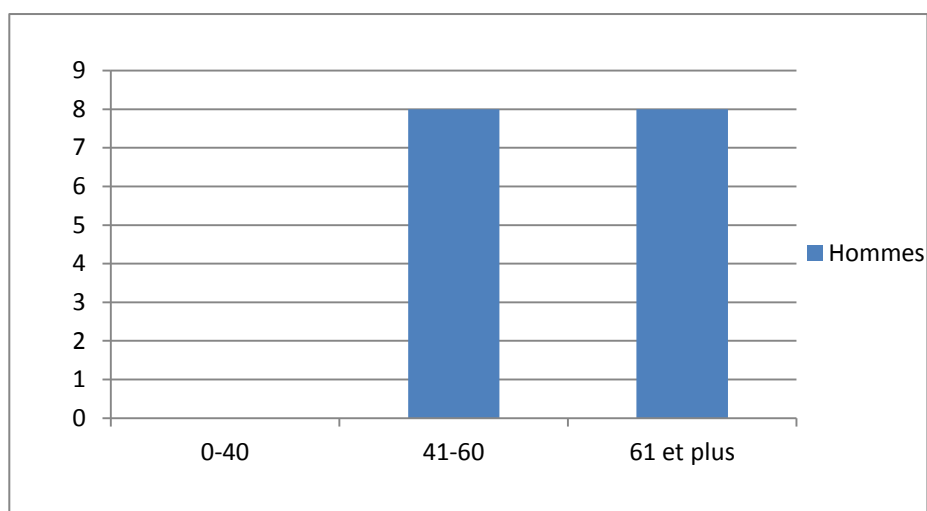


Figure 10 : Répartition des hommes selon les tranches d'âge.

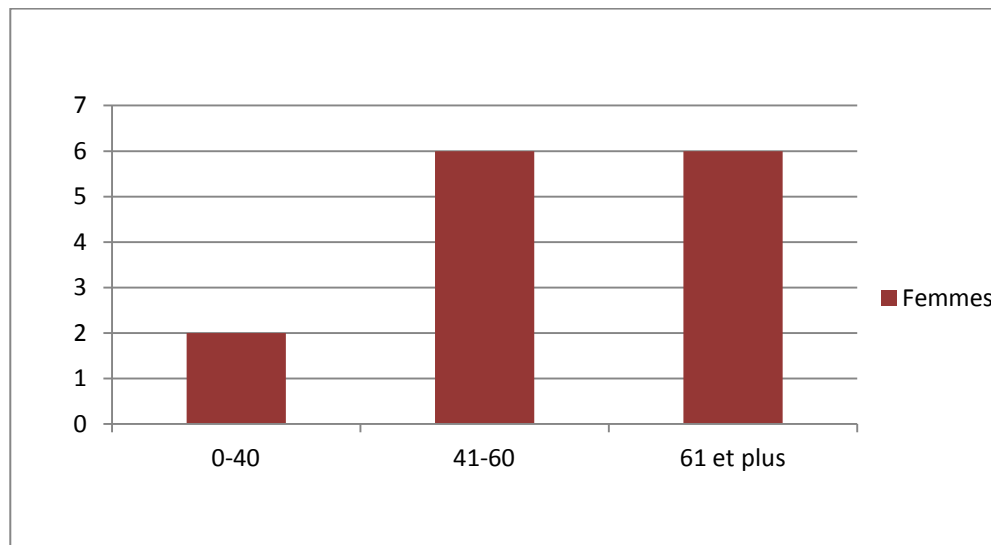


Figure 11 : Répartition des femmes selon les tranches d'âge.

2. Sexe :

Dans ce groupe de patients, nous avons noté une légère prédominance masculine : 16 hommes (53%) et 14 femmes (47%).

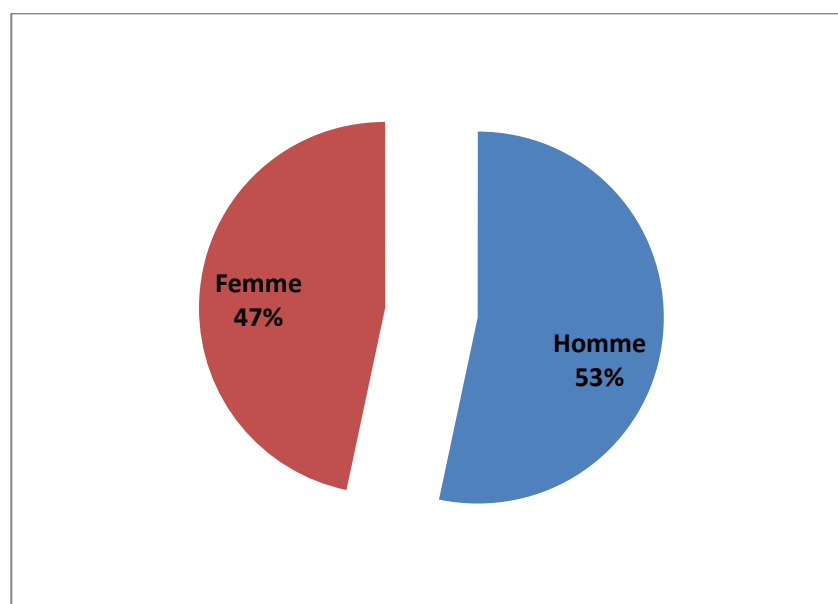


Figure 12 : Répartition des cas selon le sexe.

3. Facteurs de risque cardiovasculaires (FCD Cx) :

- La surcharge pondérale figure comme le principal facteur de risque cardiovasculaire, retrouvée chez 12 patients soit un pourcentage de 38%.
- L'HTA est en seconde position, retrouvée chez 9 patients (28%).
- 8 patients sont diabétiques soit un pourcentage de 25%.
- 3 patients ont une dyslipidémie (9%).

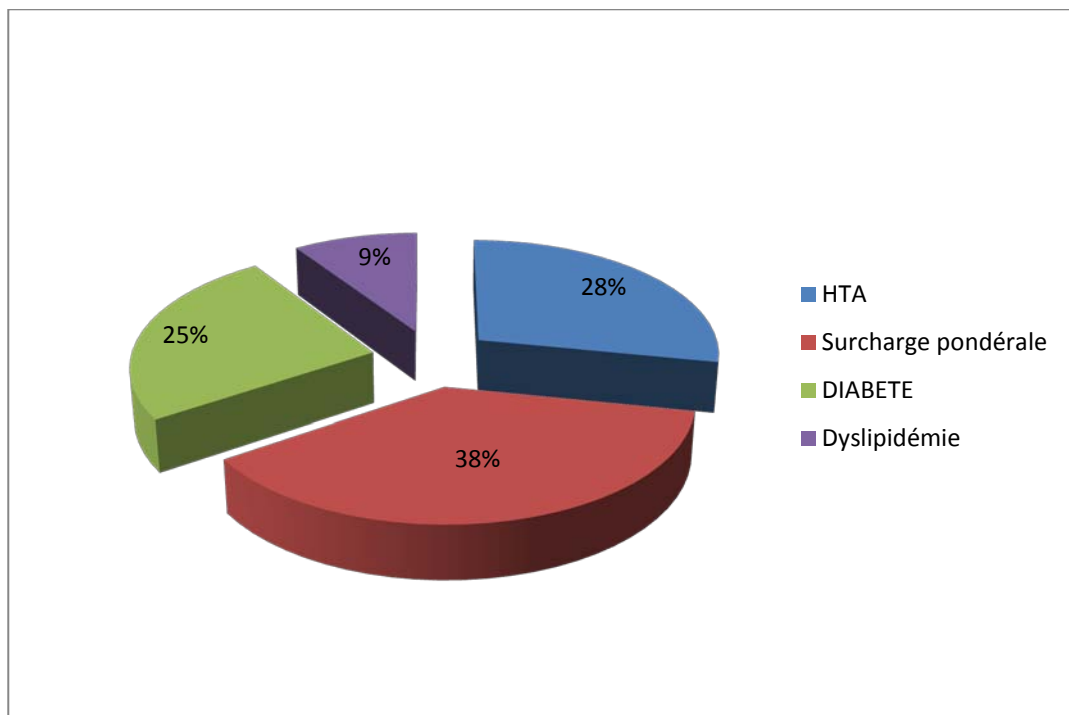


Figure 13 : Répartition des cas selon les facteurs de risque cardiovasculaires.

4. Les antécédents : (ATCD)

Les AVCI figurent comme les principaux antécédents pathologiques, retrouvés chez 6 patients soit un pourcentage de 20%, suivis par les gastrites, l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde avec un pourcentage de 7% pour chaque pathologie (2 patients). L'embolie pulmonaire est retrouvée chez 1 seul patient soit un pourcentage de 3%, de même que la néphropathie. 16 patients (53%) n'ont pas d'antécédent pathologique particulier.

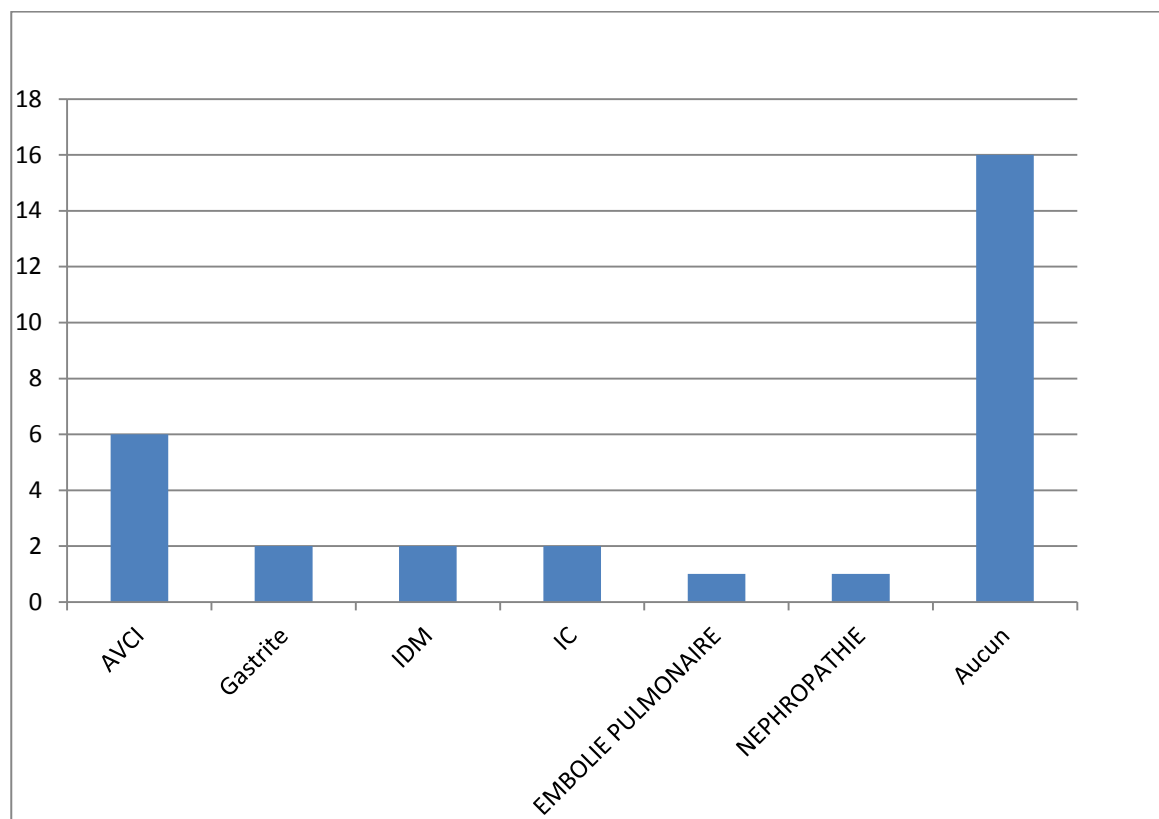


Figure 14 : Les antécédents des cas.

5. L'indication du traitement anticoagulant :

Dans le groupe des cas, les deux indications à l'anticoagulation les plus répandues étaient les valvulopathies et les remplacements valvulaires (RV) (42 %), suivies par l'ACFA sur cœur sain (31%). Les cardiopathies ischémiques (CI) représentaient 9% des cas alors que les cardiomyopathies (CM) ne représentaient que 6%. La maladie thromboembolique veineuse (METV) représentait 12% des cas.

5.1. Les valvulopathies (+/- ACFA) (n=14) :

- La valvulopathie la plus répandue est le rétrécissement mitral (RM), retrouvé chez 7 patients, soit 21% des cas étudiés. La totalité de ces patients sont en ACFA.
- 4 patients (12%) portent une prothèse valvulaire mitrale (PVM) et ils sont tous en ACFA.

- 2 patients portent une prothèse valvulaire aortique (PVA) soit un pourcentage de 6% des cas ; seulement 1 patient est en ACFA.
- Un seul patient avait une maladie mitrale (MM) en ACFA comme indication aux anticoagulants.

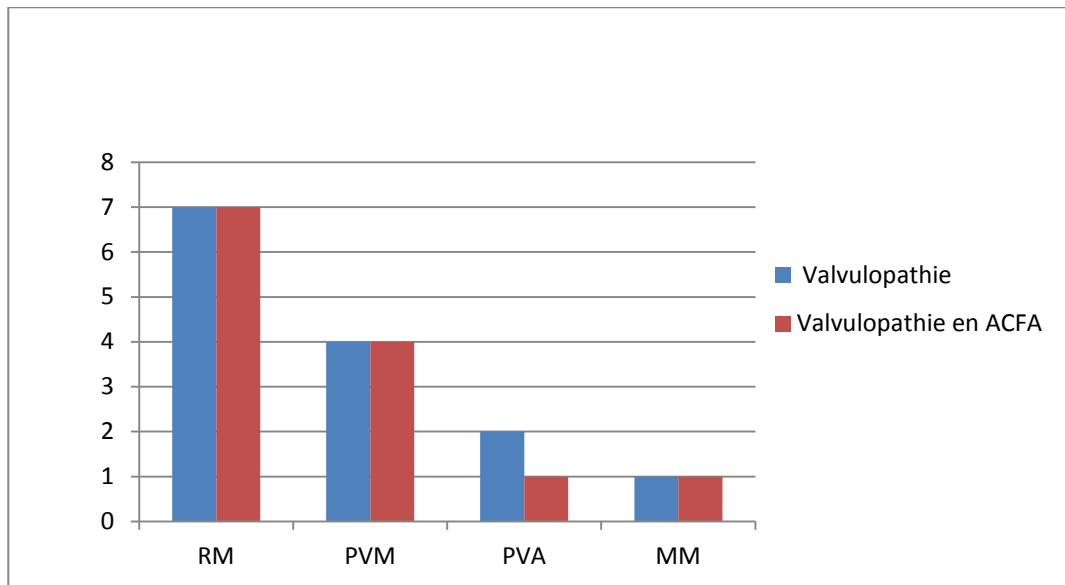


Figure 15 : Les valvulopathies +/- ACFA.

5.2. L'ACFA sur cœur apparemment sain :

Dix patients ont une ACFA sur cœur sain et ayant l'indication aux AVK.

5.3. Les cardiopathies ischémiques (CI) :

Trois patients ont une CI, soit 9% des cas. Les 3 patients ont un dysfonctionnement sévère du ventricule gauche (VG), associé à un thrombus chez un seul cas.

5.4. Les cardiomyopathies :

Les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) représentent 3% de l'ensemble des indications aux AVK, de même que pour les cardiomyopathies dilatées (1 cas pour chaque pathologie). Le premier est en ACFA et le deuxième a un dysfonctionnement sévère du VG.

5.5. METV :

Quatre patients prennent les AVK pour la METV, soit 12% de la totalité des cas.

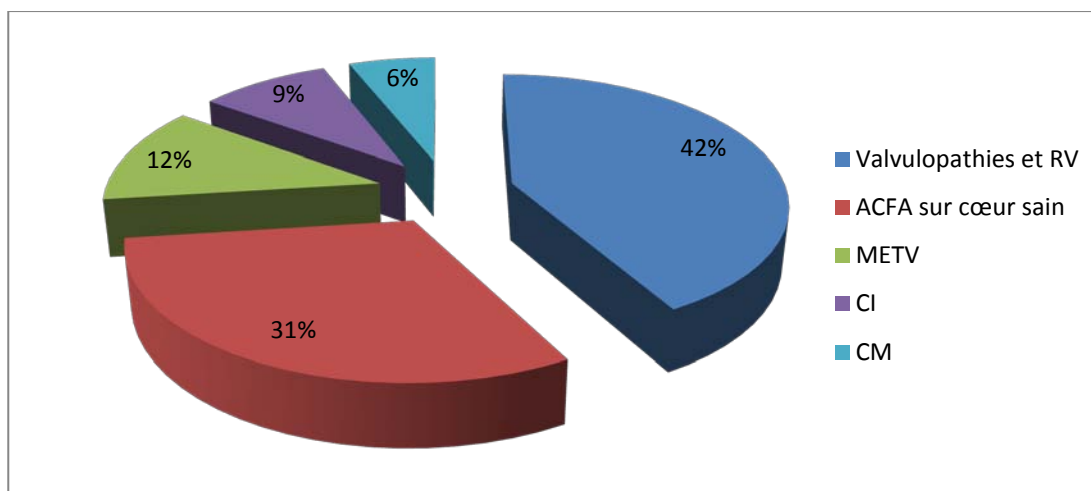


Figure 16 : Répartition des patients selon l'indication des AVK.

6. L'ancienneté du traitement :

La durée de prise du traitement la plus fréquente est de 2 ans, retrouvée chez 4 patients avec une moyenne de 4.5ans. L'ancienneté de prise des AVK est représentée sur la figure suivante :

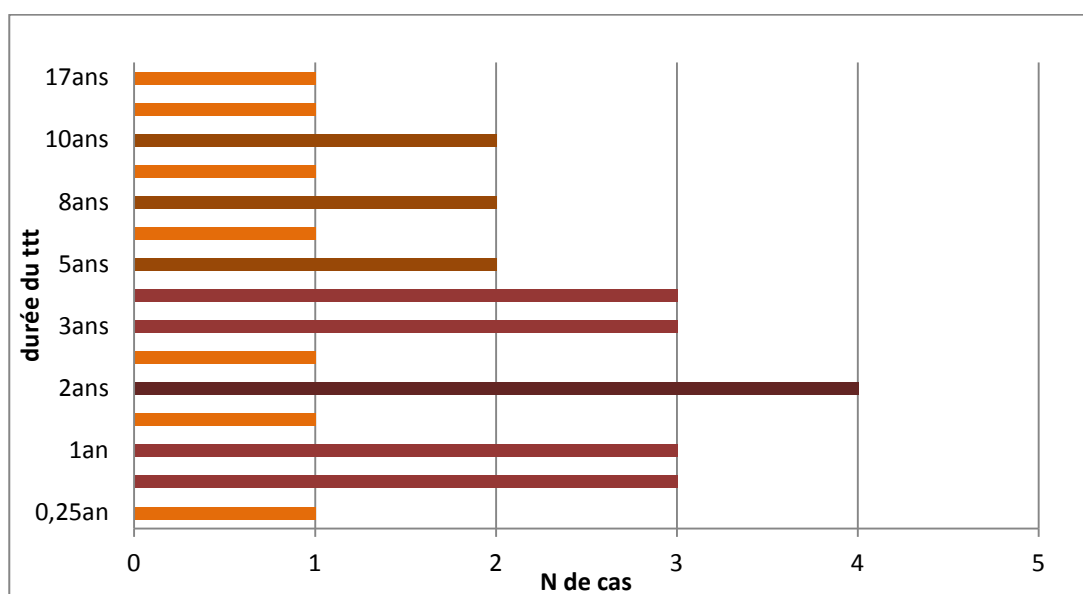


Figure 17 : Répartition des cas selon l'ancienneté du traitement.

7. Les traitements associés :

Dans le groupe des cas, 20 patients (67%) sont sous traitement associé. 13 patients (43%) prenaient un traitement interagissant avec le Sintrom (le seul AVK utilisé chez nos patients).

- Amiodarone (cordarone): 4 cas.
- Anti-inflammatoire non stéroïdiens: 3 cas.
- Statine: 3 cas.
- Antiagrégant plaquettaire: 5 cas.

Les autres médicaments sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Les traitements associés aux AVK dans le groupe des cas.

Médicament	Nombre de cas
AINS	3
Statines	3
Amiodarone	4
Aspirine	3
Digitaliques	1
Bb	7
ADO	6
Clopidogrel	2
ARA II	2
IEC	1
I. Calciques	2
Aucun traitement	10

8. Biologie :

➤ INR :

La majorité des patients qui ont présenté un accident hémorragique étaient en surdosage (26 cas) avec un INR entre 3.5 et 7.9, alors que 4 cas seulement avaient un INR dans les marges (entre 2.5 et 3).

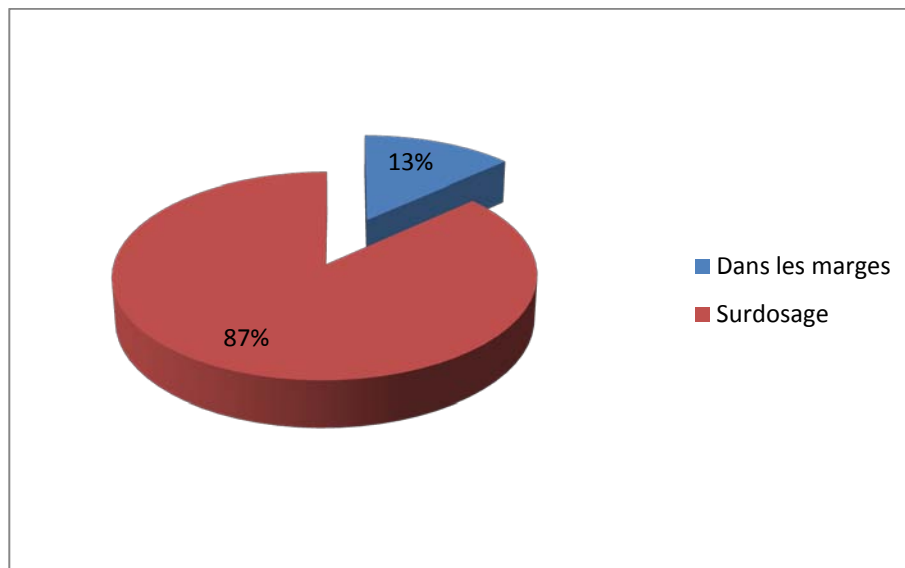


Figure 18 : INR des cas.

➤ Bilan rénal :

- Les paramètres étudiés sont la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire (DFG).
- On a calculé le DFG par la formule MDRD qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie et qui rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en ml/min/1,73 m². Celle-ci sous-estime souvent les DFG supérieurs à 60 [7].
- La moyenne de la créatinémie était de 84.18 µmol/l et celle du DFG était de 83.46 ml/min/1.73m²

- Vingt-deux patients avaient une créatinémie normale ($<90\mu\text{mol/l}$), soit un pourcentage de 73% et 8 patients (27%) avaient une créatinémie $>90\mu\text{mol/l}$ avec un taux maximal de $202\mu\text{mol/l}$.

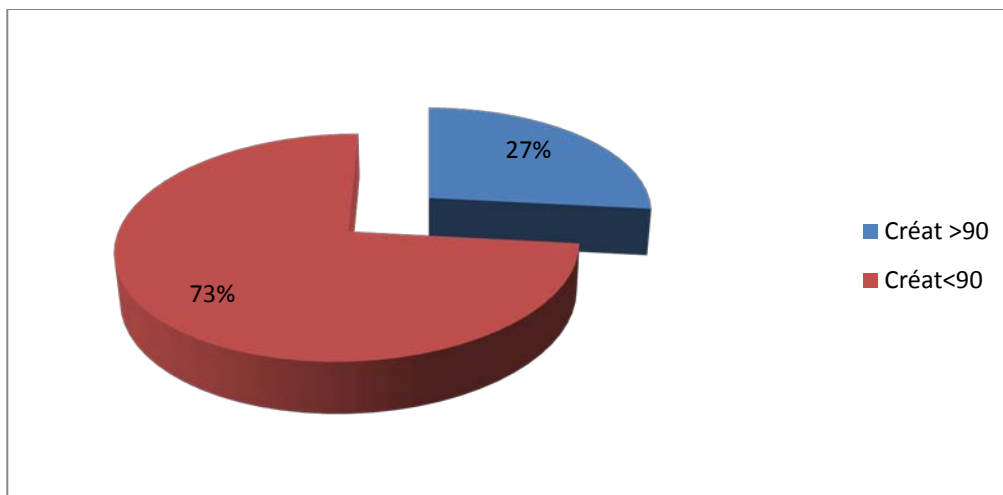


Figure 18 : Répartition des cas selon la créatinémie ($\mu\text{mol/l}$).

- Vingt-cinq patients (83%) avaient un $\text{DFG} > 60\text{ ml/min/1.73m}^2$ alors que seulement 5 patients avaient un $\text{DFG} < 60\text{ ml/min/1.73m}^2$.

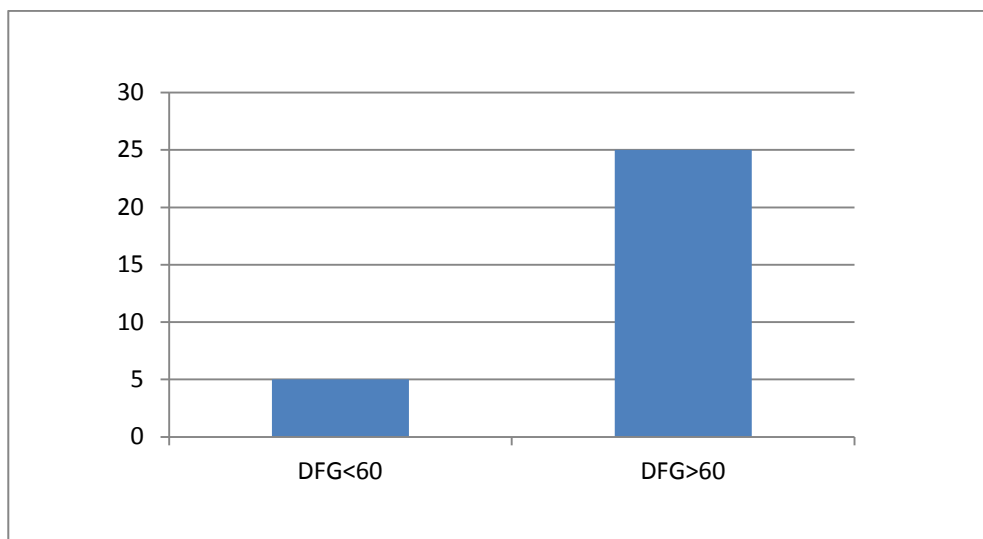


Figure 19 : Répartition des cas selon le débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m^2).

➤ **Bilan hépatique :**

Le bilan hépatique était normal chez tous les patients.

➤ **Taux d'hémoglobine :**

- La moyenne de l'hémoglobine était de 10.45g/dl avec un taux maximal de 12.1g/dl et un taux minimal de 8.5g/dl.
- La majorité des patients (70%) sont anémiques, et seulement 9 patients (9%) avaient un taux d'hémoglobine correct.

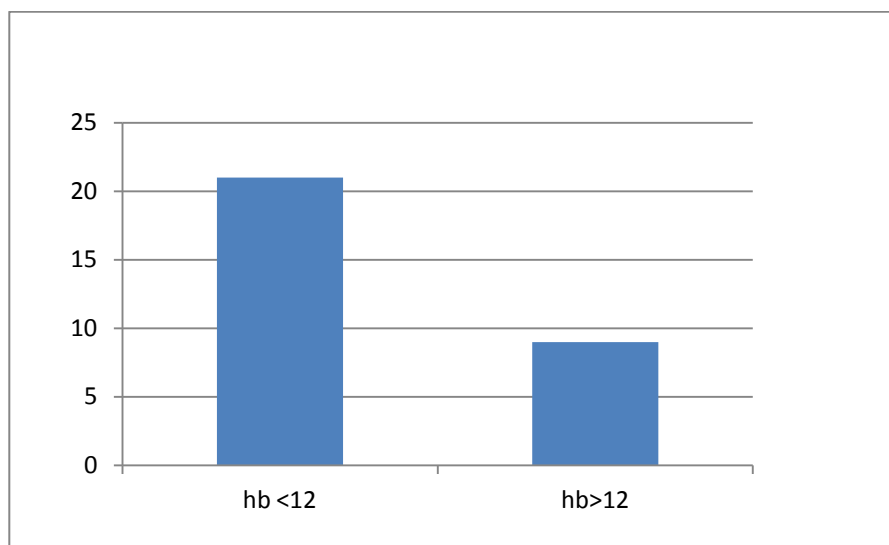


Figure 20 : Répartition des cas selon le taux de l'hémoglobine (g/dl).

IV. Facteurs de risque cliniques de saignement selon le HAS-BLED:

Dans le groupe des cas, le score HAS-BLED des patients au moment de l'accident hémorragique était comme suit :

- Score 0: 0 cas.
- Score 1: 11 cas.
- Score 2: 12 cas.
- Score 3: 2 cas.
- Score 4: 4 cas.
- Score $\geq$ à 5: 1 cas.

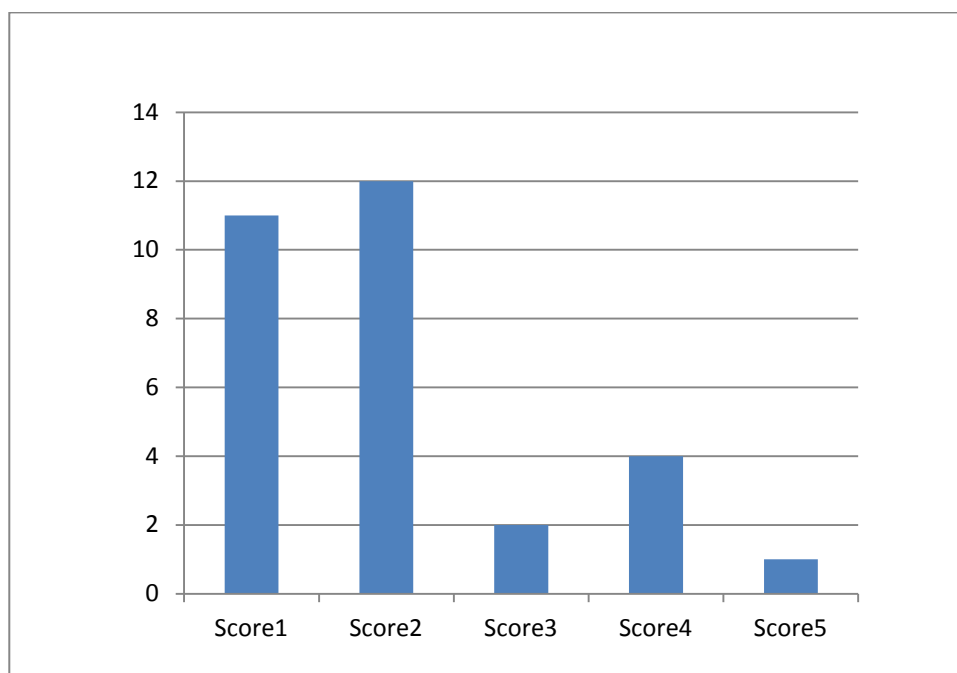


Figure 21 : Score HAS-BLED des cas au moment de l'accident.

V. Les accidents hémorragiques :

➤ Type des saignements :

- Hémorragies gastro-intestinales : 9 cas (23%).
- Epistaxis : 8 cas (21%).
- Hématurie : 4 cas (10%).
- Hémoptysie : 3 cas (8%).
- Hémorragie cérébrale : 2 cas (5%).
- Autres : 13 cas (33%).

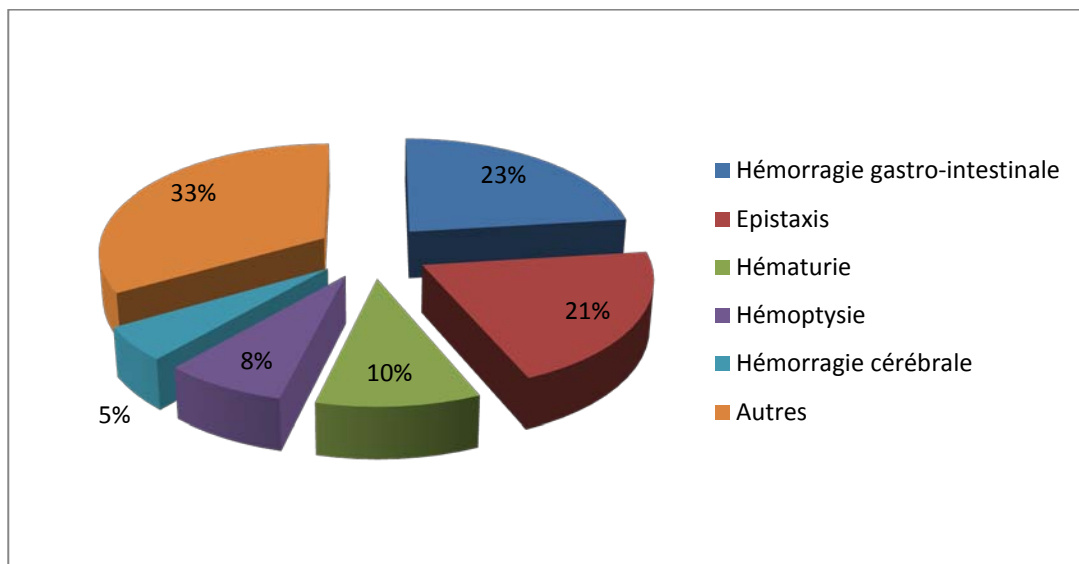


Figure 22 : Répartition des cas selon le type de saignement.

➤ Causes des saignements :

La mauvaise observance du traitement est la principale cause des saignements, retrouvée chez 12 patients (39%). Les interactions alimentaires et médicamenteuses se trouvent respectivement en deuxième et troisième place. Les autres causes sont illustrées dans la figure suivante :

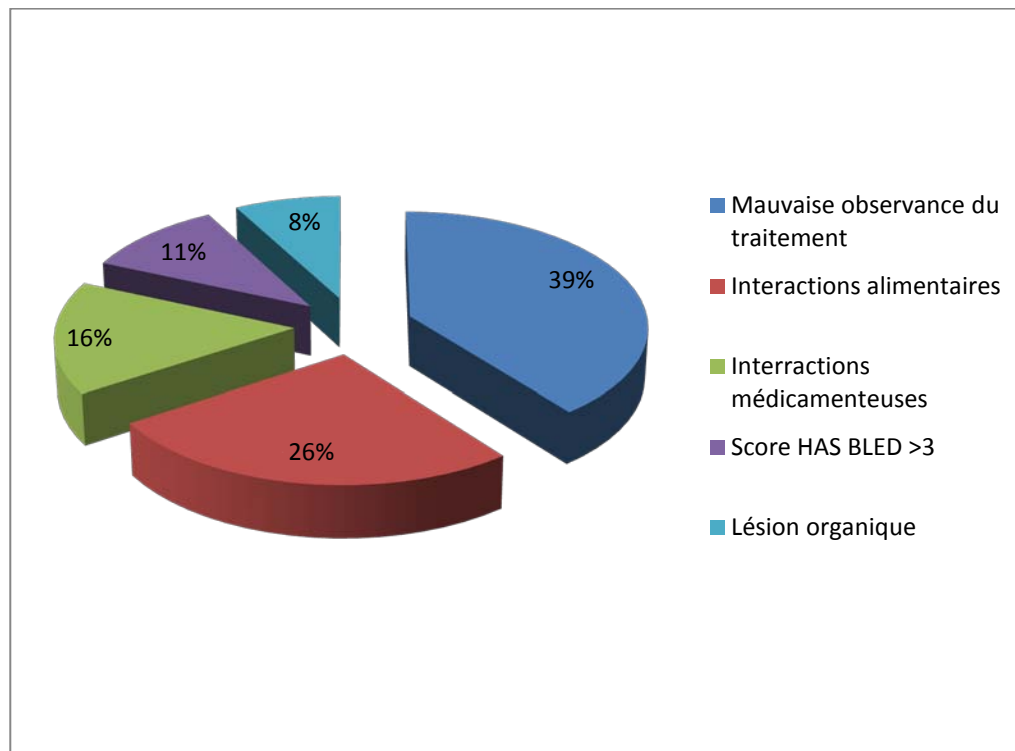


Figure 23 : Répartition des cas selon les causes des saignements.

VI. Tableau comparatif entre les cas (n=30) et les témoins (n=170) :

Le tableau VI présente une comparaison entre le groupe des cas et le groupe des témoins pour toutes les variables étudiées, tout en montrant la p value des variables trouvées significatives

Tableau V I : Comparaison entre les cas qui ont présenté un accident hémorragique (N=30) et les témoins (N=170).

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



DISCUSSION

I. Rappel physiologique sur la coagulation :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt du saignement, à la prévention des saignements spontanés et des thromboses.

Schématiquement on distingue trois phases qui sont en réalité simultanées et interdépendantes :

- L'hémostase primaire qui est le temps endothélio-plaquettaire.
- La coagulation plasmatique.
- La fibrinolyse.

Ces trois phases obéissent à une parfaite régulation par des facteurs activateurs et inhibiteurs réalisant une véritable « balance coagulolytique ». [8]

Le rappel se limitera aux mécanismes de la coagulation, champs d'action des AVK.

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, assurant la consolidation du thrombus.

Les facteurs de la coagulation circulent sous forme de précurseurs inactifs et sont activés en cascade par réaction enzymatique. Les facteurs II, VII, IX et X nécessitent pour leur synthèse de vitamine K (ils sont dits vitamino-K-dépendants). (Tableau VII).

Tableau VII: Les facteurs de coagulation.

Facteur	Nom	Particularité	Demi-vie
Facteur I	Fibrinogène	Absent au sérum	4-6 jours
Facteur II	Prothrombine	Vit K dépendant	3-4 jours
Facteur V	Pro-accélélerine	Absent au sérum	12-26 h
Facteur VII	Proconvertine	Vit K dépendant	4-6 h
Facteur VIII	Anti-hémoph A	Absent au sérum	10-16 h
Facteur IX	Anti-hémoph B	Vit K dépendant	24 h
Facteur X	Facteur de Stuart	Vit K dépendant	1-2 jours
Facteur XI	Rosenthal	-	1-2 jours
Facteur XII	Hageman	-	2-3 jours
Facteur XIII	Stabilisant fibrine	-	3-7 jours

Ils existent deux voies d'activation de la coagulation, voie intrinsèque et voie extrinsèque, aboutissant à l'activation du facteur X, qui permet la transformation de la prothrombine (facteur II) en thrombine activée, qui transforme à son tour le fibrinogène en fibrine par polymérisation. (Figure 24). [9]

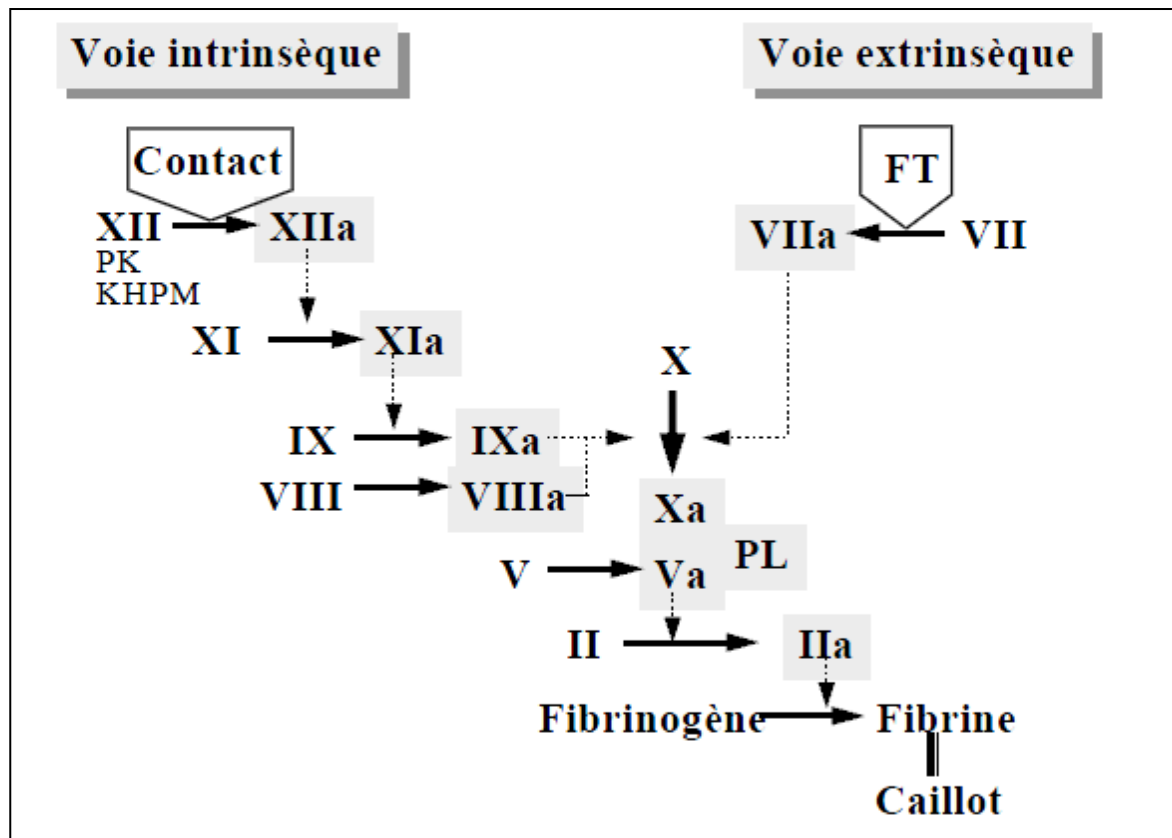


Figure 24 : Schéma de la coagulation in vitro

Il existe un équilibre subtil entre la coagulation physiologique et le système anticoagulant physiologique, qui est supporté essentiellement par trois protéines (l'antithrombine, la protéine S et la protéine C) (Figure 25). [9]

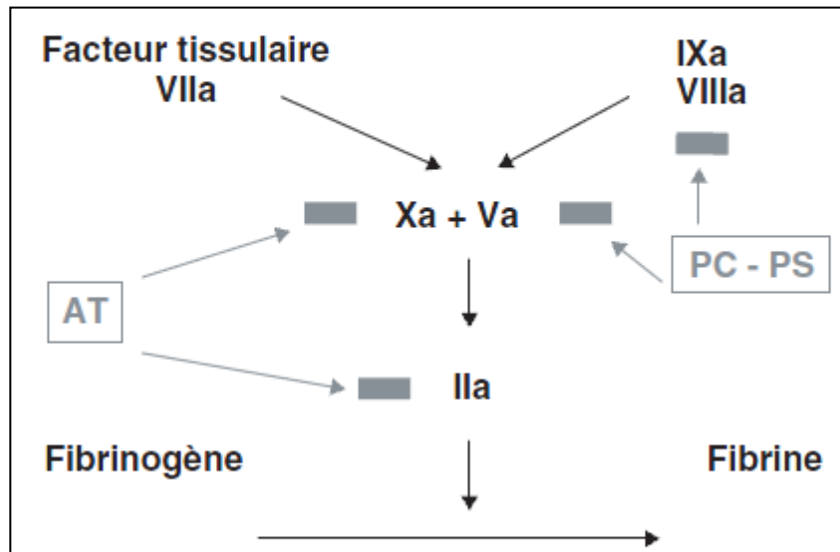


Figure 25 : Systèmes coagulant et anticoagulant physiologiques.

II. Les AVK :

1. Historique : [10-11-12-13]

La découverte des AVK s'est faite en trois étapes :

- Schoefield, un vétérinaire de l'Alberta, en 1922-1924, fait la description d'une maladie du bétail dite « du mélilot (sorte de trèfle) gâté », qui sévit dans les plaines du Canada et se manifeste par des hémorragies.
- Roderick, en 1929-1931, établis qu'elle s'accompagne d'une chute du taux de prothrombine chez les animaux malades.
- Link et Campbell, en 1934, montrent que c'est un dérivé de l'hydroxy-coumarine qui en est la cause (Warfarine), et déterminera son antagonisme avec la vitamine K.

En 1951, une intoxication volontaire massive par le Warfarine, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique.

2. Pharmacologie et mode d'action :

Les AVK s'administrent par voie orale, leur absorption digestive est bonne, mais elle peut être diminuée par l'administration simultanée de topiques digestifs et de cholestyramine. [14]

Dans le plasma, 90 à 97% des AVK sont fixés aux protéines plasmatiques. Certains autres médicaments peuvent déplacer les AVK de leur site de fixation, ce sont l'aspirine à dose élevée, les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ont aussi des effets directs sur la coagulation, le clofibrate et certains diurétiques. Les conséquences de ces déplacements sont en fait difficiles à prévoir, car la concentration de la forme libre des AVK est augmentée en même temps que leur catabolisme est accéléré. [14].

Les AVK subissent un catabolisme hépatique important par oxydation. L'administration des médicaments inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital, le méprobamate, la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine accélèrent le catabolisme des AVK et diminuent leurs effets. D'autres médicaments comme le métronidazole (FLAGYL*), le miconazole (DAKTARIN*) inhibent le catabolisme des AVK. [14].

Toute modification de l'apport de vitamine K peut modifier l'importance de l'effet des AVK. L'apport peut être diminué par manque de sels biliaires (ictère par rétention) ou par un traitement antibiotique supprimant la synthèse de vitamines K par les micro-organismes intestinaux. Il peut être augmenté par certains aliments particulièrement riches en vitamines K : choux, crudités... [14].

Les AVK ont une structure chimique proche de la vitamine K, ce qui leur confère un mode d'action commun : AVK et vitamine K entrent en compétition au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase. Les AVK inhibent cette enzyme et ainsi bloquent le cycle de la vitamine K et la gamma-carboxylation. [15]

Les précurseurs des facteurs vitamino K dépendants ou PIVKA s'accumulent dans les hépatocytes puis sont sécrétés dans la circulation. Cependant, ils n'ont aucun rôle procoagulant et pourraient même avoir un rôle inhibiteur par action compétitive avec les protéines homologues actives. Par contre, les PIVKA conservent leurs déterminants antigéniques et le dosage des facteurs vitamino K dépendants par méthode immunologique n'est pas affecté par les AVK. [16]

Le taux plasmatique des facteurs de la coagulation est en fonction de la vitesse de synthèse et de la vitesse de dégradation. A l'état normal, synthèse et dégradation sont en équilibre.

Après administration d'AVK, l'équilibre est perturbé et une nouvelle stabilisation sera atteinte au bout d'une période qui dépend de la demi-vie des facteurs de la coagulation.

En principe, il faut attendre 4 à 5 fois le temps de demi-vie. Ainsi, pour le facteur VII ou proconvertine, la demi-vie est de 4 à 6 heures : la stabilisation sera obtenue au bout d'un jour. Par contre, pour le facteur II ou prothrombine, l'équilibre ne sera atteint qu'après une semaine en raison de sa demi-vie longue (60 à 100 heures). [16]

Les AVK diminuent donc successivement le taux de proconvertine (VII), du facteur anti-hémophilique B (IX), du facteur Stuart (X) et de la Prothrombine (II).

En ce qui concerne la protéine C, inhibiteur physiologique, lors d'un traitement au long cours, son taux peut descendre jusqu'à 0,25 U/ml (taux normal : 0,65-1,45 U/ml) : ce paramètre devra être pris en compte lors de la surveillance du traitement afin d'éviter des thromboses par déficit quantitatif en protéine C. [16]

3. Molécules disponibles :

Les AVK sont commercialisés dans le monde depuis plus de 60 ans. La première molécule apparue sur le marché pharmaceutique a été la Phénindione (Pindione®) en 1952. Elle fut suivie

de l'Acénocoumarol (Sintrom®) en 1959, bien que cette molécule n'ait reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France qu'en 1990. La Warfarine (Coumadine®) ayant l'AMM depuis 1977, est la première molécule utilisée dans le monde, elle est le sujet de la majorité des études internationales. Citons encore le Tiocoumarol (Apegmone®) apparue sur le marché en 1978. Depuis 1988, la Fluindione (Previscan®) a reçu l'AMM en France et depuis elle y est devenue l'AVK majoritairement utilisé avec un total de 7618 remboursements recensés en 2011 soit 81.4% des bénéficiaires. [17]

Le tableau ci-dessous (tableau VIII) résume les principales caractéristiques des antivitamines K :

Tableau VIII : principales caractéristiques des antivitamines K. [18-19-20-21]

DCI*	Spécialités	Dose/comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)	Demi-vie plasmatique (heures)	Délai moyen de Stabilisation du traitement (jours)	Durée d'action (heure)	Persistance de l'action anticoagulante après l'arrêt du traitement
Dérivés coumariniques							
Acénocoumarol	Sintrom ¹	4 mg	2-10	8-10	1-1.5	48-96	2-4
	Minisintrom	1mg					
Biscoumacetate D'éthyle	Tromexane	300 mg	?	2-2.5	1-2	24-48	
Phenprocoumone	Marcoumar	3 mg	3	150	?	170-240	
Tioclomarol	Apegmone	4 mg	4-8	24	8-10	48-72	2-4
Wafarine	Coumadine	2 et 5 mg	2-12	35-45	3-5	96-120	4
	Marevan	5 mg					
Dérivés de L'indanedione							
Fluindione	Previscan	20 mg	5-40	30	3.5	48	3-4
Phénindione	Pindione	50 mg	50-100	5-10	2-3	24-48	2-3

* Dénomination commune Internationale

¹ seul commercialisé au Maroc

NB : Les spécialités APEGMONE® et PINDIONE® ne sont plus commercialisées en France de puis le 29 février 2004.

4. Indications : [22]

Les indications des AVK sont nombreuses:

- Prévention et traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire.
- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (troubles du rythme, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires).
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués.

5. Contre-indications : [10]

Le traitement par les antivitamines K est utilisé dans le cadre de pathologies graves, mais il peut entraîner des accidents iatrogènes majeurs dont la gravité potentielle oblige, avant l'instauration d'un traitement, de vérifier l'absence de contre-indications:

- ATCD d'accidents antérieurs graves aux AVK (agranulocytose, nécroses cutanée, syndrome néphrotique...)
- Altération grave de l'hémostase.
- Atteinte hépatique sévère.
- Existence d'une lésion susceptible de saigner (angiome, ulcère, intervention neurochirurgicale ou oculaire récente...)
- Grossesse....

Ces contre-indications ne sont jamais formelles, le bénéfice thérapeutique de l'anticoagulation peut être plus important que le risque hémorragique, mais cela doit s'accompagner d'une réduction des doses et d'un suivi biologique accru.

6. Effets indésirables (autres que les accidents hémorragiques) : [23]

6.1. Manifestations immuno-allergiques:

Les dérivés de l'indanedione peuvent entraîner des manifestations immuno-allergiques. Ces complications sont 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 une dyspnée qui 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.

6.2. Autres effets secondaires possibles :

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

III. Epidémiologie :

L'utilisation des AVK est largement répandue dans les pays développés et en voie de développement. En France, environ 600 000 patients sont traités par AVK, soit près de 1 % de la population [3]. Cette proportion va s'accroître dans les prochaines années. En effet, une étude américaine suggère que le nombre de patient sous AVK va tripler d'ici 2050 [24].

Bien que l'index thérapeutique des AVK soit 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 [25]. 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% [26].

En matière de prescription des AVK, le rapport bénéfice/risque doit toujours être pesé car ils sont connus comme ayant une iatrogénie élevée avec 12,7 % d'hospitalisation pour effets indésirables dont les hémorragies, avec une incidence annuelle d'hémorragies majeures entre 1,3 et 3,4% [27]. En France, les accidents hémorragiques imputables aux AVK représentent la première cause d'accident iatrogène responsable de près de 20 000 hospitalisations/an avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 4,9/100 patients-année et d'accidents mortels de 0,8/100 patients/année [28]. Aux États-Unis, sur plus de 2 millions de sujets traités, la mortalité par accidents hémorragiques est estimée à 1% [1]. Une étude rétrospective sur 530 patients montre une incidence de 2,7% de décès par hémorragie par année de traitement [29].

Également, dans l'étude italienne ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy), les auteurs rapportent une incidence hémorragique bien plus faible que celle de la littérature (0,25 % patients-année d'accident fatal, 1,1 % patients-année d'accident majeur et 6,2 % patients-année d'accident mineur) pour une efficacité antithrombotique comparable (3,6 % patients-année de récurrence) [30].

A l'hôpital Avicenne 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 [31]. Il est à signaler que les données nationales ne sont pas encore disponibles.

La particularité de notre étude c'est qu'elle traite les saignements 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®).

IV. Facteurs de risque prédictifs de saignement :

1. Age :

Dans notre étude, la moyenne d'âge chez les témoins est de 51.9 ans, alors qu'elle est de 57.6 ans chez les cas. L'âge avancé (plus de 60 ans) majore le risque d'accidents hémorragiques sous AVK par comparaison à un âge moins de 60 ans ($p=0.013$), ce qui confirme l'augmentation du risque hémorragique sous AVK avec l'âge [32–33–34].

Au-delà de 40 ans, le risque d'hémorragie majeure augmente de près de 50 % par décennie. Des analyses multi variées indiquent qu'un âge >75 ans est la seule variable reliée à la survenue d'hémorragie indépendamment de toute lésion organique. Le mécanisme par lequel un âge avancé favoriserait des hémorragies sous antivitamines K reste inconnu. [35, 36, 37]

En effet, et en dehors que l'âge avancé soit un facteur de risque en soi, les patients âgés vont cumuler plusieurs facteurs de risque et constitueront une population particulièrement exposée : – Avec l'âge, il existe une altération de la réponse générale aux médicaments, ainsi les doses d'anticoagulants nécessaires chez les sujets de plus de 75 ans sont réduites de moitié par rapport à celles de patients de 35 ans. Il existe à côté d'une insuffisance hépatique et rénale physiologique, des pathologies lourdes associées, une fragilité vasculaire et endothéliale sans

oublier la poly médication, la fréquence accentuée des chutes liées à l'instabilité à la marche, la dénutrition, les erreurs diététiques... etc. [38]

2. Sexe :

Dans notre série, on constate une légère prédominance masculine dans le groupe des cas avec un pourcentage de 53% contre 51% dans le groupe des témoins, ce qui concorde bien avec les données des statistiques européennes [25–39]. D'autres études sont tout à fait contraires [37–40–41].

3. 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 [42–43–44].

Dans notre étude, les facteurs de risque qui sont significativement présents dans le groupe des cas en comparaison avec le groupe des témoins, sont le diabète et les AVC.

4. Indications :

Dans l'étude ISCOAT [30], 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 [45] ou des études observationnelles [46].

Pour d'autres auteurs, l'indication du traitement ne semble pas liée à l'incidence des événements hémorragiques [28].

Dans notre série les indications les plus fréquentes sont les valvulopathies et les prothèses valvulaires suivies de la fibrillation auriculaire, alors que la littérature montre une prédominance de cette dernière [41–47]. En comparant les 2 groupes (cas et témoins), l'indication des AVK ne semble pas être un facteur de risque de saignement ($p = \text{NS}$)

5. Durée du 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 [28]. En effet, une étude faite en 2007 met bien en évidence une augmentation du risque dans les 90 jours suivant le début du traitement, le risque diminuant nettement au-delà [48]. Une étude récente montre que 68% des patients ayant débuté un traitement AVK depuis moins de 3 mois ont développé un accident hémorragique et que la probabilité de développer une hémorragie sous AVK pendant cette période est 6 fois plus élevée que lors d'un traitement prolongé, démontrant que la période d'initiation du traitement expose particulièrement le patient aux surdosages et aux complications [34]. Une autre étude menée en 2009 montre que plus de la moitié des patients (54 %) avaient une durée de traitement supérieure à un an, 37,8% des patients ayant une durée supérieure à deux ans. Seul un quart des patients avaient reçu un traitement depuis plus de trois ans [49]. D'autres travaux rapportent que la durée du traitement ne semble pas liée à l'incidence des saignements [28], ce qui concorde avec les résultats de notre travail.

6. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses des AVK sont nombreuses, principalement décrites dans la littérature sous forme de cas cliniques. Dans une revue parue en 2005, Holbrook et al. ont retenu une cinquantaine de molécules susceptibles d'interagir avec la Warfarine pour lesquels les niveaux de preuve étaient satisfaisants. [50]

Les mécanismes incriminés sont variés :

- Réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole, micronazole, métronidazole (potentialisation).
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine, salicylés, AINS, fibrates, sulfamides hypoglycémifiants (potentialisation)
- Augmentation du métabolisme hépatique des AVK par effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 : barbituriques, antiépileptiques tels que la carbamazépine ou la phénytoïne, rifampicine, griséofulvine, névirapine, efavirenz (réduction d'effet).
- Diminution de l'absorption digestive des AVK : cholestyramine, sucralfate (réduction d'effet). [50]

L'association des AVK aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) majore fortement le risque hémorragique via l'inhibition de la fonction plaquettaire. Une étude récente de cas-témoins montre que la poly médication est directement incriminée dans l'exposition aux risques hémorragique lors d'un traitement par les AVK [51]. La même étude rapporte que l'association AVK-antiagrégant plaquettaire est retrouvée pour 7 des 34 cas soit 20,6 % des cas et pour 6 des 70 témoins, soit 8,6 % des témoins ($p = 0,114$) [51].

D'autres médicaments ont une influence démontrée sur l'intensité de l'anticoagulation sans que le mécanisme soit parfaitement élucidé : c'est le cas du paracétamol (potentialisation) ou de certaines statines. [52]

En ce qui concerne les antibiotiques (potentialisation), il est difficile de faire la part des choses entre la pathologie causale infectieuse et son traitement. Cependant, certaines molécules

sont plus souvent incriminées que d'autres : les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines. [53]

Dans notre série, le pourcentage de la poly médication chez les cas est de 67% contre 64% chez les témoins. La différence entre les deux groupes reste non significative ($p=0.4$).

7. Surdosage et variation de l'INR :

La surveillance biologique s'effectue par la mesure de l'INR : Index Normalized Ratio. Il s'agit du temps de prothrombine corrigé en fonction de la sensibilité de la thromboplastine utilisée par le laboratoire. L'intérêt de ce dosage est de vérifier la stabilisation du traitement par AVK afin d'éviter les complications thromboemboliques en cas de sous-dosage, et hémorragiques en cas de surdosage [54].

Le temps de prothrombine ou TP a été pour longtemps l'outil principal de surveillance biologique, mais il ne prenait pas en compte la variation de sensibilité de la thromboplastine. Les résultats n'étaient donc pas interprétables d'un laboratoire à l'autre. Depuis 2003, le TP a été définitivement abandonné pour l'INR [55,56].

Cependant une étude a prouvé la variabilité de l'INR en fonction des différents laboratoires [57]. Aussi il est recommandé aux patients de se rendre toujours dans le même laboratoire pour effectuer leurs analyses [55].

L'INR d'un sujet normal est de 1. Pour une indication donnée, l'INR doit se situer dans un intervalle de valeur compris entre 2 et 4,5 en fonction de l'indication [55, 54, 58].

Au dessus de 4,5, le risque hémorragique est majoré. En dessous de 2, le risque thromboembolique est majoré [59].

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire, le risque hémorragique (quelle que soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un INR supérieur à 4 [60]. Concernant les saignements

intracrâniens, 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 [61,62]. Le surdosage est également un facteur de risque de saignement dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse et les prothèses valvulaires mécaniques où les complications hémorragiques sont plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR effectif supérieur à 5 [63,64]. 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 française récente s'intéressant aux hémorragies graves, l'INR moyen à l'admission était de 6 [43]. C'est souligner l'importance de la surveillance biologique au cours des traitements par AVK.

En revanche, dans l'étude cas témoin de Blas.-Châtelain C, et al. les auteurs rapportent qu'ils n'ont pas retrouvé de différence significative en termes de répartition des INR dans les deux groupes [51]. Dans l'étude ISCOAT de Palareti et al. [30], cette absence de différence était également démontrée. L'auteur émettait l'hypothèse que l'hémorragie au cours d'un traitement par AVK n'était pas due à l'anticoagulation en elle-même mais plutôt au fait que celle-ci démasquait une source d'hémorragie locale. Cette hypothèse était également évoquée dans une étude plus ancienne réalisée par des gastroentérologues [65]. Elle semble validée dans l'étude de Blas.-Châtelain C, compte tenu de la prédominance des hémorragies digestives d'autant qu'il existe, de façon non significative, une proportion de patients ayant un INR supérieur à 5 plus importante dans le groupe cas (11,8 % versus 5,7 %) [51]. De plus, de nombreux auteurs [66] s'accordent à dire que la personne âgée est plus fragile et plus susceptible de développer une complication hémorragique sous AVK par rapport à un sujet jeune et ce, à INR égal [66].

Dans notre série, 13 % des cas ont un INR dans les marges contre 67% chez les témoins, soit une p value très hautement significative (<0.001).

8. Score HAS-BLED :

Le score HAS- BLED est récemment recommandé pour estimer le risque hémorragique sous AVK, surtout chez les patients en ACFA [67]. Ce score attribue 1 point pour chacune des anomalies suivantes : hypertension artérielle incontrôlée (pression artérielle systolique > 160 mmHg), anomalie de la fonction rénale et / ou hépatique, antécédent d'AVC ou d'événement embolique, INR labile, âge >65 ans, consommation de médicaments augmentant le risque hémorragique et / ou d'alcool. Un score HAS- BLED ≥ 3 indique que le patient a un risque élevé d'hémorragie [68]. Blas.-Châtelain C, et al rapportent que le risque d'hémorragie grave est 3,9 fois plus élevé lorsque le score HAS-BLED est supérieur ou égal à 3 [51].

Les données retrouvées dans notre étude corrélaient ainsi avec les données de ces articles : La moyenne de HAS BLED est de 3 chez le groupe des cas contre 2 chez les témoins, avec une p value très hautement significative (<0.001).

9. 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 observance 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. [69-70]

L'environnement socio-économique semble avoir un impact sur le risque hémorragique sous AVK : certaines études américaines ont montré que les doses d'AVK devraient être réduites chez les patients d'origine Africaine ou Indo-asiatique pour maintenir un INR stable [71]. De plus, une étude anglaise a montré que les personnes d'origine ethnique différente de la population locale (afro-caribéens et indo-asiatiques) semblaient plus à risque de saignement de part leur difficulté de compréhension du traitement et du suivi [72].

Les facteurs de risque de complications hémorragiques des AVK que la plus part des études ont révélé ne prennent pas en considération les pratiques professionnelles et le comportement du patient envers son traitement. Une évaluation de ses pratiques a été envisagée dans l'étude cas témoin de A.H. Al Hajje et al. Celle-ci a trouvé que la prescription incorrecte de la dose, le suivi insuffisant du médecin, la présence des interactions médicamenteuses, la non intervention du pharmacien dans la validation de l'ordonnance, la mauvaise observance du patient et l'automédication contribuent à augmenter le risque de survenue des accidents hémorragiques ($p < 0.005$). [34]

V. Les manifestations hémorragiques :

1. Classification:

L'appréciation de la gravité de l'hémorragie compliquant l'anticoagulation orale n'obéit pas à des critères reconnus par tous sur le plan international. En effet, si la plupart des auteurs s'accordent à classer les hémorragies en fatales, majeures et mineures, les critères de définition d'une hémorragie majeure ne sont pas unanimement admis. [73]. Cette non-conformité concernant la classification des saignements explique en partie la grande variabilité des taux des différentes classes hémorragiques dans la littérature. Cette inhomogénéité amène certains auteurs à utiliser leurs critères propres, souvent subjectifs et peu reproductibles. [73]

Deux classifications sont les plus utilisées :

1.1. La classification de Landefeld. [74]

Les complications hémorragiques sont subdivisées en majeures et mineures. Les majeures sont réparties en 4 groupes :

- Fatales : ayant entraîné directement la mort.
- À risque vital : entraînant un dysfonctionnement permanent (un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une cécité).

- Potentiellement à risque vital : si deux des trois propositions suivantes sont présente :
anémie critique (hématocrite < 20 %), perte sanguine sévère, hypotension (tension artérielle systolique < 90 mm Hg).
- Saignement aigu ou subaigu et ayant abouti à une intervention chirurgicale ou instrumentale ou une perte sanguine.

La reproductibilité de cette classification a été testée puis confirmée. Elle reste utilisée de nos jours. [35]

1.2. La classification de Levine : [54]

Elle est plus adoptée, pour sa simplicité et sa reproductibilité, elle qualifie les hémorragies de majeures si la localisation est intracrânienne, ou rétro péritonéale, ou si elles ont abouti à une hospitalisation, à une transfusion ou au décès du patient. Toutes les autres sont qualifiées de mineures.

Une hémorragie grave ou potentiellement grave a été définie par l'HAS en 2008 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 ou endoscopie.
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave [75].

Les études récentes ajoutent également un critère qui est « la perte d'au moins 2 points d'hémoglobine ou nécessité de transfuser 2 culots globulaires ou plus ». [76]

Dans notre série, 46.5% des hémorragies étaient graves selon cette classification.

2. Localisations:

L'hémorragie d'origine gastro-intestinale constitue la complication la plus fréquente de notre série avec 23%, ce qui rejoint les données de la littérature avec des pourcentages plus importants. C. Blas. Châtelain et ses collaborateurs rapportent 50% de complications hémorragiques digestives [51]. Dans une autre étude, les hémorragies digestives représentaient 60% de l'ensemble des complications hémorragiques [77].

Les hémorragies digestives peuvent être extériorisées révélant alors une affection organique (ulcère 33%, gastrite 2%, cancer 2% et hernie hiatale 10%) [78].

En effet, sur les 9 cas qui avaient une localisation hémorragique digestive dans notre étude, 3 ont présenté une hématomèse sur ulcère et/ou sur gastrite.

En deuxième position figurent les épistaxis qui représentent 21% des saignements extériorisés, ce qui concorde avec les résultats trouvés par B.Tremey [28].

Une faible proportion d'hémorragie cérébrale est retrouvée dans les cas de notre étude (5%), de même que le travail de Viennet.D et ses collaborateurs [35]. Ces hémorragies représentent 11,7 % pour Lacroix [79] et 12 % dans le travail de White et collaborateurs [80].

Les hématomes profonds sont proportionnellement moins nombreux dans notre étude avec 6.66% alors qu'ils représentaient 17,6 % dans l'étude de Blas-Châtelain [51], et 11.7% dans l'étude de Beyth [42].

VI. Prévention des complications hémorragiques sous AVK :

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 [23].

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) [20, 81,82]. 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 [83]. 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 sous AVK 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% [84, 85]. Dans une étude non comparative, Palareti [44] a retrouvé un faible taux d'hémorragies majeures (1,1 pour 100 patients/an) et fatales (0,25% pour 100b 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.

VII. Les nouveaux anticoagulants: Les anticoagulants oraux directs (AOD)

Commercialisés depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (AOD), encore appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), avaient initialement une indication dans la prévention des événements thromboemboliques veineux, chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour une prothèse de hanche ou de genou rendant leur prescription minoritaire [86–87]. Mais leur récente extension d'indication dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients ayant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, et pour le Rivaroxaban dans le traitement curatif de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), a augmenté leur prescription [88–89]. L'idée générale qui a conduit au développement des AOD était de s'affranchir des contraintes de surveillance biologique de l'INR, tout en proposant une action pharmacologique plus stable et en limitant le risque d'interactions médicamenteuses [90].

Cette apparente facilité d'utilisation fait craindre une banalisation de la prescription et la multiplication des mésusages. L'Agence nationale de sécurité du médicament avec l'aide du GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire) exerce un suivi de pharmacovigilance et multiplie avec la Haute Autorité de santé (HAS) les communications à destination des professionnels de la santé sur les règles de bon usage des AOD qui ne sont qu'une alternative aux AVK [91]. Les données épidémiologiques et le recul sur l'usage des AOD demeurent faibles. Si les populations ciblées par ces traitements sont bien définies, beaucoup de questions sont posées sur les malades réellement traités et leurs caractéristiques médicales du fait du faible nombre d'études sur les AOD en situation courante [92].

➤ Le Dabigatran :

Le Dabigatran (Pradaxa®) est une pro-drogue qui possède une biodisponibilité de 3 à 7%. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'antidote (un anticorps anti-Dabigatran humanisé serait sur le point d'être disponible).

Dans la FA, cette molécule a été évaluée dans un essai randomisé, ouvert, de non-infériorité, par rapport à la Warfarine (étude RE-LY) [93]. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. Le suivi médian étant de deux ans. L'âge médian de la population était de 71 ans. En comparaison à la Warfarine, le Dabigatran était, à la dose de 2×110 mg/j, non inférieur (ce qui ne veut pas dire équivalent) avec une incidence moindre d'événements hémorragiques majeurs [94].

➤ Le 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 [95].

➤ L'Apixaban :

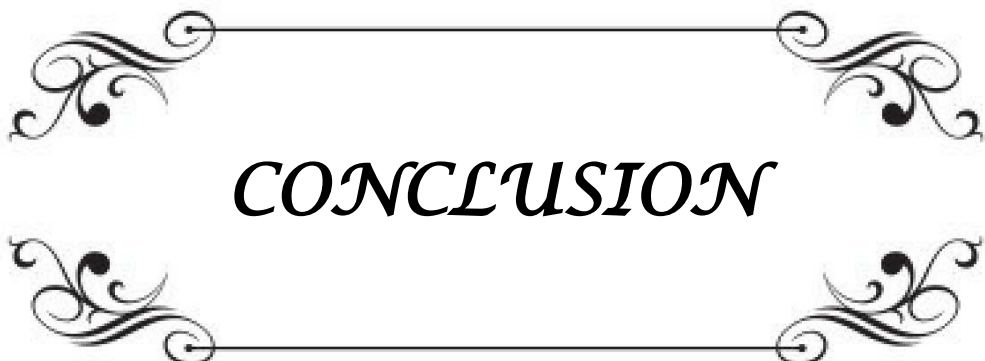
L'Apixaban (Eliquis®) possède une biodisponibilité de 50%. Il n'y a pas d'antidote à ce jour. Il a été évalué dans la FA par un essai randomisé, de non-infériorité, en double insu, (ARISTOTLE) comparant la dose de 2×5 mg/jour à la prise de Warfarine [96]. À noter que la dose était diminuée à $2 \times 2,5$ mg/j après 80 ans, en cas de poids inférieur à 60 kg, ou de créatinine plasmatique supérieur à 133 mmol/L. L'âge médian des 18 201 sujets était de 70 ans.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ischémique ou hémorragique et la survenue d'une embolie systémique avec un suivi moyen de 1,8 an. L'Apixaban était supérieur à la Warfarine avec une réduction significative de 21 % du nombre d'AVC ou d'événement embolique systémique. Une diminution du risque de 31 % d'hémorragies majeures, du risque d'hémorragies intracrâniennes était observée par rapport à la Warfarine avec un taux d'hémorragies gastro-intestinales similaire au groupe Warfarine. Une diminution de 11 % de la mortalité totale était observée dans le groupe Apixaban, comparativement à la Warfarine. L'analyse en sous-groupe en fonction de l'âge (< 75 ans versus $\geq$ 75 ans) a montré des résultats similaires à l'analyse globale. [90]

➤ L'Edoxaban

L'Edoxaban est une nouvelle molécule engagée dans un essai de phase III dans la FA (étude ENGAGE AF-TIMI 48) [97]. L'Edoxaban possède une biodisponibilité de 60 % environ. Aucun antidote n'est disponible à ce jour.

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était un essai contrôlé randomisé en double insu de non-infériorité contre Warfarine. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. L'âge médian des sujets inclus était de 72 ans (21 105). L'Edoxaban à la dose de 30 mg/j était non inférieur à la Warfarine la limite du seuil de signification statistique, et supérieur à la Warfarine à la dose de 60 mg/j sur le critère de jugement principal. Quelle que soit la dose, une diminution significative de la mortalité, du risque d'hémorragie majeure et du risque d'hémorragies intracrâniennes était observée dans le groupe Edoxaban par rapport à la Warfarine. Le risque d'hémorragie digestive était diminué dans le groupe Edoxaban 30 mg/j mais était augmenté significativement à la dose de 60 mg/j, comparativement à la Warfarine [97].



CONCLUSION

*L*es AVK sont pour l'instant les traitements antithrombotiques de longue durée de référence.

*L*e prescripteur ne doit jamais oublier que les complications des AVK sont fréquentes et potentiellement dangereuses, un accident banal peut avoir des conséquences tragiques.

*L*e respect des indications par les praticiens, la connaissance des principaux facteurs de risque de saignement, ainsi que l'éducation du patient (carnet de surveillance) permettent une optimisation du rapport bénéfice /risque.

*U*ne 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.

*E*nfin, 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.

ANNEXE

Fiche d'exploitation de l'évaluation des patients sous AVK

I. Identité :

Nom et prénom :, Age :ans, Sexe : M ☐ F ☐

Numéro du dossier :, Tél :

II. Antécédents :

-Diabète : Oui ☐ Non ☐ Ancienneté :, Complication :

-HTA: Oui ☐ Non ☐ -Dyslipidémie : Oui ☐ Non ☐ - Surcharge pondérale : Oui ☐ Non ☐

-Sédentarité : Oui ☐ Non ☐ -Tabagisme : Oui ☐ Non ☐ PA :

-Hérédité coronaire : Oui ☐ Non ☐ Autres :

III. Indication de l'anticoagulation :

-ACFA ☐ - Valvulopathie ☐ Type : -Remplacement valvulaire ☐ Type :

-Cardiopathie ischémique ☐ - Cardiomyopathie dilatée ☐ - CMH ☐ -MTEV ☐

IV. Ancienneté du traitement :

V. Traitements associés :

VI. Complication hémorragique :

Oui ☐ Non ☐ Type :

VII. Complication thromboembolique :

Oui ☐ Non ☐ Type :

VIII. Examen physique :

-TA=..... -BDC : - Signes d'insuffisance cardiaque: Oui ☐ Non ☐

-Souffle : Oui ☐ Non ☐ Type : - Examen vasculaire :

IX. ECG :

RRS ☐ ACFA ☐ BB ☐ Troubles de repolarisation ☐ Autres ☐

X. **ETT :**.....

XI. **Bilan biologique :**

INR: dans les marges ☐ surdosage ☐ sous-dosage ☐ Intervalle entre les mesures :.....

NFS: Hb:..... plq:..... Bilan rénal: créat :..... DFG: Bilan hépatique:

XII. **Causes du non équilibre de l'INR :**

-Interactions médicamenteuses : Oui ☐ Non ☐ Type :.....

-Interactions alimentaires: Oui ☐ Non ☐ Type :.....

-Mauvaise observance du traitement: Oui ☐ Non ☐

XIII. **Causes de l'accident avec INR équilibré :**

-Lésion organique: Oui ☐ Non ☐ Type :.....

-Score HAS-BLED>3 ☐

RESUMES

Résumé

Les accidents hémorragiques constituent la complication la plus fréquente et la plus redoutable des AVK.

Ce travail est une étude cas témoin, portant sur 200 patients sous AVK suivis en consultation de cardiologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, étalée sur une période allant de Décembre 2013 à Novembre 2014. Le but de ce travail est de déterminer l'épidémiologie des accidents hémorragiques aux AVK, ainsi que de ressortir les caractéristiques des patients qui ont présenté cette complication grave.

Parmi les 200 patients, 30 (15%) ont présenté un accident hémorragique. L'âge moyen de ces patients est de 57.6 ans avec un sexe ratio de 1,14. La majorité des cas ont présenté au moins un facteur de risque de saignement (l'âge > 60 ans : 46.6%, le surdosage biologique de l'INR : 87%, les interactions médicamenteuses : 43%, l'HTA : 28%, les pathologies cardiaques graves : 14%, les accidents vasculaires cérébraux : 20%, l'insuffisance rénale : 17%, score HAS-BLED ≥ 3 : 23.33%). Les valvulopathies et les remplacements valvulaires étaient les deux indications les plus répandues (42%), suivies par l'ACFA sur cœur sain (31%). La durée moyenne du traitement était de 4,5 ans. 46,5% des hémorragies étaient graves selon la classification de Levine. Le tube digestif était le site préférentiel des hémorragies avec un taux de 23%. La mauvaise observance du traitement était la principale cause des saignements, retrouvée chez 39% des cas.

Notre travail a pu définir quelques facteurs de risque prédictifs de saignement à prendre en considération au cours du suivi des patients sous AVK. La prévention reste le moyen capital pour limiter la survenue des complications

Abstract

Hemorrhagic stroke is the most common and the most dreadful complication of the vitamin K antagonists.

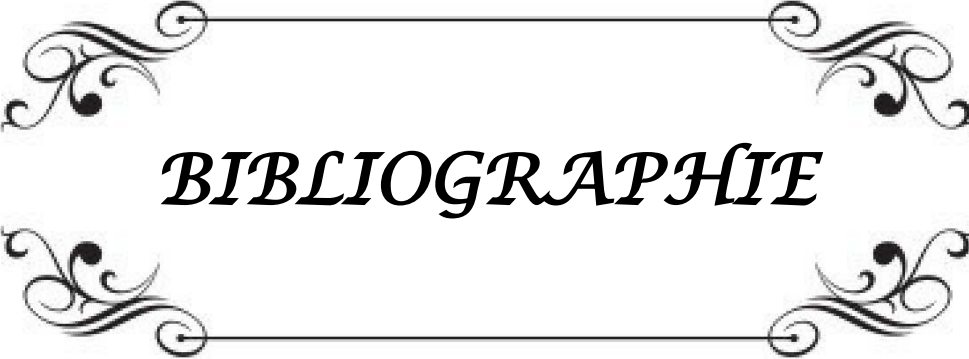
This work is a case control study, involving 200 patients under VKA followed in cardiology consultation of the military hospital of Marrakech, spread over one year, from December 2013 to November 2014. The purpose of this work is to determine the epidemiology of bleeding with VKA, as well as highlight the characteristics of patients who have this serious complication.

Among the 200 patients, 30 (15%) had a hemorrhagic stroke. The average age of these patients was 57.6 years with a sex ratio of 1, 14. The majority of cases had at least a bleeding risk factors (age > 60 years : 46.6 %, the biological overdose of INR 87% , drug interactions : 43% , hypertension 28%, serious heart disease: 14% , stroke : 20% , renal failure:17% , HAS- BLED score $\geq$ 3 : 23.33%). Valvular heart disease and valve replacement were the most common indications (42%), followed by atrial fibrillation (31%). The mean duration of treatment was 4.5 years. 46.5% were severe bleeding as classified by Levine. The gastro-intestinal tract represented the most frequent site of bleeding (23%). Poor adherence was the main cause of bleeding, found in 39% of cases.

Our work could define some predictive risk factors of bleeding to be considered during monitoring of patients on VKA. Prevention remains the average capital to limit occurred of the complications.

ملخص

تعتبر حوادث النزيف تحت تأثير مضادات الفيتامين ك من أكثر المضاعفات شيوعاً و أخطرهما. هذا العمل هو عبارة عن دراسة الحالات و الشواهد، أجريت على مدى سنة، أدرج فيها 200 مريض متابع في مركز الاستشارات الطبية لأمراض القلب بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. الغرض من هذه الدراسة هو تحديد وبائيات حوادث النزيف الناتجة عن مضادات الفيتامين ك، إضافة إلى تسليط الضوء على خصائص المرضى الذين تعرضوا لهذه المضاعفات الخطيرة. تعرض 30 مريضاً للنزيف، أي ما يعادل 15% من مجمل المرضى الذين انطوت عليهم الدراسة. متوسط عمر المرضى هو 57.6 سنة مع نسبة الجنس تقدر ب 1.14. كان لدى جل الحالات على الأقل عامل خطر للنزيف (العمر < 60 سنة: 46.6% و الجرعة الزائدة للـ INR : 87% و تفاعلات الأدوية: 43% و ارتفاع ضغط الدم 28% و أمراض القلب 14% و السكتة الدماغية 20% و الفشل الكلوي 17% و مؤشر HAS-BLED: 33.23%). كانت أمراض صمامات القلب السبب الرئيسي وراء أخذ مضادات الفيتامين ك (42%) يليها الرجفان الأذيني (31%). كان متوسط مدة العلاج 4.5 سنوات. صنف 46.5% من الحوادث النزيفية خطيرة حسب تصنيف Levine. مثل الجهاز الهضمي المصدر الرئيسي للنزيف، حيث قدر ب 23%. ضعف الالتزام بالعلاج كان السبب الرئيسي وراء الحوادث النزيفية، حيث وجد لدى 39% من الحالات تمكنت دراستنا من تحديد عوامل الخطر التنبؤية التي يجب أخذها بعين الاعتبار خلال تتبع المرضى المتعاطين لمضادات الفيتامين ك. و تبقى الوقاية الوسيلة الفضلى للحد من خطر حدوث هذه المضاعفات.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Pirmohamed M, James S, Meakin 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.
2. **Hirsh J, Raschke R.**
Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
Chest J 2004; 126:188S–203S.
3. **Sie P.**
Prise en charge des surdosages en anti vitamines K, A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français.
Urgence Pratique 2002; 54:3–5.
4. **Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L.**
Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action.
Arch Intern Med 2007; 167:1414–9.
5. **Tremey B.**
Prise en charge des hémorragies sous antivitamine K en 2008: Enfin des recommandations.
JEUR 2009; 22: S5–S10.
6. **Suzuki M, et al.**
Improvement of HAS-BLED bleeding scores predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy.
J Cardiol 2014; 876:421–510.

7. Livio F, Biollaz J, Burnier M.

Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments.

Rev Med Suisse 2008;4: 2596-600.

8. Bezeaud A. et Guillin MC.

Physiologie de la coagulation.

EMC. Hématologie 2001; A-20 : 13-019.

9. K. Lacut, A. Delluc, D. Mottier.

Traité de médecine vasculaire

Chapitre 39 – Pharmacologie et Thérapeutique Vasculaire 2011. p : 687-843.

10. M. Moulin, A. Coquerel.

Pharmacologie.

Masson 2ème édition pg539.

11. Lévesque H.

L'histoire des anticoagulants.

Rev Med Interne 2004; 25: S315-S317.

12. Sandor S. Shapiro.

Treating Thrombosis in the 21st Century.

N Engl J Med 2003; 349: 1762-4.

13. Elalamy I, Meyer-Michel S.

Anticoagulants oraux.

EMC Paris. Angéologie 2001; 19: 3550.

14. www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa4.php 20/03/2015
15. **Agno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G.**
Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis.
Chest J 2012; 141: 44-88.
16. **AFSSAPS.**
Médicaments antivitamine K : Conseils pratiques pour le personnel soignant.
17. **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G.**
Pharmacology and management of the vitamin K antagonists.
Chest J 2008; 133: 160-98.
18. **I. Elalamy.**
Anticoagulants oraux.
EMC 2001; 19: 3550.
19. **Simonnet V, Cambus JP, Léger P et Boneu B.**
Antivitamines K : utilisation pratique.
EMC. Hématologie 2003; D-50: 13-022.
20. **Boneu B.**
Anticoagulants : utilisation pratique.
EMC. Cardiologie 2000 ; A-10 : 911-13.
21. **JM Zini.**
Antagonistes de la vitamine K.
EMC. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 1998 ; 4 : 210-13.

22. ANSM.

Rapport thématique. Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance.
Juillet 2012.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application. Consulté le 20 mars 2015.

23. ANSM.

Antivitamines k.

www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK. Consulté le 10 mars 2015.

24. 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.

JAMA 2001; 285: 2370-5.

25. 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 J 2004;126: 287- 310.

26. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al.

Risks and benefits of oral anticoagulation compared with Clopidogrel Plus Aspirin in Patients with Atrial fibrillation according to stroke risk :the Atrial fibrillation Clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W).

Stroke 2008;39:1406-8.

27. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C.

Effets indésirables des médicaments : incidence et risque (EMIR).

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) 2008.

28. B. TREMEY.

Épidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K.

JEUR 2009 ; 22: S1-S4.

29. LANBJERY J.

Bleeding complications to oral anticoagulant therapy. Multivariate analysis of 1010 treatments years in 551 out patients.

J. Med 1991; 229: 351-2.

30. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'AngeloA, et al.

Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inceptioncohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy.

Lancet 1996; 348:423-8.

31. Aida Soufiani.

Complications hémorragiques des anticoagulants oraux.

Thèse Doctorat Médecine, Rabat; 2005.

32. Landefeld CS, Goldman L.

Major bleeding in outpatients treated with Warfarin: Incidence and predictions by factors known at the start of outpatient therapy.

Am J Med 1989;87:144-52.

33. White RH, Beyth RJ, Zhou H.

Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis.

Am J Med 1999;107:414-24.

34. A.H. Al Hajje, N.Calop, J-L. Bosson et al.

Quels facteurs associés à la survenue d'un événement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamines K?

Ann. pharm. Fr 2010; 68: 36-43.

35. D. Viennet A. Cannamela R. Gonthier.

Complications hémorragiques liées aux anti-vitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence : intérêt d'un index prédictif de saignement.

JEUR 2004 ; 17: 15-20.

36. T. Mathevon, A. Klisnick, M. Aurouet, J.M. Philippe, J. Schmidt.

Facteurs prédictifs de risque hémorragique sous AVK.

Rev Med Interne 2003; 24: 426S.

37. H. Levesque.

Risques hémorragiques des antivitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse.

J MAL VASCUL 2002 ; 27: 129-36.

38. V. Siguret, C. Esquirol, M. Debray, J. P. Andreux, E. Pautas.

Surdosage en antivitamines K dans une population de patients hospitalisés âgés de plus de 70 ans enquête prospective sur un an.

Presse Méd 2003; 32: 972-7.

39. **Matthew W, Reynolds, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Rhonda E, Cella C, Nalysnyk L.**
Warfarin anticoagulation and outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. A systematic review and metaanalysis.
Chest J 2004;126:1938-45.
40. **EL MAHRI, KARIM.**
Antivitamines k, entre le risque hémorragique et la surveillance biologique : revue de la littérature.
Thèse de doctorat de pharmacie, Rabat ; 2008, 35, 164.
41. **Abdelfattah BOUNNIT.**
Accidents aux AVK : Etude rétrospective à propos de 30 cas.
Thèse de doctorat de médecine, Marrakech ; 2011, 61,120.
42. **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: 91-9.
43. **Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al.**
Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department.
ESICM J 2009; 35: 1444-8.
44. **Debray M, Pautas E, Couturier P, et al.**
Anticoagulation orale en pratique gériatrique.
Rev Méd Interne 2003; 24 :107-17.

45. Levine MN, Hirsh J, CS Landefeld et G Raskob.

Les complications hémorragiques du traitement anticoagulant.

Poitrine 1992 ; 102 : 352-63.

46. Tremey B, Vigue B.

Prise en charge des accidents des anticoagulants.

Réanimation 2008 ; 17 : 363-9.

47. Charlotte RACHLINE.

Utilisation des dispositifs de mesure de l'INR capillaire par les professionnels de santé en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pour la gestion des traitements antivitamines K par le médecin généraliste : une étude de faisabilité.

Thèse de doctorat en médecine, Paris; 2012; 99.

48. 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.

49. Y. Benhamoua, V. Le Cam-Duchezb, J.M. Schneller, N. Cailleux , J.-C. Magnec, J.-C. Soubrane, J.-Y. Borg, H. Lévesque.

Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans.

Rev Med interne 2009; 30: 567-72.

50. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M, et al.

Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions.

JAMA Internal Med 2005;165: 1095-106.

51. Blas–Châtelain C, et al.

Les déterminants d'hémorragies graves des sujets ambulatoires âgés de 75 ans et plus sous antivitamine K.

JMV 2014; 450: 169–77.

52. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al.

Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study.

Haematologica 2006;91:1621–7.

53. M–D. Do, F.Ades, N.Sarraff et al.

Interaction médicamenteuse Antivitamines K/ antibiotiques en médecine de ville.

Médecine et maladie infectieuse 2011; 41 :235–41.

54. Société française de cardiologie (SFC).

Antivitamine K recommandations.

Paris ; septembre 1997.

55. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Antivitamine K–Fiche de transparence.

Paris ; janvier 2004.<http://afssaps.sante.fr>

56. Levine MN, Chair MS, Raskob G et al.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

Chest J 2001;119:108–21.

57. Horsti J, Uppa H , Vilpo JA.

Poor agreement among prothrombin time in international normalized ratio methods : comparison of seven commercial reagents.

Clin Chem 2005;51: 553–60.

58. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al.

Managing oral anticoagulant therapy.

Chest 2001;119: 22–38.

59. Gras–Champel V, Voyer A, Lematte C, Pakula P et al.

Evaluation à l'occasion de leur hospitalisation de la qualité de l'anticoagulation orale chez des patients traités par antivitamine K.

Thérapie 2005;60: 149–57.

60. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, et al.

Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation:a systematic review and metaanalysis.

Chest J 2004;126: 1938–45.

61. 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.

62. 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.

63. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E.

Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses.

Circulation 1994; 89: 635–41.

64. 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.

65. Jaffin B, Bliss CM, Lamont JT.

Significance of occult gastrointestinal bleeding during anticoagulation therapy.

Am J Med 1987; 83: 269–72.

66. Pengo V.

Oral anticoagulation treatment in very elderly patients with atrial fibrillation.

Comp Ther 2001; 27: 7–10.

67. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.

A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.

Chest J 2010; 138:1093–100.

68. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, et al.

Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the Management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.

69. 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.
70. Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E, Wasser TE, Pasquale MD.
Pre-injury warfarin does not impact outcome in trauma patients.
J Trauma 2001; 51:1147–51.
71. Andrew D Blann, David A Fitzmaurice, Gregory Y H Lip.
ABC of antithrombotic therapy. Anticoagulation in hospitals and general practice.
BMJ 2003; 326: 153–6.
72. Sunil Nadar MRCP, Nazneen Begum, Bhupinder Kaur, Sukhpreet Sandhu, Gregory Y H.
Patients' understanding of anticoagulant therapy in a multiethnic population.
J R Soc Med 2003; 96:175–9.
73. M. Makris, HG. Watson.
The management of coumarin-induced over-anticoagulation.
BJ of Haematology 2001; 114: 271–80.
74. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT et al.
The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy.
J Clin Epidemiol 1989; 42: 711–8.
75. Afssaps.
Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamin K.
Actualisation Avril 2009

76. Adrien ZAKINE.

Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans le cadre de la prise en charge des surdosages en AVK.

Thèse de doctorat en médecine, Paris ; 2012; 81.

77. Héritier C.

Comment réduire les risques des AVK ?

Rev du praticien Méd générale 2007; 21:42-5.

78. Kopp.

Spinal hematoma.

Semin Pain Med 2004; 2: 237-43.

79. Lacroix P, Portefaix O, Boucher M.

Conditions de survenue des accidents hémorragiques intracrâniens des AVK.

Arch Mal Coeur 1994; 87: 1715-9.

80. Bentolila S, Radenne S, Horellou MH, Conard J, Samama MM.

Complications hémorragiques des traitements antivitamine K.

J Mal Vasc 1995; 20: 95-101.

81. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants.

Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 1ère partie.

STV 1998; 10: 291-313.

82. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants.

Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 2ème partie.

STV 1998; 10: 360-73.

83. Leger P, Cambus JP, Bonen B, Boccolon H.

Les cliniques des anticoagulants.

STV 2003; 15: 288-90.

84. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI.

Comparaison of an anticoagulation clinic with usual medical care.

Arch Intern Med 1998; 158: 1641-7.

85. 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: 322-31.

86. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AGG, Gent M, Bandel T-J, Homering M, et al.

Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement.

J Bone Joint Surg Br 2009; 91: 636-44

87. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI.

Efficacy and safety of Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis.

Thromb Haemost 2009; 101:77-85.

88. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al.

2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation.

Eur Heart J 2012; 33: 2719-47.

89. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Fran-zosi MG, et al.

Efficacy and safety of Dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.

Lancet 2010; 376: 975–83.

90. Vogel T, et al.

L'anticoagulation dans la fibrillation atriale du sujet âgé: point de vue du gériatre avec un focus sur les anticoagulants oraux directs.

Rev Med Interne 2015; 36: 22–30.

91. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, GruelY, et al.

Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on peri-operative haemostasis (GIHP)—March 2013.

Arch Cardiovasc 2013;106: 382—93.

92. F. Moustafa, G. Milhaud, N. Dublanchet, A. Lebreton, F. Dutheil, J. Schmidt.

Étude rétrospective concernant 73 patients traités par un anticoagulant oral direct admis consécutivement dans un service d'urgence.

JMV 2015; 40:1–9.

93. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.

Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2009; 361:1139–51.

94. Uchino K, Hernandez AV.

Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of non inferiority randomized controlled trials.

Arch Intern Med 2012; 172: 397-402.

95. P Missmetti, S Laporte. Rivaroxaban.

Données pharmacocliniques.

AFAR 2008; 27:16-21.

96. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.

Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2011; 365: 981-92.

97. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.

Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.

N Engl J Med 2013; 369: 2093-104.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي اسْتِنْقَازِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

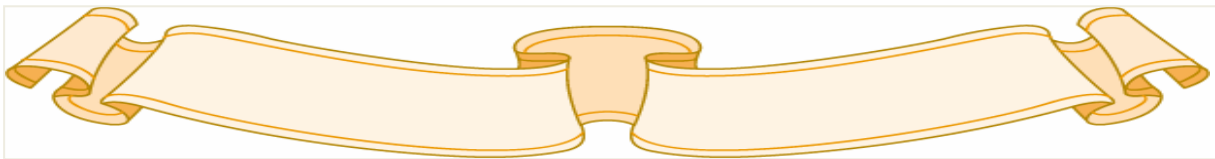
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 66

سنة 2015

حوادث النزيف تحت تأثير مضادات الفيتامين ك دراسة الحالات والشواهد: بصد 200 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/05/25

من طرف

الآنسة ليلى بورخيصي

المزودة في 14 ماي 1988 بزاكورة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مضاد فيتامين ك - حادث نزيفي - عامل خطر

اللجنة

الرئيس

م. الخطاوي

السيد

أستاذ في طب أمراض القلب

المشرف

ع. الخاطوري

السيد

أستاذ في طب أمراض القلب

الحكام

ع. عاشور

السيد

أستاذ في الجراحة العامة

س. الكريمي

السيدة

أستاذة مبرزة في طب أمراض القلب