

**ANNEE : 2014**

**THESE N°:107**

# **ACCIDENTS HEMORRAGIQUES**

## **AUX ANTIVITAMINES K**

### **THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. MOUNIA AZIZI**

Née le 17-06- 1988 à KHOURIBGA

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Accident hémorragique, AVK, Complication iatrogène, Urgence.

#### **MEMBRES DE JURY**

**Mr. A. BENCHEKROUN BELABBES**

Professeur de chirurgie viscérale

**PRESIDENT ET**

**RAPPORTEUR**

**Mr. A.BAITE**

Professeur de Réanimation

**Mr. T.AMEZYANE**

Professeur de Médecine Interne

**Mr. A.CHAIB**

Professeur de Cardiologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHEERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie



Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

#### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. MANSOURI Aziz\*  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie  
Urologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAI ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*

Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-ptisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. GOURINDA Hassan  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloibab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique



Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila

Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie

(mise en disposition)



Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL



Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale



## **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KADI Said \*  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Traumatologie orthopédique  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 Pr. BENSEFFAJ Nadia  
 Pr. BENSghir Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHErif EL KETTANI Mohamed Ali

Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-ENT2ROLOGIE  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
 Immunologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHANIMI Zineb  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS / PRs. HABILITES*

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le  
Service des Ressources Humaines*



*A ALLAH*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

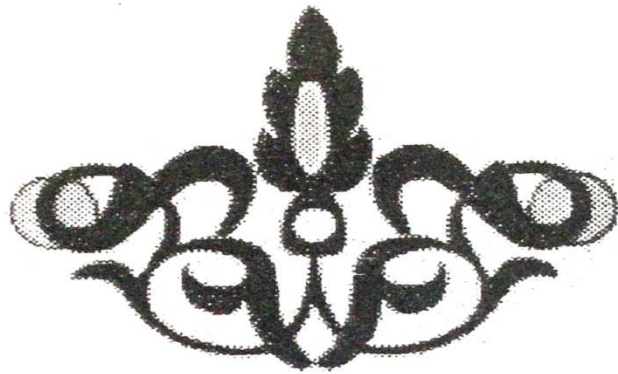
*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

A  
*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*  
*HASSAN II*

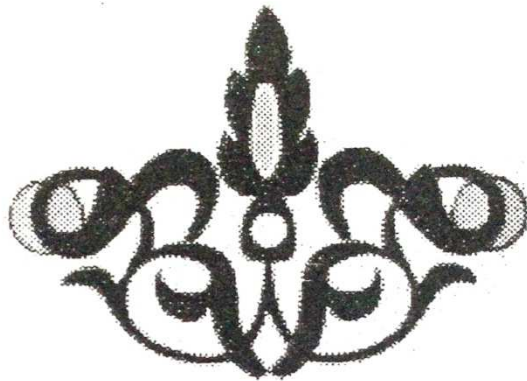


*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat Major Général*

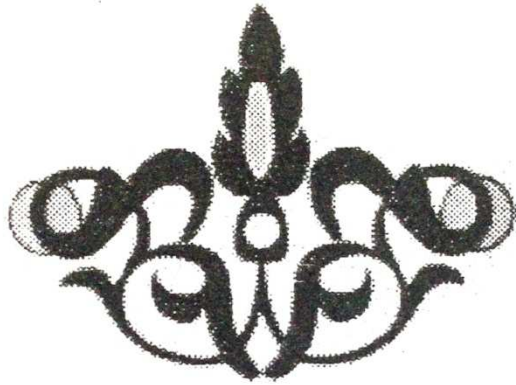
*Des Forces Armées Royales*

*Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume*

*A*

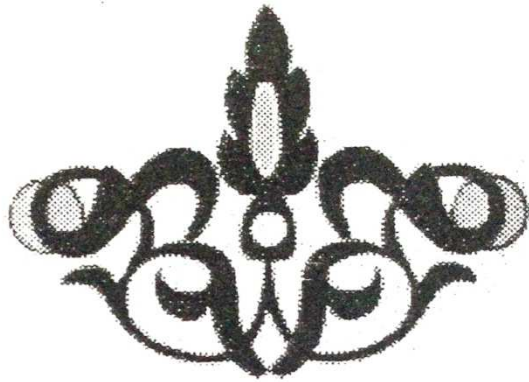
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*AHMED MOUDEN :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MBAREK DIMOU :*

*Professeur d'Anesthésie et Réanimation*

*Médecin-Chef de l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*ABDELKRIM MAHMOUDI :*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Médecin-Chef de L'Hopital*

*Militaire Moulay Ismaïl*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HASSANE ISMAILI :*

*Professeur de Traumatologie-Orthopédie*

*Médecin-Chef de l'Hopital Militaire*

*Avicenne*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*  
*ABDELHAMID HDA :*  
*Professeur de Cardiologie*  
*Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M*

*En témoignage de notre grand respect*  
*et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Lt-Colonel*

*ABDELAZIZ BOUSNANE :*

*Commandant le Groupement Formation et Instruction*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



*A cœur vaillant rien d'impossible  
A conscience tranquille tout est accessible*

*Quand il y a la soif d'apprendre  
Tout vient à point à qui sait attendre*

*Quand il y a le souci de réaliser un dessein  
Tout devient facile pour arriver à nos fins*

*Malgré les obstacles qui s'opposent  
En dépit des difficultés qui s'interposent*

*Les études sont avant tout  
Notre unique et seul atout*


*Ils représentent la lumière de notre existence  
L'étoile brillante de notre réjouissance*

*Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal  
Nous partons ivres d'un rêve héroïque et brutal*

*Espérant des lendemains épiques  
Un avenir glorieux et magique*

*Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis  
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri*

*Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,  
Nous prions dieu que cette soutenance  
Fera signe de persévérance  
Et que nous serions enchantés  
Par notre travail honoré*

*Je dédie cette thèse à ... *

*✿ A mon très cher Père Bennaceur Azizi ✿*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.*

*A celui qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands Hommes...*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.*

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont vous n'avez cessé de me combler.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes sentiments de gratitude et de reconnaissance pour les efforts déployés pour m'élever dignement et assurer mon éducation dans les meilleures conditions.*

*Que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.*

## *✿ A ma très chère Mère lalla Zahra ✿*

*Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*✿ A ma très chère sœur Leïla, son époux  
Tarik Et leur petite fille Hajar ✿*

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que  
je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé  
et de réussite.*

*✿ A ma très chère sœur Lamia et son époux  
Abdellah ✿*

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et la tendresse  
que je porte pour vous.*

*Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et  
de réussite.*

*✿ A mon très cher frère Si Mohammed ✿*

*Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examen par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.*

*Autant de phrases aussi expressives soient elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*✿ A mon très cher frère Younes ✿*

*Mes meilleurs souhaits de réussite et succès à mon tout petit frère yoyo dont les divertissements m'obligeaient parfois à suspendre le travail mais qui me permettaient de reprendre le souffle sans le vouloir.*

*Que Dieu t'assiste.*

## *A*

*La famille Aourarh particulièrement Roukia ; ma très chère amie et sœur, ma fidèle compagnante dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse, tu as partagé avec moi cette passion de Médecine avec toute la détermination dont un étudiant peut faire preuve.*

*Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

## *A*

*Mes très chères amies intimes : Faïd Soumia et Aachak Meryem  
Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie  
fidélité, aux solides liens qui ont arrosé notre cohésion.*

*Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour vous  
ni ce que votre présence constante à mes côtés représente.*

*A*

*Mes chers amis : Hicham Redouan et Nawfal lahlou*

*Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et l'énergie positive que vous m'avez inspirée...*

*A*

*Tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*

*Que ce travail soit un témoignage et une reconnaissance de vos nobles mœurs.*



*Remerciements*

***A NOTRE MAITRE RAPPORTEUR ET PRESIDENT DE  
THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR***

***A. BENCHEKROUN BELABBES***

***Professeur de Chirurgie viscérale et chef de service des  
urgences chirurgicales  
A l'Hôpital Avicenne de RABAT***



*Je suis très sensible à l'honneur que vous avez fait en acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

*Vous m'avez accueillie avec simplicité, bonté et gentillesse.*

*Vous serez, pour moi, l'exemple de droiture et de sérieux dans l'exercice de la profession.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines ont suscité en moi une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, chère Maître, l'assurance de mon estime et mon profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAITE*

*Professeur et chef de service de Réanimation médicale*  
*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de RABAT*



*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'avez en  
siégeant dans ce jury.*

*Que votre sérieux et votre rigueur de travail, ainsi que votre  
dévouement professionnel sans limites soient pour nous un exemple à  
suivre.*

*Veillez trouvez, cher Maître, le témoignage de mon grand estime  
et de ma sincère reconnaissance.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*  
*MONSIEUR LE PROFESSEUR T AMEZYANE*

*Professeur et chef de service de Médecine interne B*  
*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de RABAT*



*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.*

*Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR A CHAIB*

*Professeur de Cardiologie  
A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de RABAT*



*Je tiens à vous remercier de votre aide à l'élaboration de ce travail.*

*J'avais beaucoup apprécié votre gentillesse qui m'a émue au même titre que l'accueil amical que vous m'avez toujours réservé et ce malgré vos occupations et la plénitude de votre temps.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de ma gratitude et mes vifs remerciements.*



# PLAN



<b>RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA COAGULATION :</b>	<b>3</b>
<b>LES ANTIVITAMINES K</b>	<b>7</b>
I-HISTOIRE DES AVK :	8
II-PHARMACOLOGIE ET MODE D’ACTION :	10
III-CHOIX ET MANIEMENT DES AVK :	12
IV-PRINCIPALES INDICATIONS :	14
V-CONTRE INDICATIONS ET INTERACTIONS :	17
VI-ACCIDENTS DES TRAITEMENTS PAR LES ANTI VITAMINES K :	22
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>23</b>
I-MATERIEL :	24
II- METHODES :	26
<b>RESULATS</b>	<b>30</b>
I- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :	31
II-CARACTERISTIQUES DE L’EVENEMENT HEMORRAGIQUE :	39
<b>DISCUSSION</b>	<b>44</b>
I- INCIDENCE :	45
II- LES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES	46
III- CLASSIFICATION	49
IV- FACTEURS DE RISQUE PREDICTIFS DE SAIGNEMENT SOUS AVK :	51
1 -Score de Beyth & Landefeld	51
2-L’âge :	52
3-Co morbidité	53
4-Début et durée du traitement	54
5-Variation de l’INR	55
6 -Interactions médicamenteuses	56
7- Relation entre régime alimentaire et risque hémorragique	59
8- Indications	60

9 -Facteurs génétiques	60
10-Mortalité	61
V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	61
1 Moyens thérapeutiques	61
2. Recommandation de l'HAS	70
VI- PREVENTION DES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES SOUS AVK	78
1-Comment instaurer et adapter un traitement par AVK	78
2-Autres mesures préventives	80
3-Situations particulières	82
VII- NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX	92
CONCLUSION	95
RÉSUMÉ	97
BIBLIOGRAPHIE	101



# ABRÉVIATIONS



**ACCP** : The American College of Chest Physicians

**ACFA** : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

**AFSSAPS** : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AIT** : accident ischémique transitoire

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**ARAI** : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

**AT** : antithrombine

**ATCD** : antécédent

**AVK** : antivitamines k

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**AVCI** : accident vasculaire cérébral ischémique

**AVCH** : accident vasculaire cérébral hémorragique

**CAC** : clinique d'anticoagulant

**CCP** : concentrés de complexes prothrombiniques

**CG** : culot globulaire

**CIVD** : coagulation intra vasculaire disséminée

**EP** : embolie pulmonaire

**F** : femme

**H** : homme

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**Hb** : hémoglobine

**HBP** : hypertrophie bénigne de la prostate

**HBPM** : héparine de bas poids moléculaire

**HGIE** : hémorragie

**HNF** : héparine non fractionnée

**HTA** : hypertension artérielle

**HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire

**IDM** : infarctus de myocarde

**IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion

**IND** : indication

**INR** : International Normalized Ratio

**IPP** : inhibiteur de la pompe à protons

**IR** : insuffisance rénale

**IVL** : intraveineuse lente

**MAT** : microangiopathie thrombotique

**MTEV** : maladie thrombo-embolique veineuse

**NFS** : numération formule sanguine

**PAD** : pression artérielle diastolique

**PAS** : pression artérielle systolique

**PAM** : pression artérielle moyenne

**PFC** : plasma frais congelé

**PPSB** : Prothrombine Proconvertine Stuart facteur anti hémophilique B

**PTG** : prothèse totale du genou

**PTH** : prothèse totale de la hanche

**PTT** : purpura thrombotique thrombocytopénique

**RCP** : recommandations pour la pratique clinique

**RVM** : remplacement valvulaire mitral

**SHU** : syndrome hémolytique urémique

**TBK pulm** : tuberculose pulmonaire

**TCA** : temps de céphaline activée

**TDM** : tomodensitométrie

**TP** : Taux de Prothrombine

**TTT** : traitement

**TVP** : thrombose veineuse profonde

**VHA** :virus hépatite A

**VHC** : virus hépatite C

**VIH** : virus d'immunodéficience humaine

**VIT** : vitamine



# **INTRODUCTION**



Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux utilisés depuis plus d'un demi-siècle dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques.

Bien que leur efficacité soit largement reconnue, leur maniement en apparence facile reste encore délicat compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses, des variations interindividuelles liées au régime alimentaire et à la compliance plus ou moins effective du patient.

Chez un patient traité, la prise d'AVK expose à deux risques principaux :

- l'hémorragie liée à un surdosage ;
- la thrombose liée à un sous dosage.

Ceci souligne l'importance de la surveillance biologique et de l'équilibre de l'hypo coagulation induite par un tel traitement.

### **OBJECTIF DE L'ETUDE :**

-Décrire les caractéristiques des patients traités par AVK ayant présenté un événement hémorragique grave ;

-Etudier l'événement hémorragique ainsi que sa prise en charge diagnostique et thérapeutique.



**RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA  
COAGULATION :**



L'hémostase est le processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes déclenchés par une lésion vasculaire et destinés à limiter les pertes sanguines au niveau d'une brèche vasculaire. Dans un vaisseau intact, le sang reste fluide : ni les plaquettes ni les facteurs de coagulation ne sont activés par l'endothélium. Lorsqu'un traumatisme crée une brèche vasculaire, la continuité de la couche endothéliale est rompue et les structures sous-endothéliales sont exposées au contact du sang. Ce contact entraîne l'adhésion et l'activation des plaquettes au site de la lésion ainsi que l'activation de la coagulation conduisant à la formation de la fibrine : le thrombus fait de plaquettes agrégées et de fibrine comble la brèche vasculaire et arrête le saignement.

En effet le processus d'hémostase est déclenché avec les caractéristiques suivantes :

-il fait intervenir les plaquettes, le vaisseau et les protéines de la coagulation.

-C'est un phénomène localisé, rapide grâce à une amplification locale, et régulé de façon à ne pas obstruer tout le vaisseau.

Schématiquement, on distingue : hémostase primaire qui regroupe adhésion, activation et agrégation des plaquettes ainsi que la coagulation plasmatique qui englobe les réactions enzymatiques conduisant à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La distinction est en réalité difficile, car les deux phénomènes sont simultanés et interdépendants.

La coagulation est faite d'une série de réactions enzymatiques. Ces réactions sont caractérisées par la transformation de proenzymes en enzymes, par protéolyse limitée. Elles ont pour particularité de comporter des interactions

moléculaires, protéine-protéine et protéine-surface membranaire ce qui en découle une amplification du processus d'activation. [1,2]

Les réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation de fibrine sont régulées par des inhibiteurs physiologiques. L'équilibre qui existe entre les forces tendant à faire coaguler le sang et les mécanismes qui limitent la coagulation est fondamental car il détermine le maintien de la fluidité dans le système vasculaire.

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

Certaines protéines de la coagulation n'acquièrent leur activité fonctionnelle qu'en présence de la vitamine K. Ces protéines sont 4 facteurs de la coagulation : la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur anti hémophilique B (facteur IX), et le facteur de Stuart (facteur X). Ainsi que deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation : les protéines C et S. [3]

Nomenclature internationale	Synonymes	Lieu de synthèse	Concentration plasmatique mg/ml	Demi vie	Fonction
<b>I</b>	Fibrinogène	Hépatocyte, Mégacaryocyte	2000-6000	3-4 jours	Substrat
<b>II</b>	Prothrombine	Hépatocyte et ou cellule endothéliale	100-150	3-5 jours	Zymogène
<b>V</b>	Proaccélérine	Hépatocyte	5-10	12-36 heures	Cofacteur
<b>VII</b>	Proconvertine	Hépatocyte	0,35-0,60	4-6 heures	Zymogène
<b>VIII</b>	Facteur anti hémophilique A	?	?	10-16 heures	
<b>IX</b>	Facteur anti hémophilique B	Hépatocyte	3-5	1 jour	Zymogène
<b>X</b>	Facteur de Stuart	Hépatocyte	7-17	1-2 jours	Zymogène
<b>XI</b>	Thromboplastine	?	3-6	2-3 jours	Zymogène
<b>XII</b>	Facteur Hageman	?	30-40	2 jours	Zymogène
<b>XIII</b>	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte, mégacaryocyte	20-30	7 jours	Zymogène
<b>Prékallicreine</b>	Facteur Fletcher	?	25-40	?	Zymogène
<b>Kininogène de haut poids moléculaire</b>	Facteur Fitzgerald	?	70-90	?	Cofacteur

**Tableau 1 : facteurs de coagulation [3]**



## **LES ANTIVITAMINES K**



## **I-HISTOIRE DES AVK : [4]**

Dans les années vingt, les fermiers de l'Alberta (Canada) ont constaté qu'une étrange maladie atteignait leur bétail. Certaines vaches ou génisses avaient un comportement anormal : elles devenaient apathiques, un peu figées, en même temps que se développaient des tuméfactions sous cutanées, principalement au niveau des hanches, des mamelons et du cou. Les muqueuses étaient pales. On constatait le plus souvent des saignements au niveau des narines, mais aussi dans les selles, les urines et le lait. Le décès survenait alors. La maladie pouvait être transmise au veau, responsable de mort in utéro, d'avortement ou de veaux morts nés.

Fait troublant, la maladie était parfois totalement asymptomatique, se révélant alors par un saignement incoercible lors de la castration, ou bien causant la mort d'un ou plusieurs animaux, sans signe clinique précurseur.

Schofield, un vétérinaire de l'Alberta montra en 1921 qu'il s'agissait d'une maladie hémorragique du bétail, les tuméfactions sous cutanées étaient des hématomes et les décès d'animaux asymptomatiques étaient dus à des hémorragies internes. Il établit que cette maladie était liée à la consommation de fourrage avarié à base de trèfle et de mélilot, d'où son nom de sweet clover disease. L'éviction du fourrage ou la transfusion de sang frais provenant du bétail sain étaient les seuls moyens de juguler les manifestations hémorragiques. Quand le bétail était alimenté avec ce type de foin avarié, des manifestations hémorragiques survenaient vers le 15<sup>ème</sup> jour, aboutissant au décès de l'animal en 30 à 50 jours.

Le mélilot avait été introduit en Amérique du nord au début du siècle car il avait la vertu de pousser sur des sols appauvris. Il pouvait donc remplacer les

herbages traditionnels qui ne permettaient pas de répondre aux nouveaux besoins d'intensification de production dans l'élevage.

Le plus dangereux pour le bétail était en fait le mélilot moisi, reconnaissable à son odeur, identique à celle d'un composé extrait à partir de la fève tonka, produite par un arbre de la famille des légumineuses papilionacées appelé « coumarou » ou « coumarouna » par les brésiliens, devenu par les naturalistes *coumarouna odorata*, d'où le nom de « coumarine » donné au produit extrait de la fève tonka ; la coumarine est normalement présente dans le mélilot (l'acide coumarinique s'appelle aussi acide mélilotique) mais elle est peu toxique. En revanche, dans les moisissures du mélilot est synthétisé un produit toxique, la dicoumarine ou 4-hydroxy-coumarine, isolée en 1939 par Karl Link de l'université de Wisconsin.

L'idée d'utiliser le dicoumarol en thérapeutique se heurtait à l'absorption orale très irrégulière du produit. C'est lors d'un séjour en sanatorium en 1945 que Karl Link se passionna pour l'histoire de la lutte contre les rats et décida de faire du dicoumarol le raticide idéal. En effet l'effet différé du composé contournait la prudence des rats, qui ont pour habitude de faire ingérer par un de leurs une nourriture suspecte ou nouvelle, afin de voir si celle-ci est toxique.

En 1948, Karl Link synthétise un dérivé qu'il juge utilisable et le baptise « warfarine », mot hybride formé à partir de « Wisconsin Alumni Research Foundation » (qui subventionnait sa recherche) et du suffixe de coumarin. Ce dérivé fut lancé uniquement comme raticide. Les Français lui donnèrent le nom de mort-aux-rats. En 1951, une recrue de la marine américaine tenta sans succès de se suicider avec de la warfarine. Son rétablissement rapide incita les cliniciens à envisager son application à l'homme du fait de ses propriétés anticoagulantes. En 1953, la warfarine est testée chez des volontaires humains,

permettant sa commercialisation en 1954. La même année, le président Eisenhower bénéficia de cette thérapeutique au décours de son infarctus du myocarde. Elle deviendra la première molécule d'une grande classe thérapeutique, les AVK, héritière de la mort-aux-rats.

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

## **II-PHARMACOLOGIE ET MODE D'ACTION :**

Les AVK sont des composés organiques de faible poids moléculaire. Il en existe deux classes :

◆Les dérivés de la 4-hydroxy-coumarine : acénocoumarol (Sintrom), tiocloamarol (Apegmone), warfarine (coumadine), phenprocoumone (Marcoumar).

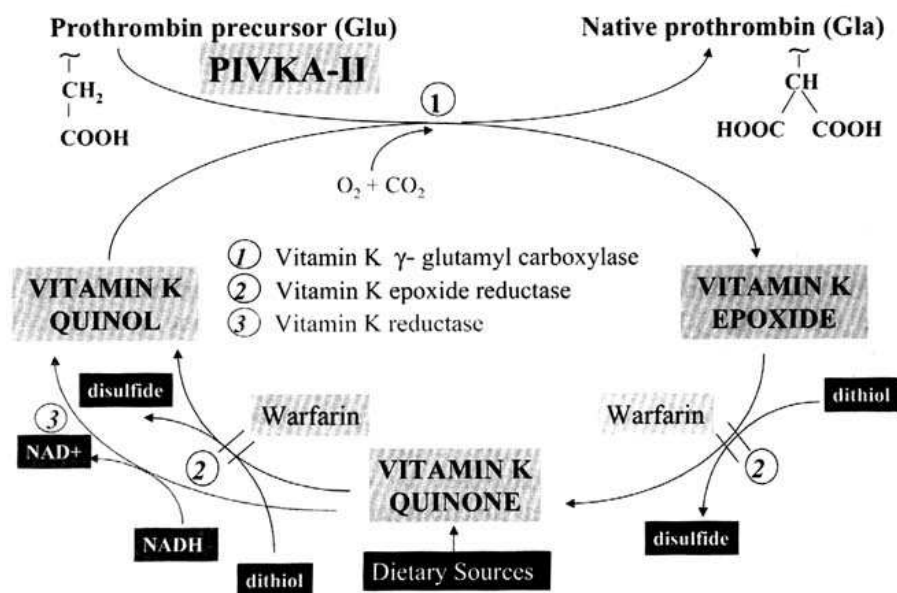
◆Les dérivés de l'indane-1,3-dione : phénidione (Pindione), fluindione (Previscan).

Ce sont des substances liposolubles. Leur absorption digestive est donc rapide et complète. La liaison aux protéines plasmatiques est assurée pour 90 à 99% par l'albumine. Cette liaison est donc de forte affinité et restrictive. L'élimination, sous forme de métabolites généralement inactifs, est principalement urinaire. [5]

Les AVK bloquent le cycle de la vitamine K. En effet celle-ci permet la carboxylation de l'acide glutamique en acide gammacarboxyglutamique (fig 1). Cette transformation est indispensable à la formation de ponts calciques

nécessaire à la fixation des facteurs vitamino-K dépendants aux phospholipides membranaires plaquettaires. Cette fixation permet la constitution de complexes enzymatiques indispensable à la génération de thrombine et à sa régulation. [6]

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite, alors que la vitamine K naturelle d'origine alimentaire est oxydée. Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes impliquées dans ce mécanisme. [8,9]



**Figure 1 : cycle de la vitamine k [9']**

En effet, en l'absence de vitamine K, les protéines synthétisées sont hypovoire acarboxylées : ce sont les protéines induced by vitamin K antagonists or absence (PIVKA). Les AVK empêchent ainsi la carboxylation hépatique des

facteurs vitamino- k dépendants : la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur Stuart (facteur X), le facteur anti hémophilique B(IX), les protéines C et S, l'ostéocalcine et la protéine Z, dont le rôle est encore inconnu. Chaque antagoniste de la vitamine K peut être classé en fonction de sa durée d'action.

L'effet biologique est fonction de l'abaissement du taux de ces protéines plasmatiques sous leur forme fonctionnelle en rapport avec leurs demi-vies respectives. Au début d'un traitement par AVK, la diminution précoce et rapide de la protéine C (dont la demi-vie n'est que de 6 heures) peut induire un état d'hypercoagulabilité transitoire, justifiant l'association initiale à un traitement héparinique. L'état d'équilibre est généralement atteint en 4 à 5 jours.

### **III-CHOIX ET MANIEMENT DES AVK :**

Les AVK sont classés en fonction de leur structure chimique. Il est également classique de les distinguer selon leur demi vie plasmatique : courte, intermédiaire, longue, voire très longue (tableau I). Le Previscan a une durée d'action un peu plus longue que celle du Sintrom, mais inférieure à celle de la Coumadine.

Le problème du choix de l'AVK est fréquemment soulevé. L'option d'un produit à durée d'action longue ou intermédiaire permettrait une hypocoagulabilité plus stable, mais avec une modification favorable ou défavorable du risque hémorragique selon les auteurs.

Toutefois, il paraît préférable d'utiliser des produits à longue demi vie en cas d'instabilité de l'hypo coagulation. [7]

	AVK	Liaison protéique	Demi-vie Plasmatique (par heures)	Durée d'action (par heures)
Dérivés de l'indanédione	Fluindione (Préviscan comprimés blanc crème à 20 mg)	95%	30	48
Dérivés coumariniques	△ Acénocoumarol (Sintrom comprimés roses à 4 mg) (Mini-Sintrom Comprimés blancs à 1 mg)	97%	8-9	36-48
	△ Tiocloमारol (Apegmone, comprimés blancs à 4 mg)	95%	24	48-96
	△ Warfarine (Coumadine, comprimés roses à 2 mg ou blancs à 10 mg)	97%	35-45	96-120
	△ Phenprocoumone (Marcoumar, comprimés à 3 mg)	97%	160	170-240

**Tableau 2 : propriétés pharmacologiques des AVK[7]**

#### **IV-PRINCIPALES INDICATIONS : [10]**

##### **➤ Pathologie veineuse :**

##### ***-Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires :***

Les AVK ont un délai d'action trop long pour être utilisés dans la phase initiale de la maladie thromboembolique veineuse. Ils sont alors prescrits en relais de l'héparinothérapie moins de 5 jours après le début de celle-ci. Un objectif d'hypocoagulabilité modérée ( $2 < \text{INR} < 3$ ) permet d'obtenir un traitement efficace avec un risque hémorragique réduit. La durée optimale du traitement n'a pu être définie précisément malgré plusieurs études. Cependant, la recommandation habituelle est de 3 à 6 mois selon les auteurs après le 1<sup>er</sup> épisode de la thrombose veineuse profonde. La durée devrait être plus longue dans les formes médicales que dans les thromboses veineuses post opératoires. En cas de thrombose veineuse idiopathique, un traitement au plus long cours est préconisé (6 mois à 2 ans).

##### ***-Prévention secondaire de la maladie thromboembolique récidivante :***

Le caractère récidivant d'une maladie thromboembolique justifie une prophylaxie secondaire. Après une première récurrence, le traitement est généralement maintenu pendant 1 an. Il peut être définitif s'il persiste des facteurs de risque de récurrence (cancer). Par ailleurs, les patients porteurs d'un déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine AT, protéine C, protéine S, facteur V Leiden homozygote) relèvent théoriquement d'un traitement anticoagulant au long cours. Cependant, cette attitude doit être modulée en fonction de la sévérité du risque thromboembolique, le déficit en

protéine C semblant moins sévère que celui en AT. Le facteur V Leiden avec une mutation à l'état hétérozygote est la thrombophilie héréditaire la plus fréquente. Isolée, elle correspond à un risque thrombotique faible et un traitement prophylactique au long cours systématique ne paraît pas justifié.

***-Prophylaxie primaire des accidents thrombotiques veineux post opératoires :***

Les AVK, longtemps abandonnés dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux post opératoires au profit des héparines sont toutefois efficaces dans certaines situations thrombogènes comme la chirurgie orthopédique (hanche et genou). Dans le cadre de la chirurgie thoracoabdominale et pelvienne, les AVK sont réservés aux contre indications des héparines.

***-Utilisation des AVK dans le syndrome primaire ou secondaire des anti phospholipides :***

Elle est recommandée dans les formes cliniques associées à des accidents thrombotiques veineux et ou artériels. Le niveau d'hypo coagulation n'est pas encore bien établi ( $2 < \text{INR} < 3$  ou  $3 < \text{INR} < 4$ ).

➤ **pathologie artérielle :**

***-Maladie coronaire :***

**\*Infarctus du myocarde :**

Passé les premiers jours de l'infarctus du myocarde, le relais de l'héparinothérapie par les AVK est particulièrement indiqué dans les circonstances suivantes : embolie systémique ou persistance d'un risque d'embolie ( fibrillation auriculaire, dyskinésie ou akinésie ventriculaire gauche

étendue, thrombose intracardiaque ou thrombus intra coronaire ).Le traitement à long terme par les AVK reste controversé, bien que plusieurs études aient montré la réduction du risque de récurrence, de décès et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC).

A l'heure actuelle, trois attitudes peuvent être envisagées : poursuite de l'aspirine seule (75 mg), AVK seuls ( $2 < \text{INR} < 3$ ), et enfin association des deux thérapeutiques avec une posologie d'AVK plus modérée ( $\text{INR} = 1,5$ ) et 100 à 160 mg jour d'aspirine. Cette association majore le risque hémorragique et reste réservée à des cas très particuliers à risque thromboembolique potentiel très élevé ou aux échecs de la monothérapie bien adaptée.

**\*Angor :**

Le relais par les AVK semble logique dans l'angor instable chez les sujets à haut risque de thrombose. En revanche, il n'y a pas d'arguments déterminant à poursuivre un tel traitement dans l'angor stable après pontage ou angioplastie coronaire.

La règle est alors la prescription d'antiagrégants plaquettaires.

**-Valvulopathies :**

Le traitement au long cours par les AVK est formellement recommandé en cas de valvulopathie mitrale rhumatismale à risque d'accident thromboembolique systémique particulièrement élevé (20%) et surtout dans certaines situations aggravantes : antécédents d'embolie systémique et ou thrombus auriculaire gauche, fibrillation auriculaire chronique ou paroxystique, dilatation importante de l'oreillette gauche (diamètre  $> 55$  mm ).

**-Prothèses valvulaires :**

Les complications thromboemboliques des prothèses valvulaires cardiaques restent importantes malgré l'amélioration de ces dernières. L'utilisation d'un traitement AVK à posologies plus fortes ( $2,5 < \text{INR} < 3,5$  voire  $3,5 < \text{INR} < 4,5$ ) tient compte de la localisation de la valve et de sa thrombogénicité. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de prothèses mécaniques en position mitrale à risque plus élevé que les prothèses aortiques et en cas de fibrillation auriculaire ou d'antécédents emboliques.

La société Européenne de Cardiologie recommande ainsi un INR compris entre 3 et 4,5 pour les valves de première génération, entre 3 et 3,5 pour les valves de seconde génération en position mitrale et entre 2,5 et 3 en position aortique.

<b>Indication des AVK</b>	<b>INR souhaité</b>
<b>Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique)</b>	2-3
<b>Traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires</b>	2-3
<b>Prévention des embolies systémiques en cas de :</b> <b>-prothèse valvulaire tissulaire</b> <b>-fibrillation auriculaire</b> <b>-infarctus du myocarde</b> <b>-cardiopathie valvulaire</b>	2-3
<b>Prothèse valvulaire mécanique (INR variable en fonction de la localisation de la valve et de la thrombogénicité de la prothèse)</b>	2,5-4
<b>Embolie systémique récidivante</b>	3-4,5

**Tableau 3 : indication des AVK [10]**

## **V-CONTRE INDICATIONS ET INTERACTIONS : [10]**

Le traitement par les AVK est utilisé dans le cadre de pathologies graves. Cependant il peut entraîner des accidents iatrogènes majeurs. Il est donc impératif, avant l'instauration d'un traitement, de vérifier l'absence de contre indication. Celles-ci sont de deux types :

### **➤ Les contre indications absolues, parmi lesquelles :**

- Allergie connu au médicament ;
- Hypertension artérielle sévère non stabilisée (PAS>173 mmhg et ou PAD>110mmhg)
- Insuffisance rénale grave (Clairance de la créatinine<20 ml min) ;
- Chirurgie intracrânienne ou traumatisme crânien récent ;
- AVC récent ;
- Ulcère gastroduodéal en évolution ;
- Cirrhose hépatique décompensée ;
- Premier et troisième trimestre de grossesse ;
- En cas d'intolérance au gluten, Préviscan, Pindione et Apegmone sont contre-indiqués car ils contiennent de l'amidon du blé ;

### **➤ Les contre-indications relatives :**

- Intervention chirurgicale récente ;
- sujets âgés (hypocoagulabilité modérée et surveillance fréquente recommandées) ;
- Insuffisance rénale et hépatique modérées.

L'inaptitude du patient à assurer le suivi clinique et biologique de son traitement peut constituer une contre-indication majeure.

Seule, une véritable éducation doit lui permettre de prendre son traitement régulièrement et de pratiquer les contrôles biologiques nécessaires. Le patient doit être capable de dépister les signes cliniques de surdosage. Enfin, il doit être averti des éventuelles interférences médicamenteuses (tableau 4) et de l'influence de certains aliments particulièrement riches en vitamine K ( tableau 5).

Les AVK franchissent la barrière placentaire et peuvent entraîner un effet tératogène au premier trimestre de la grossesse. Lorsqu'ils sont administrés entre la sixième et la douzième semaine de grossesse, le risque de malformation est maximal : hypoplasie nasale, asplénie, microcéphalie, atrophie optique. Le risque hémorragique persiste pour la mère et le fœtus durant toute la grossesse.

En revanche, ils se retrouvent en concentration très faible dans le lait maternel et peuvent être utilisés en cas d'allaitement. Aucune altération de l'hémostase n'est objectivée chez le nourrisson ainsi allaité et l'administration hebdomadaire de 1mg de vitamine K, préconisée comme alternative préventive dans certains pays.

<b>Potentialisateurs</b>		<b>Inhibiteurs</b>	<b>Sans effet</b>
<b>Tétracycline</b>	Ticlopidine,clopidogrel	Cholestyramine	Kétorolac
<b>Pénicilline</b>	Chlorpromazine	Barbituriques	Métoprolol
<b>Céphalosporines</b>	Allopurinol	Antiépileptiques	Ranitidine
<b>Néomycine</b>	Amiodarone	Rifampicine	Ibuprofène
<b>Erythromycine</b>	Clofibrate	Griséofulvine	Kétoconazole
<b>Chloramphénicol</b>	Sulfamides	Œstrogènes	Diltiazem
<b>Métronidazol</b>	hypoglycémiant	Vitamine K	Vancomycine
<b>Imidazolés</b>	Sulfamides diurétiques		
<b>Sulfamides</b>	Cimétidine		
<b>Antibactériens</b>	Hormones thyroïdiennes		
<b>Acide tiénilique</b>	Anabolisants stéroïdiens		
<b>AINS</b>	Sulfinpyrazone		
<b>Aspirine</b>	Isoniazide		
<b>Propranolol</b>	Mconazole		
<b>Tamoxifène</b>	Quinidine		

**Tableau 4 : interactions médicamenteuses avec les AVK[10]**

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

**Tableau 5 : Teneur des aliments en vitamine K (d'après Sorano et al)[10]**

## **VI-ACCIDENTS DES TRAITEMENTS PAR LES ANTI VITAMINES**

### **K :[10]**

- Hémorragies :

Elles constituent la principale complication iatrogène des AVK.

- Nécrose cutanée :

Elle survient chez moins 0,01% des patients entre le troisième et le septième jour de traitement. Ces lésions sont dues à un état d'hypercoagulabilité provoquée par la diminution plus rapide des taux de protéines C et S, les autres facteurs vitamine K dépendants à demi-vie plus longue étant moins abaissés. Cet accident est donc à redouter en cas de déficit homozygote de ces inhibiteurs physiologiques de coagulation.

- éruption cutanée, leucopénie, agranulocytose, hépatite cytolitique, Insuffisance rénale, se voient surtout avec la phénylindanédione et la fluindione.
- De rares cas de troubles digestifs (nausées, vomissements) ont été décrits avec les dérivés coumariniques.



## **MATERIEL ET METHODES**



## **I-MATERIEL :**

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service des urgences de l'hôpital IBN SINA de Rabat, sur une période de 8 mois s'étalant du 1<sup>er</sup> septembre 2013 au 31 avril 2014 et qui a concerné 20 cas.

L'étude est basée sur l'établissement de dossiers des patients au moment de leur admission au service des urgences du CHU IBN SINA de Rabat pour accident aux AVK.

Les données suivantes ont été recueillies sous forme de fiche d'exploitation :

-Caractéristiques des patients : sexe, âge, antécédents et traitements habituels.

-Caractéristiques du traitement par AVK : nom commercial, posologie journalière, date de début du traitement, indication

-Caractéristiques de l'événement hémorragique grave : type d'événement, date de survenue, valeur de l'INR, NFS, TP.

-Mode de prise en charge de l'événement hémorragique grave : administration de la vitamine K, PFC, transfusion de culots globulaires

-Devenir des patients : évolution favorable, complications, décès.

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

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

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

**La fiche d'exploitation utilisée dans cette étude :**

**Nom :** .....

**Age :** .....

**Sexe :** .....

**ATCD :** .....

- |                          |                        |
|--------------------------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Hémorragie digestive   |
| <input type="checkbox"/> | AVC                    |
| <input type="checkbox"/> | IDM                    |
| <input type="checkbox"/> | Insuffisance hépatique |
| <input type="checkbox"/> | Insuffisance rénale    |
| <input type="checkbox"/> | Anémie                 |
| <input type="checkbox"/> | HTA                    |
| <input type="checkbox"/> | Diabète                |

**Indication du traitement par AVK :** .....

**Posologie du traitement :** .....

**Ancienneté du traitement :** .....

**Traitements associés au moment de l'accident :** .....

**Motif d'admission aux urgences :** .....

**Manifestation hémorragique :** .....

**Paramètres biologiques à l'admission :** .....

INR .....

TP .....

Hémoglobine .....

**Prise en charge thérapeutique :** .....

Vit K .....

PFC .....

Transfusion de CG .....

Geste endoscopique, Chirurgie .....

**Evolution biologique :** .....

INR .....

TP .....

Hb .....

**Evolution clinique :** .....

Favorable .....

Complications .....

Décès .....

## **II- METHODES :**

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

Les moteurs de recherche exploités sont: pub med, science directe, EMC, inist.

Les mots clés sont: accident hémorragique-AVK-complication iatrogène-urgence

### **CRITERES D'INCLUSION :**

Patients sous AVK admis au service des urgences pour accidents hémorragiques.

### **CRITERES D'EXCLUSION :**

INR au delà de la marge thérapeutique sans manifestations hémorragiques.

*Accidents hémorragiques aux anti-vitamines K*

Age (ans)	Sexe	ATCD	Ind du ttt	Posologie : Sintrom 4 mg	Ancienneté du ttt	ttt associé	motif d'admission	Manifestation hémorragique	Biologie	Ttt	Evolution
83	F	Hgie digestive	E P	½ cp	6 mois	IPP	Trouble de conscience apyrétique	AVCH	INR>6 TP<10% Hb :10 g/dl	Vit k 10 mg	Décès
59	F	AVCH HTA	TVP	½ cp	5 ans		Rectorragie +melena	Hgie digestive	INR>6 TP<10% Hb :10 g/dl		Favorable
40	F	TBK pulm	RVM	½ cp	1 mois		Hémoptysie	Hémoptysie	INR>8 TP<10% Hb :10g/dl	Vit k 10 mg	Favorable
78	F	AVCI	ACFA	½ cp	4 mois	Kardégic Cordarone Fluoxet Nocol Nootropyl	Gingivorragie	Gingivorragie	INR>6 TP<13% Hb :9 g/dl		Favorable
60	H	HTA TBK pulm	ACFA	½, ¼ cp	3 mois	Lasilix Diffuk Digoxine Avlocardyl	Hémoptysie	Hémoptysie	INR>6 TP<10% Hb :9 g/dl		Favorable
80	F	IDM HTA	ACFA	½ cp	1 mois	Amp Plavix Lasilix Diffuk Xyténol	Hématémèse + rectorragie	Hgie digestive	INR>4 TP:15% Hb:8g/dl	Vit k 10 mg. 6 PFC 4 CG Endoscopie	Favorable
79	H	HTA	Thrombose artérielle	½, ¾ cp	3 mois	Amp	Gros MI	Hématome cuisse	INR>6 TP<10% Hb :12g/dl	Vit k 10 mg	Favorable
33	F		RVM	1 cp	10 mois	Aldactazine Digoxine	Hématurie	Hématurie	INR>6 TP<10% Hb :3,4g/dl	Vit k10 mg 6 PFC 6 CG	Favorable

Age (ans)	Sexe	ATCD	Ind du ttt	Posologie : Sintrom 4 mg	Ancienneté du ttt	ttt associé	motif d'admission	Manifestation hémorragique	Biologie	Ttt	Evolution
84	H	IDM	ACFA	½ cp	6 mois	Cardioaspirine Lasilix Triatec Digoxine Tenormine Redlip	Hématémèse +rectorragie	Hgie digestive	INR>6 TP<10% Hb :10g/dl	Vit k 10mg 2 PFC Endoscopie	Favorable
65	F	DDB	RVM	½ cp	1 mois	Lasilix Xyténol Digoxine	Rectorragie	Hgie digestive	INR>6 TP<1% Hb : 10g/dl		Favorable
62	H	Hgie digestive IR	RVM	½ cp	6 mois	IPP Lasilix Aldactone	Rectorragie	Hgie digestive	INR>6 TP<10% Hb :11g/dl		Favorable
55	F	Hgie digestive AVCI	EP	½ cp	3 mois		Gros MI	Hématome cuisse+hématome rétropéritonéal	INR>6 TP<10% Hb :4,5g/dl	Vit k 10 mg 6 PFC 4 CG	Favorable
18	H	Hépatopathie chronique	TVP	½ cp	6 mois		Hématémèse	Hgie digestive	INR>10 TP<10% Hb :10g/dl	Vit k 10 mg 6 PFC Endoscopie	Décès
75	F	Cancer du sein	TVP	½ ,¼ cp	1mois	Tamoxifène	Dyspnée laryngée	Hématome cervical	INR>10 TP<10% Hb :6,1 g/dl	Vit k 10 mg 6 PFC 4 CG	Décès
40	F		RVM	½ cp	6 mois		Métrorragie	Métrorragies	INR>4 TP<15% Hb :5,4g/dl	Vit k 10 mg 6 PFC 4 CG	Favorable

Age (ans)	Sexe	ATCD	Ind du ttt	Posologie : Sintrom 4 mg	Ancienneté du ttt	ttt associé	motif d'admission	Manifestation hémorragique	Biologie	Ttt	Evolution
75	F	Diabete	ACFA	½, ¾ cp	3 mois	Aspégic Cardix Tecpril	Hématémèse	Hgie digestive	INR> 6 TP< 10% Hb :12g/dl	Vit K 10 mg 6 PFC 2 CG Endoscopie	Favorable
72	H	Diabete HTA AVCI HBP	TVP	½ cp	1 mois	Insuline Kardegic ARA II	Hématurie	Hématurie	INR>6 TP< 10% Hb :9, 9g/dl	Vit k 10 mg 2 CG	Favorable
38	F	Sclérodermie systémique	HTAP	½ cp	6 mois	Amp Colchicine AINS Sildénafil	Epistaxis	Epistaxis	INR>6 TP<10% Hb :10g/dl	Vit k 10 mg	Favorable
32	H		RVM	1 cp	4 mois		Hématémèse	Hgie digestive	INR>6 TP<10% Hb :9,1g/dl	Vit k 10 mg	AVCI
84	H	AVCI HTA	ACFA	½ cp	4 mois	Kardégic Lasilix	Hémoptysie	Hémoptysie	INR>6 TP<15% Hb :8g/dl	Vit k 10 mg 6 PFC 2 CG	Favorable



# **RESULTATS**



Cette étude est la première évaluant la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences de l'Hôpital IBN SINA de Rabat depuis les recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en Avril 2008. Ces dernières étant prises comme données de références dans ce travail.

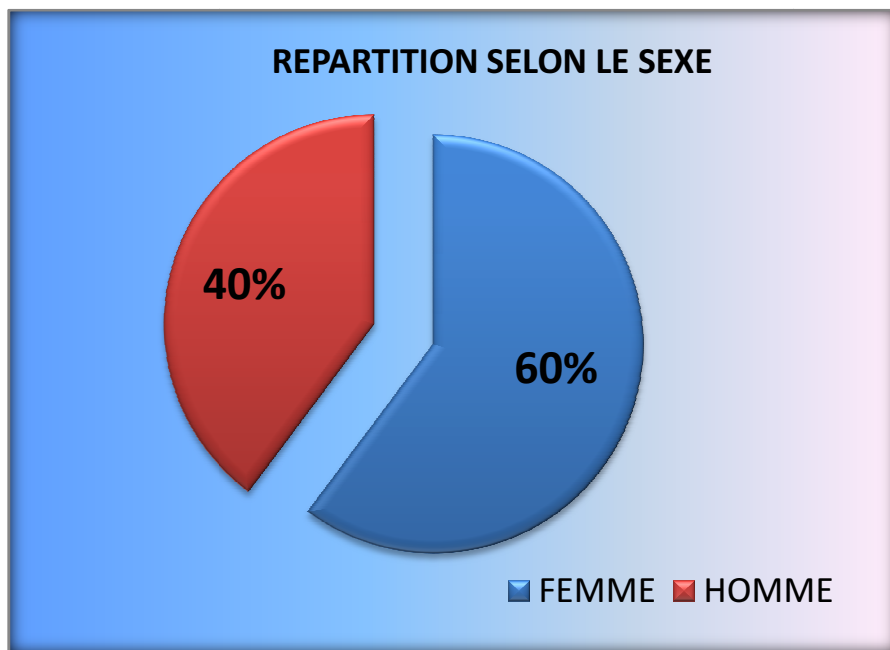
## I- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

Cette étude concerne 20 cas d'accidents hémorragiques sous AVK admis durant une période de 8 mois.

### **-Sexe :**

La population étudiée comprenait : (Graphique 1)

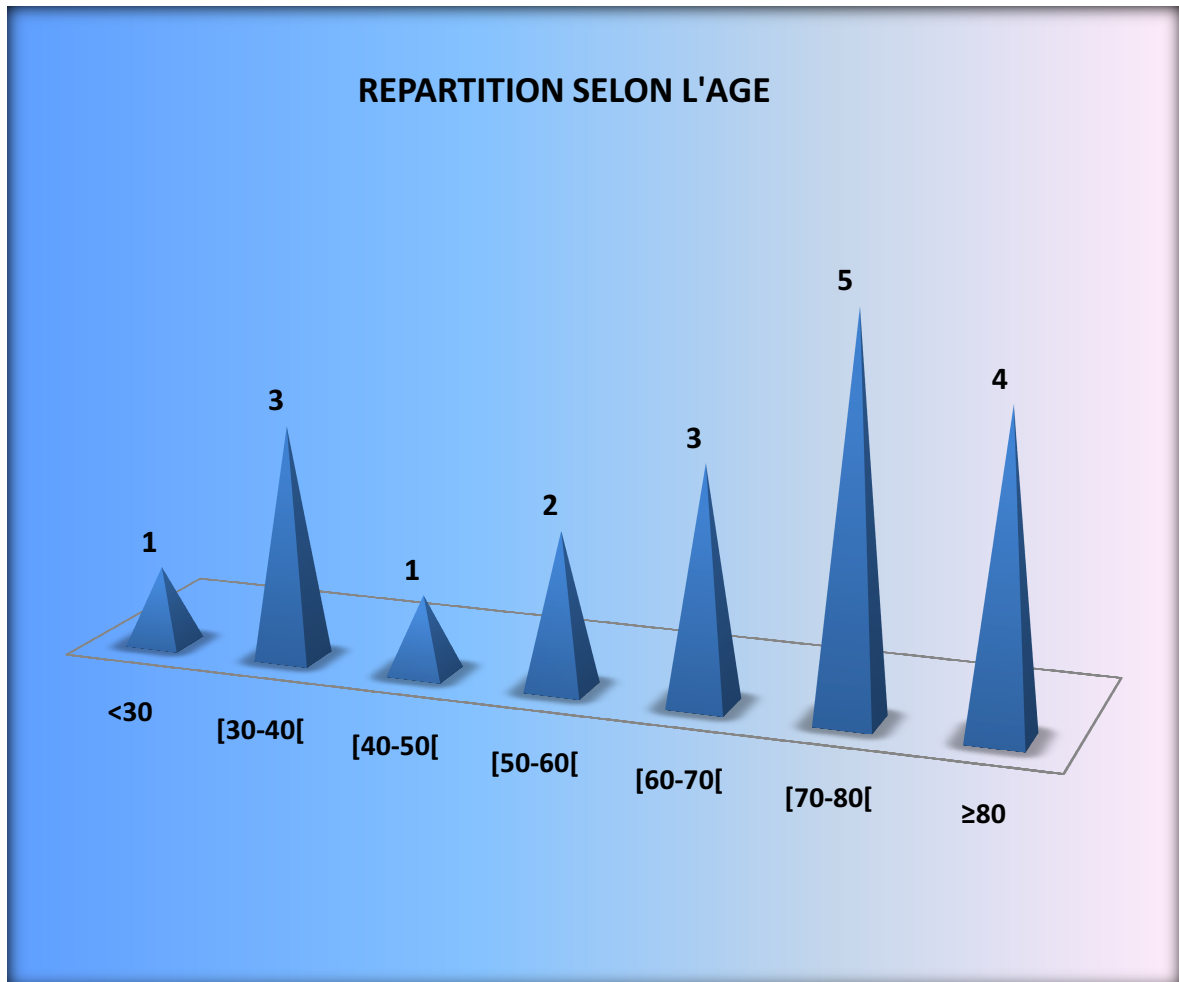
- 12 femmes. (60%)
- 08 hommes. (40%)
- Sexe ratio : 0,6



**Graphique 1 : répartition des hémorragies selon le sexe**

**-L'âge :**

- La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de 61 ans
- La moyenne d'âge chez les femmes est de 54 ans.
- La moyenne d'âge chez les hommes est de 61 ans.

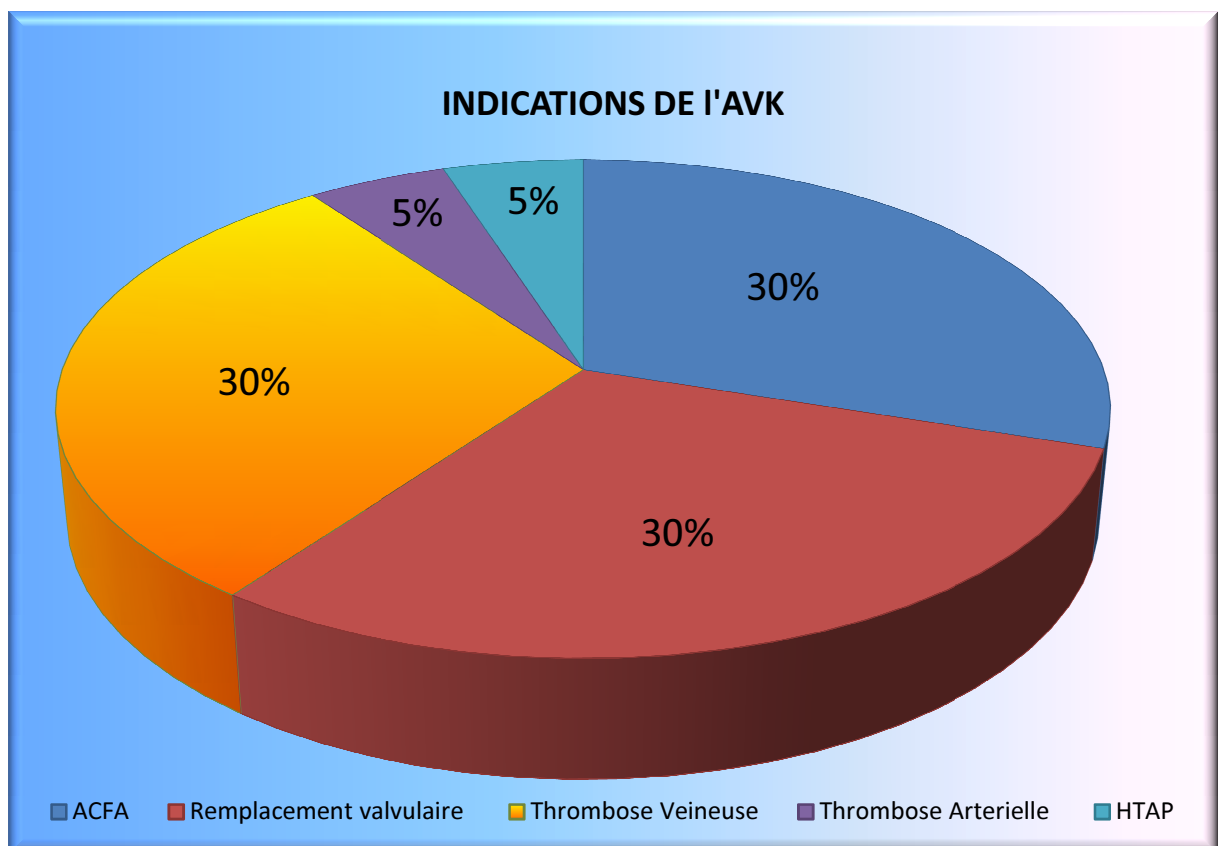


**Graphique 2 : répartition des hémorragies selon l'âge**

**-L'indication des AVK :**

Dans cette série, les indications des AVK étaient :

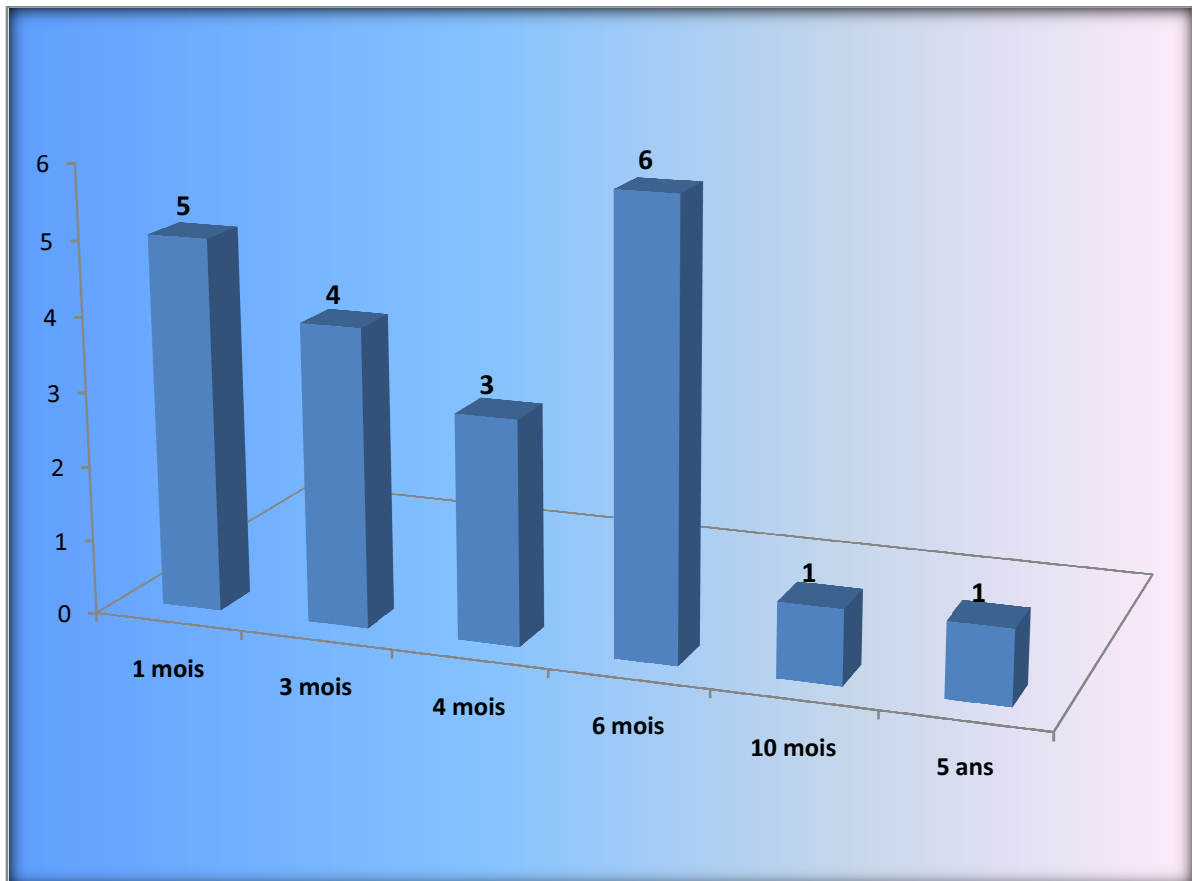
- Remplacement valvulaire mécanique : 6 cas (30%)
- Thrombose artérielle : 1 cas (5%)
- Thrombose veineuse : 6 cas (30%)
- ACFA : 6 cas (30%)
- HTAP : 1 cas (5%)



**Graphique 3 : indications des AVK**

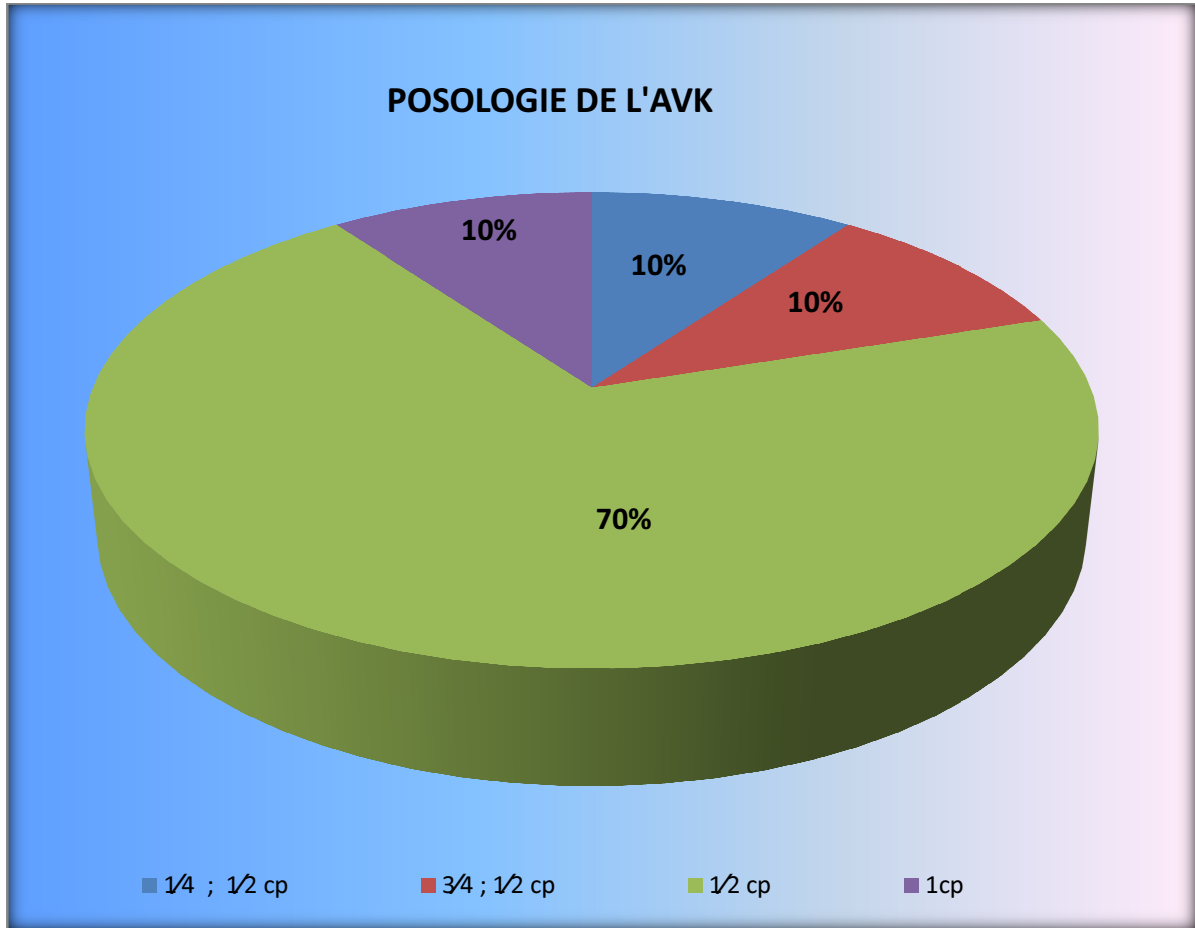
-Le seul AVK utilisé était l'acénocoumarol : Sintrom 4mg chez 19 patients, 1 mg chez une patiente.

-La durée moyenne du traitement anticoagulant était 7 mois



**Graphique 4 : Délai entre l'événement hémorragique et l'instauration du traitement**

**-La dose moyenne était 1 /2 cp / jr soit 2 mg/jr**



**Graphique 5 : La posologie des AVK**

**-Score de Beyth et Landefeld :**

Le risque hémorragique est évalué à partir de l'indice de Beyth et Landefeld selon les paramètres :

- Age>65 ans,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral,
- antécédent de saignement digestif,
- comorbidité comme l'infarctus du myocarde, l'anémie, l'insuffisance rénale, ou le diabète (tableau 6).

- Classer le risque :

0	1-2	3-4
Faible	Moyen	Elevé

- Risque estimé de saignement majeur:

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

Dans notre série, les facteurs de risque retrouvés étaient :

- l'âge : 9 cas (45%)
- L'antécédent d'AVC : 5 cas (25%)
- L'antécédent de saignement digestif : 3 cas (15%)
- Le diabète : 2 cas (10%)
- L'insuffisance rénale : 1cas (5%)
- L'IDM : 2 cas (10%)

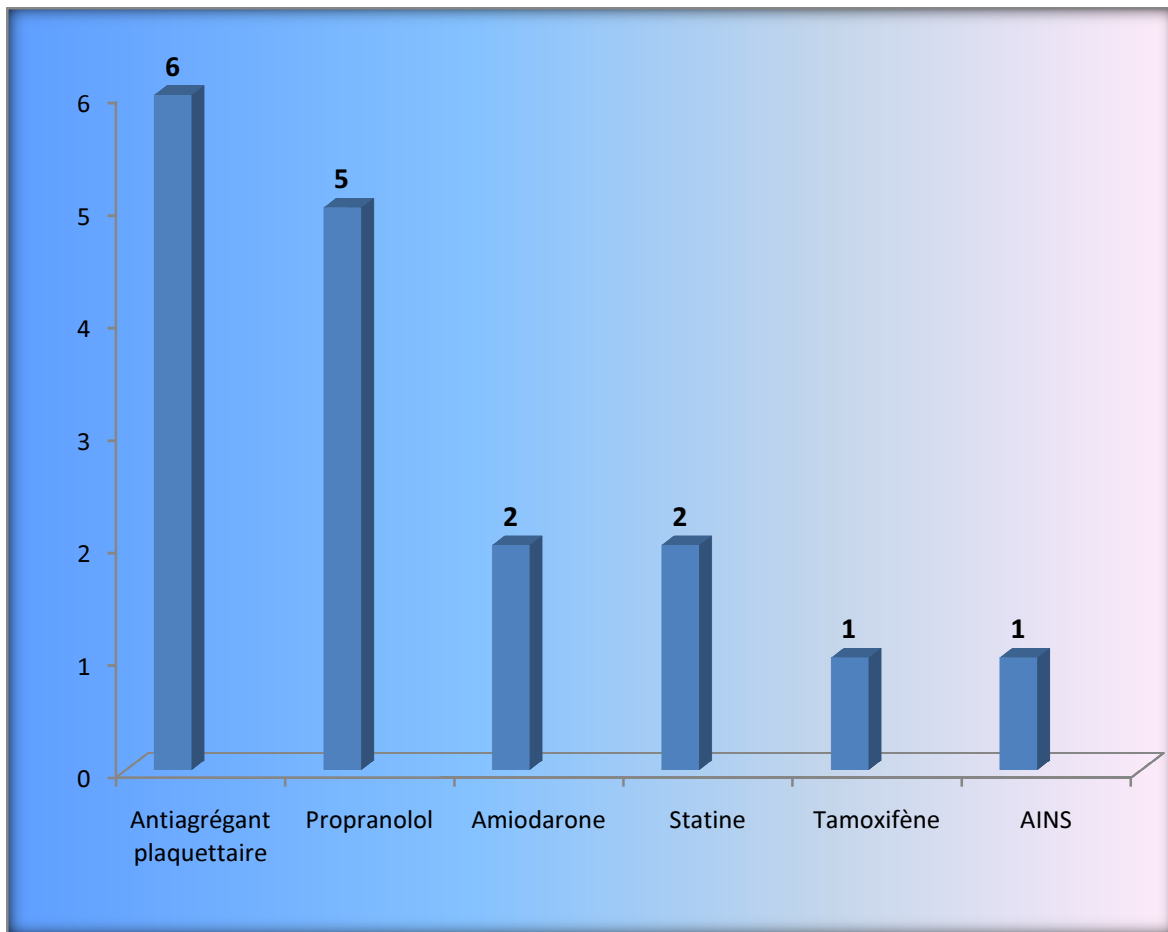
Risque	Faible	moyen	Elevé
Nombre de cas	7	12	1
Pourcentage	35%	60%	5%

**Tableau 6 : risque hémorragique dans notre étude**

**- Interaction médicamenteuse :**

Parmi les 20 patients de la série, 10 patients prenaient un traitement interagissant avec l'AVK :

- Antiagrégant plaquettaire : 6 cas.
- AINS : 1 cas.
- Amiodarone : 2 cas.
- Tamoxifène : 1 cas.
- Propranolol : 5 cas.
- Statine : 2 cas.



**Graphique 5 : médicaments interagissant avec l'AVK associés au moment de l'accident**

<b>Médicament</b>	<b>Nombre de cas</b>
<b>Diurétique</b>	7
<b>Digitalique</b>	4
<b>Inhibiteur calcique</b>	3
<b>IEC</b>	2
<b>IPP</b>	2
<b>Diffuk</b>	2
<b>Insuline</b>	1
<b>ARA II</b>	1
<b>Antidépresseur</b>	1
<b>Sildénafil</b>	1
<b>Colchicine</b>	1
<b>Nootropyl</b>	1

**Tableau7 : Médicaments associés au moment de l'accident et n'interagissant pas avec l'AVK par ordre décroissant du nombre de cas.**

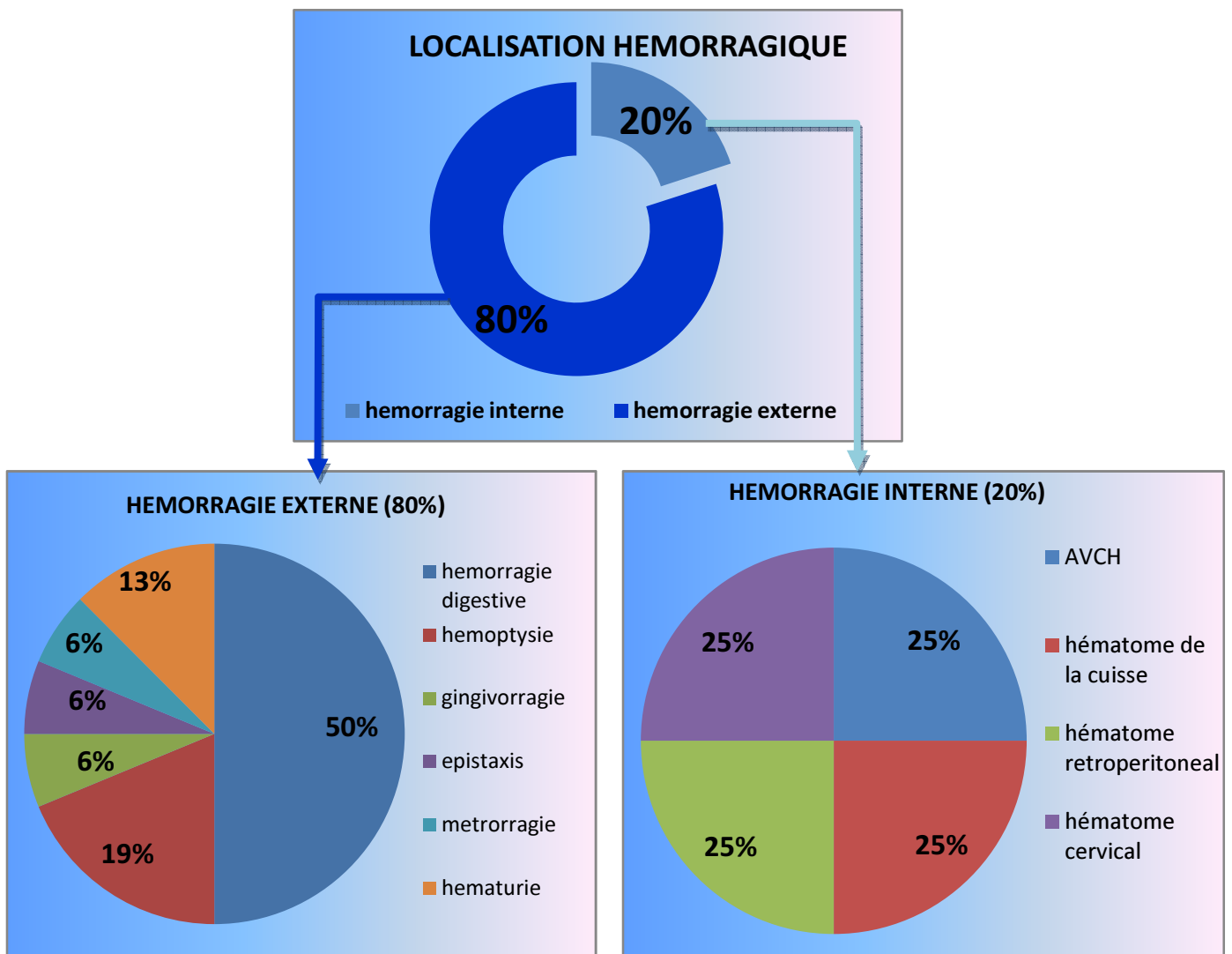
## II-CARACTERISTIQUES DE L'EVENEMENT HEMORRAGIQUE :

### ➤ **Le motif d'admission :**

-16 patients (80%) ont été admis pour saignement extériorisé (hématémèse, rectorragie, hématurie, métorragie, épistaxis, gingivorragie).

- 4 patients (20%) pour hémorragie interne :

- AVC hémorragique : Tableau de trouble de conscience
- Hématome cervical compressif : Tableau de dyspnée laryngée
- Hématome rétro péritonéal : Tableau d'abdomen chirurgical
- Hématome de la cuisse : Tableau de gros membre inférieur



**Graphique 6 : localisation des hémorragies**

**-Classification des accidents hémorragiques :**

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

14 cas ont été jugés graves (70%) : 8 cas ont nécessité une transfusion sanguine par des culots globulaires, 2 cas ont été admis dans un tableau de choc hémorragique (instabilité hémodynamique), 3 patients avaient des localisations menaçant le pronostic vital (accident vasculaire cérébral hémorragique) ou fonctionnel (hématome musculaire profond), 2 patients ont présenté un saignement extériorisé non contrôlé par les mesures habituelles, 5 cas ont nécessité un geste hémostatique urgent (endoscopie pour hémorragie digestive aigue (4 cas), chirurgie pour grossesse extra utérine (1 cas)).

**-Les résultats biologiques au moment de l'accident :**

•L'INR :

-INR>10 chez 2 patients (10%).

-INR>8 chez 1 patient (5%).

-INR>4 chez 2 patients (10%).

-INR>6 chez 15 patients (75%).

*L'INR était supra thérapeutique dans tous les cas*

•Le TP à l'admission était à <10% en moyenne.

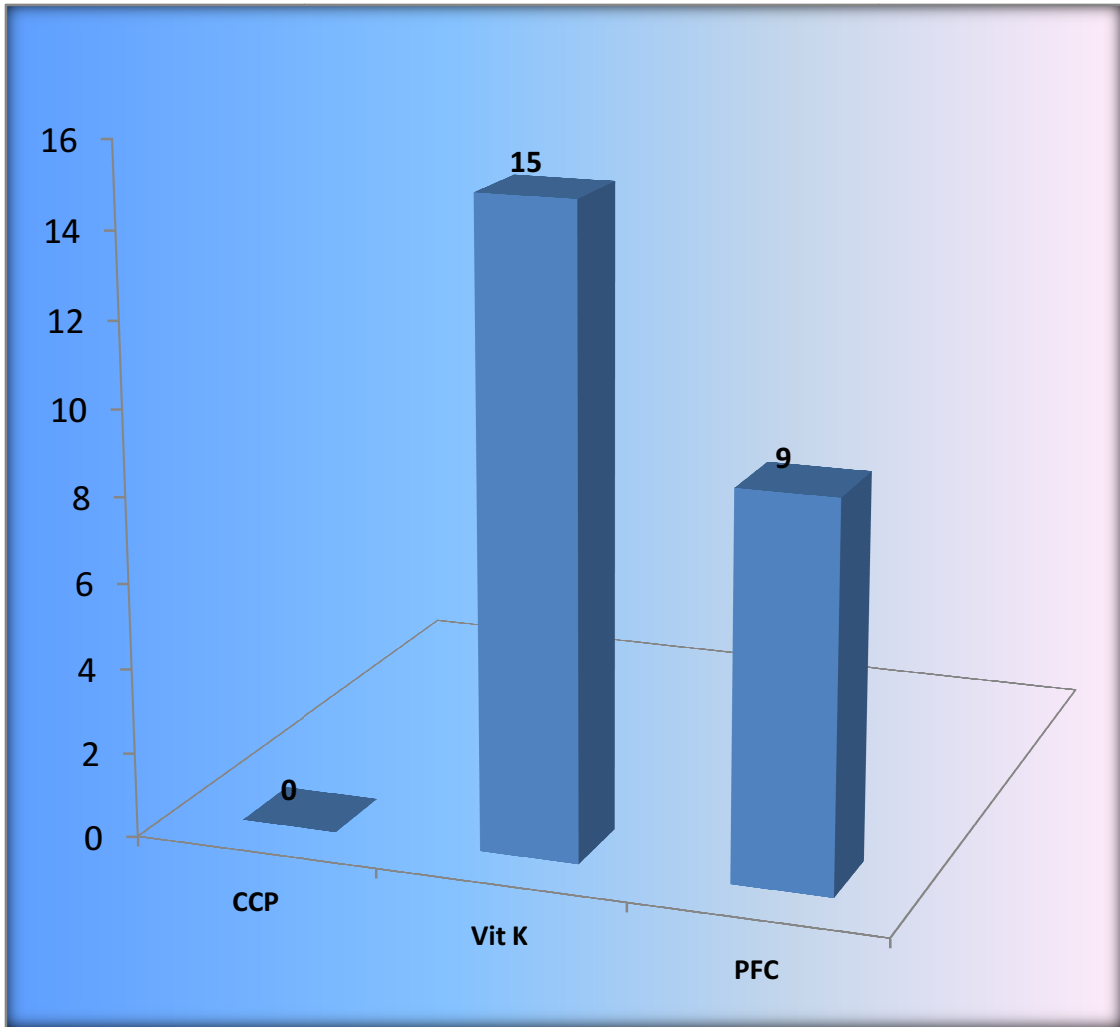
•Le taux d'hémoglobine à l'admission était 7,4 g/dl en moyenne.

**-La prise en charge thérapeutique :**

- L'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK, chez tous les patients de la série.
- Dans 9 cas l'arrêt de l'AVK a été associé à un traitement par le PFC (6 PFC en moyenne).
- L'administration de la vitamine K a été réalisée chez 15 patients (10 mg en moyenne).
- Un seul cas a bénéficié d'un traitement chirurgical : salpingectomie pour métrorragies sur grossesse extra utérine après correction médicale (vit K, PFC, transfusion de CG )
- 4 patients ont bénéficié d'une fibroscopie en urgence dans un but hémostatique.

	<b>INR &gt; 4</b>	<b>INR &gt; 6</b>	<b>INR &gt; 8</b>	<b>INR &gt; 10</b>
<b>Arrêt de l'AVK</b>	2 cas	15 cas	1 cas	2 cas
<b>Vitamine K</b>	2 cas	10 cas	1 cas	2 cas
<b>PFC</b>	2 cas	5 cas	0 cas	2 cas
<b>Transfusion de CG</b>	2 cas	5 cas	0 cas	1 cas

**Tableau 8 : prise en charge thérapeutique en fonction de l'INR**



**Graphique 7: traitement médical de l'accident hémorragique**

**-Reprise du traitement anticoagulant :**

Le traitement anticoagulant par l'héparine est repris dans un délai moyen de 72 heures après l'évènement hémorragique, le chevauchement par le Sintrom après un délai moyen de 5 jours

**.-Evolution :**

✓ **Décès :**

L'évolution a été marquée par la survenue de 3 décès (15%) :

- Le 1<sup>er</sup> décès est survenu suite à une asphyxie aigue (hématome cervical compressif) 3 heures après l'admission et ce à la suite de l'échec d'intubation par obstruction totale de la lumière laryngée.

- Le 2<sup>ème</sup> décès est survenu à la suite d'un choc hémorragique (hémorragie digestive haute) non récupéré malgré les mesures de réanimation, de remplissage et transfusion sanguine, 2 heures après son admission.

- Le 3<sup>ème</sup> patient est décédé par hémorragie intracrânienne (tableau d'engagement cérébral) après 48 heures d'hospitalisation en salle de déchoquage.

✓ **Morbidité :**

Un patient a présenté 24 heures après l'arrêt de l'AVK une hémiplégie droite d'où la réintroduction du Sintrom, l'évolution a été marquée par une récupération partielle de la motricité.

Les autres patients ont évolué favorablement (80%)



## **DISCUSSION**



## **I- INCIDENCE :**

Les accidents hémorragiques imputables aux anti vitamines K (AVK) représentent la première cause d'accident iatrogène. En France, plus de 600 000 personnes sont sous traitement AVK, soit près de 1% de la population. Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'une pathologie cardiaque (valvulopathies, troubles du rythme, syndromes coronariens) et dans un tiers des cas, de la prise en charge d'une maladie thromboembolique veineuse. Ils sont responsables de près de 20 000 hospitalisations /an avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patients année et d'accidents mortels de 1/100 patients année. [12]

Aux Etats-Unis, sur plus de 2 millions de sujets traités, la mortalité par accidents hémorragiques est estimée à 1% [13]. Une étude rétrospective sur 530 patients montre une incidence de 2,7% de décès par hémorragie par année de traitement [14]. Cette fréquence est bien plus élevée que celle observée dans les travaux plus récents. Ainsi, dans l'étude italienne ISCOAT, les auteurs rapportent une incidence hémorragique bien plus élevée que celle de la littérature (0,25 % patients année d'accident fatal, 1,1% patients année d'accident majeur et 6,2% patients année d'accident mineur) pour une efficacité anti thrombotique comparable (3,6% patients année de récurrence). [15]

Alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est sans égal. L'incidence d'un accident vasculaire cérébral en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4% par an sans anticoagulant à 1% sous AVK [16,17]. Chez les patients en fibrillation auriculaire, le risque embolique passe de 1,25% sous aspirine à 0, 43% sous AVK dans une population à faible risque thrombotique, le risque relatif hémorragique restant

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

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 être comparée à celle des séries étrangères qui rapportent le nombre d'accident par rapport à l'effectif des patients sous AVK [21]. Il est à signaler que les données nationales ne sont pas disponible à ce jour.

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 Coumarine(Warfarine)

## **II- LES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES**

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

Dans la littérature, les hémorragies digestives sont considérés comme la complication la plus fréquente, les résultats de l'étude ISCOAT (Italien study on complications of oral anticoagulant) ont montré un taux de 30,4% d'hémorragie digestive, une autre étude faite par 4 cliniques allemandes d'anticoagulants, a rapporté le taux à 36,7% [22, 23, 24].L'hémorragie digestive révèle une lésion

organique dans plus de deux tiers des cas. Les hématomes intra muraux et mésentériques sont plus rares et leur topographie préférentielle est proximale, duodénale, et surtout jéjunale. Les localisations coliques, particulièrement sigmoïdiennes, sont exceptionnelles. [25,26]. Douze cas d'hématome du colon sont rapportés dans la littérature avec seulement 4 localisations sigmoïdiennes [26]. En association au saignement intra pariétal et intra mésentérique, peut apparaitre un saignement intra luminal, intra ou rétro péritonéal [27]. Les douleurs abdominales et l'obstruction intestinale (généralement partielle) sont les symptômes habituels. L'INR est souvent augmentée au delà des marges thérapeutiques. Cependant, les anticoagulants peuvent être responsables des hématomes intra muraux avec un INR légèrement augmenté ou même normal. [26]

Dans l'étude rétrospective menée en 2008 au CHU de Caen autour de 80 patients sous AVK, Les hémorragies digestives constituaient la seconde localisation la plus fréquente après celle neurologique. Pour 17 patients, l'extériorisation s'est traduite par des rectorragies ou un méléna. Concernant l'origine du saignement, il s'agissait d'une hémorragie digestive haute pour 80% des patients. Pour 4 patients, il existait deux localisations hémorragiques différentes : un patient a présenté un hématome rétro péritonéal et un épistaxis, un hématome rétro péritonéal et un hématome musculaire, un autre un saignement méningé et un hématome du psoas et enfin, un patient a présenté des gingivorragies associées à des rectorragies. [28]

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

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

Les nécroses hémorragiques des surrénales sont des cas rares, pourtant il faut toujours y penser, car elles sont extrêmement graves.[29]

Les hémorragies intracrâniennes sont certes rares, mais sévères. Dans l'étude menée en 2008 au CHU de Caen, 31% des patients ont eu un accident hémorragique de localisation neurologique. Dans ce groupe, l'hématome sous dural était le plus représenté avec 14 patients, puis l'hématome intracérébral avec 12 patients. Dans l'étude ISCOAT, elles présentent 17,4% des cas. Dans l'étude des cliniques allemandes d'anticoagulants, elles présentent 36,7% des cas. Une autre étude faite dans le service de l'anti coagulation de Brigham, incluant 2460 patients sous AVK entre l'année 2000 et 2003 a montré que le taux des hémorragies intracrâniennes représente 41% des saignements majeurs sous AVK. [22]

L'hémorragie intracrânienne est la complication la plus grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, le taux de mortalité est d'environ 60% [30, 31, 32, 33]. Les facteurs de risque de cette complication sont l'hypertension artérielle (facteur majeur), l'antécédent d'un traumatisme crânien [34,35] et l'association d'un antiagrégant plaquettaire [30,36].

Les signes cliniques varient selon le siège et l'étendue de la lésion neurologique (trouble de conscience, signes de focalisation, déficit neurologique, douleur radiculaires et troubles sphinctériens [37]

Dans notre série, la localisation hémorragique la plus fréquente était digestive (40%) sous forme d'hématémèse, rectorragies et méléna, suivie d'hématome musculaire profond (15%), hémoptysies (15%), hématuries (10%). Les hémorragies cérébrales représentaient 5% des cas ; elles étaient mortelles dans 100% des cas.

### **III- CLASSIFICATION**

La classification des saignements sous AVK manque d'uniformité, la plupart des auteurs s'accordent à classer ces hémorragies en fatales, majeurs, et mineurs.

Ces classifications utilisent des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine), voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine). [38, 39, 40]

Cependant la classification en elle-même est une problématique en raison du manque de critère reconnu à l'échelle internationale.

Cette inhomogénéité amène certains auteurs à adopter des critères subjectifs et non reproductibles [41]. Il est néanmoins nécessaire de dégager de façon pratique des événements qui vont requérir une révision rapide du traitement anticoagulant. Il s'agit donc de plus d'identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique que de dégager simplement des critères de gravité, par exemple à but pronostic. [42]

Dans notre étude, on s'est basée sur la classification des l'HAS avril 2008 [43] :

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

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS<90 mmhg ou diminution de 40 mmhg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM<65 mmhg, ou tout signe de choc.

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion de culots globulaires.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel :
  - ❖ Hémorragie intracrânienne et intra spinale.
  - ❖ Hémorragie intraoculaire et rétro orbitaire.
  - ❖ Hémothorax, hémo et rétro péritoine, hémopéricarde.
  - ❖ Hématome musculaire profond et ou syndrome de loge.
  - ❖ Hémarthrose.

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

Dans notre série, 70% des hémorragies étaient graves selon cette classification

	Gravité	Nombre de cas	pourcentage
Hémorragie grave	AVCH	1 cas	70%
	Hématome musculaire profond	3 cas	
	Endoscopie	4 cas	
	Chirurgie	1 cas	
	Instabilité hémodynamique	2 cas	
	Hémorragie extériorisée non contrôlée	2 cas	
	Transfusion de CG	8 cas	
Hémorragie non grave		6 cas	30%

**Tableau 9 : gravité des hémorragies dans cette étude**

#### **IV- FACTEURS DE RISQUE PREDICTIFS DE SAIGNEMENT SOUS AVK :**

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

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

##### **1 -Score de Beyth & Landefeld**

Différents scores, établis en combinant les différents risques liés au traitement et au patient ont été proposés pour prédire le risque hémorragique individuel à l'instauration du traitement. Certains d'entre eux ont été validés par des études prospectives, mais aucun n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique [44].

Un travail réalisé par Beyth et Landefeld a permis de valider un index qui classe les patients en trois niveaux de risque, et de prévoir une incidence en fonction de leur score. Cet index a le mérite de s'appliquer aux malades tout venants, ce qui n'est pas le cas des études cliniques où les patients sont sélectionnés. Il est facilement mesurable en ambulatoire par le médecin traitant et permet de définir, dès l'instauration du traitement par AVK, les patients nécessitant une surveillance accrue. Néanmoins, il est important de considérer cet index comme un index évolutif qui peut se modifier pendant le suivi des patients [45,46].

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

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

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

### **2-L'âge :**

Dans l'étude réalisée au CHU de Caen, l'âge moyen des patients était de 75 ans et 72,5% avaient plus de 70 ans au moment de l'événement hémorragique. Cela met en avant le nombre important de sujets âgés qui ont présenté un accident hémorragique grave. Plus que l'âge chronologique, c'est le concept de « patient âgé fragilisé » qui est important, la fragilité n'étant pas une pathologie en elle-même, mais une combinaison de facteurs physiologiques, environnementaux et liés à l'âge. Aussi, l'ajout d'un facteur déséquilibrant chez un patient âgé fragilisé augmentera les risques de voir survenir un effet indésirable, notamment médicamenteux. Il existe, en effet, chez ces patients des changements physiologiques qui ont un retentissement au niveau de la pharmacocinétique (absorption, distribution et transport, métabolisme et excrétion rénale) et de la pharmacodynamie des médicaments dans l'organisme (généralement plus grande sensibilité à l'effet des médicaments et mauvais rétrocontrôle). [28]

Une étude cas témoin a été réalisée à partir de l'étude ISCOAT et publiée en 2000 par Palerti et al. Les cas étaient âgés de 75 ans ou plus et les témoins étaient des patients de moins de 70 ans. Dans cette étude, les patients âgés avaient une incidence d'hémorragie fatale significativement plus élevée. Les auteurs ont remarqué également que, les hémorragies intracrâniennes semblaient survenir pour des INR plus bas chez les sujets âgés que chez les jeunes. [47]

Torn et Bollen ont montré l'importance de l'âge dans la survenue de complications hémorragiques sous traitement par AVK : 1,5 % chez les patients de moins de 60ans contre 4,2 % chez les patients de plus de 80ans, pour un même INR [48].

Fihn et Callahan ont montré que le risque d'hémorragie majeure était beaucoup plus élevé chez les patients de plus de 80 ans dans une étude portant sur 2376 patients traités par warfarine [49]. Une autre étude a prouvé que l'âge était un facteur aggravant les hémorragies cérébrales survenues suite à des traumatismes crâniens chez des patients traités par AVK [50]

Dans notre série, l'âge moyen de survenue des hémorragies était de 61 ans.

L'âge > 65 ans était associé à un accident grave dans 50% des cas (7 cas).

### **3-Co morbidité**

Les facteurs de risque de saignement en cas de traitement par AVK 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 [51, 52, 53].

L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique ont un rôle tellement important dans cette comorbidité qu'elles sont traitées comme des facteurs de risque isolés [53].

L'insuffisance hépatique intervient à double titre, d'une part l'insuffisance hépato cellulaire peut avoir un retentissement sur la production des facteurs de la coagulation et d'autre part l'élimination de l'anti-vitamine k étant partiellement hépatique et rénale ; si l'élimination est ralentie, l'accumulation peut entraîner un surdosage [54]. La fonction rénale doit toujours être appréciée par la clairance de la créatinine calculée par la formule de Gault et Cockcroft. En effet la fonction rénale évaluée uniquement sur la créatininémie est très surestimée et une étude menée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de

Santé (AFSSAPS) a montré que les effets secondaires, tous médicaments confondus, n'étaient pas corrélés à la créatininémie mais clairement à la clairance de la créatinine [55].

Dans notre série, 30% des cas étaient hypertendus, 25% avaient un accident vasculaire cérébral ischémique dans les antécédents, 10% étaient diabétiques et coronariens, 5% avaient une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30)

	<b>Hémorragie grave (14 patients)</b>	<b>Hémorragie non grave (7 patients)</b>
<b>-Age&gt;65 ans</b>	7 patients	2 patients
<b>-Antécédents d'AVC</b>	3 patients	2 patients
<b>-Diabète</b>	2 patients	-
<b>-IDM</b>	2 patients	-
<b>-Insuffisance rénale</b>	-	1 patient
<b>-Antécédents de saignement digestif</b>	2 patients	1 patient

**Tableau 10 : la fréquence des facteurs de risque inclus dans l'index de Beyth et Landefeld en fonction de la gravité des complications hémorragiques**

#### **4-Début et 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, la détermination de la posologie pouvant être problématique chez certains patients [44].

Dans l'étude ISCOAT [24], le caractère récent du traitement est un facteur de risque, par opposition à un traitement ancien (délai depuis l'instauration inférieur à 90 jours versus supérieur à 90 jours) 15,4% d'événement hémorragique pendant les 90 premiers jours contre 8,7% par la suite.

Une étude récente met bien en évidence une augmentation du risque dans les 90 jours suivant le début du traitement, le risque diminuant nettement au-delà [44, 56].

Dans notre étude, 30% des cas ont présenté un événement hémorragique 6 mois après l'instauration du traitement par AVK, 25% des cas ont saigné à un mois après le début du traitement, 20% des patients ont présenté un accident hémorragique à 3 mois. Ce qui rejoint les données de la littérature.

### **5-Variation de l'INR**

Une variation de l'anti coagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen [59].

Il existe en effet une relation entre le temps passé en dehors de la zone thérapeutique et la survenue d'un saignement [44, 57, 58].

Dans notre série, l'INR était supra thérapeutique dans 100% des cas, Il était associé à une complication hémorragique grave dans 70% des cas

## **6 -Interaction médicamenteuse**

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

- Le médicament modifie l'absorption, le lien aux protéines ou le métabolisme des AVK, avec comme résultat final une variation de la concentration plasmatique des AVK (interaction de type pharmacocinétique). Dans ce cas, il est possible de contrebalancer les actions de tels médicaments en augmentant ou en diminuant la dose des anticoagulants oraux, parfois même en anticipant les variations lorsque les interférences sont connues.
- D'autres médicaments agissent en synergie ou en antagonisme avec les AVK sans en modifier la concentration plasmatique (interaction de type pharmacodynamique). Il s'agit habituellement des antiagrégants plaquettaires et des anti-inflammatoires non stéroïdiens [60]

Les principaux médicaments étant les antiagrégants plaquettaires, le paracétamol, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans de nombreuses études comparant l'utilisation d'anti-vitamine K seul et l'association aspirine anti-vitamine K, on note que l'intensité de l'anti coagulation est plus basse dans le groupe sous association, mais la majoration du risque hémorragique apporté par l'aspirine est sous estimée.

En effet, Hart et Al ont publié une méta-analyse de six essais, contrôlés randomisés, avec un total de 3874 patients. Il en ressort que le risque d'hémorragie cérébrale est plus que doublé lorsqu'on associe aspirine et anti-vitamine K.

Dans deux études avec la même intensité d'anti coagulation par anti-vitamine K chez tous les patients, pour une prothèse valvulaire mécanique, on note une tendance à l'augmentation du nombre d'hémorragie grave lorsqu'on ajoute de l'aspirine avec une différence significative dans une des deux études où le taux d'événements était très élevé du fait de l'inclusion de la période post opératoire immédiate.

Parallèlement, une troisième étude montre une tendance à l'augmentation du taux d'hémorragie grave chez les patients associant 600 mg d'aspirine\* à la warfarine en comparaison avec ceux ne recevant que 100 mg d'aspirine\* en association.

Les effets de l'association anti-vitamine K antiagrégant plaquettaire, sont confirmés dans une étude rétrospective de cohorte, incluant 10093 patients traités par warfarine pour la prévention d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans un contexte d'arythmie complète par fibrillation auriculaire. L'association d'un anti-agrégant plaquettaire dans 19,4% des cas s'accompagne d'une augmentation des hémorragies graves de 1,3% à 1,9% dans les 90 jours suivant la sortie de l'hôpital. L'association AVK anti-agrégant plaquettaire est responsable d'une augmentation du risque d'hémorragies graves en particulier intracrâniennes. Dans notre série, la prise d'antiagrégant plaquettaire était associée à un accident hémorragique grave dans 35% des cas.

Dans une étude cas témoin, la prise concomitante de paracétamol et d'anti-vitamine K est marquée par une augmentation du risque de surdosage en anti-vitamine K (INR > 6) [61]. Cette observation est confirmée par deux études randomisées. Dans la première on observe une discrète augmentation de l'INR moyen de 0,46 chez les volontaires sains recevant 1,5g ou 3 g de paracétamol associé à un anti-vitamine K. Dans la seconde, une étude contre placebo

randomisée, incluant 20 patients avec un traitement anticoagulant équilibré recevant pendant une semaine 1g de paracétamol 4 fois par jour ou un placebo. On note une augmentation de l'INR de 1,20 dans le groupe recevant du paracétamol, et de 0,37 dans le groupe placebo.

Le taux d'hémorragies digestives hautes nécessitant une hospitalisation est de 2,8% pour les patients sous anti-vitamines K seuls, 4,4 % pour ceux sous association anti-vitamine k paracétamol et, 3,8% pour ceux sous association anti-vitamine K et anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou corticostéroïdes.

Les anti-inflammatoires sont associés à une augmentation du risque d'hémorragie digestive haute [25] par une toxicité directe sur la muqueuse, une altération de la fonction plaquettaire, ou une interaction avec les anti-vitamines K.

Une étude rétrospective, chez des patients ne prenant que de l'Acenocoumarol (Sintrom\*, Minisintrom\*) montre que l'introduction d'un traitement par Diclofenac\*, Naproxen\* ou Ibuprofène\* entraîne une augmentation de l'INR de 1 à 4 chez 46% des patients. Cependant, une étude contrôlée, randomisée, AVK contre placebo, ne retrouve pas cette augmentation de l'INR chez les patients recevant une association Acenocoumarol Diclofenac\* ou Nabumetone\*, ou chez des sujets sains recevant warfarine+ ketoprofen\* [59].

Plusieurs travaux ont étudié les relations entre AINS et AVK par rapport au risque d'hémorragie. Au Danemark deux études ont identifié des patients ayant reçu une ordonnance pour AVK et /ou des AINS et ont relié les données à un hôpital. Le nombre d'hémorragies digestives hautes sous AINS seuls était

3,6 fois supérieur au nombre attendu dans la population générale ne prenant pas d'AINS. L'association d'un anticoagulant augmentait le nombre de saignement de 8 à 11 fois par rapport à la population générale [65].

Shorr et Al ont réalisé une étude rétrospective dans le Tennessee chez des patients de plus de 65ans entre 1984 et 1986. Ils ont montré que l'incidence des hospitalisations pour hémorragie digestive sur ulcère gastroduodéal est multipliée par 3 fois chez les patients sous AVK, et que ce risque est à nouveau multiplié par 3 par la prise intercurrente d'AINS en association avec les AVK [66].

La prise intercurrente d'antiagrégant plaquettaire, de paracétamol ou d'anti-inflammatoires par des patients sous AVK s'accompagne d'une augmentation de l'INR et du risque d'hémorragie digestive haute. Les patients devraient en être informés et une surveillance plus stricte de l'INR devrait être mise en place le temps du traitement intercurrent.

Dans notre série, 30% des patients prenaient un antiagrégant plaquettaire au moment de l'accident hémorragique contre 1 % des cas sous AINS.

### **7- Relation entre régime alimentaire et risque hémorragique**

Il existe une interaction entre l'ingestion de certains légumes riches en vitamine K et le traitement par l'AVK. Cet effet a été mis en évidence pour les choux, les épinards, la laitue, les brocolis et d'autres légumes qui diminuent l'efficacité des AVK par un effet antagoniste. Ce type d'interaction n'est pas à l'origine d'accident hémorragique, mais parfois à un manque d'efficacité ou à des difficultés d'équilibration. En pratique, il est logique de maintenir une alimentation diversifiée et équilibrée en évitant de trop grands écarts. Ce n'est

qu'en cas d'instabilité inexplicée de l'INR qu'un contrôle strict des apports en vitamines K (40mg/kg/j) est conseillé [60]

### **8- Indication**

Dans l'étude ISCOAT [24], 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 cérébro vasculaires. Les mêmes résultats ont été enregistrés au cours des essais expérimentaux [65] ou des études observationnelles [38].

Pour d'autres auteurs, l'indication du traitement ne semble pas liée à l'incidence des événements hémorragiques [44].

Les indications d'anticoagulants dans notre série étaient différentes de séries étrangères, nous remarquons que 30% des patients avaient comme indication un remplacement valvulaire mécanique du fait de la grande fréquence des valvulopathies dans notre pays. L'ACFA représente 30% des indications et concerne surtout les sujets âgés, de même que la TVP (30%).

### **9 -Facteurs génétiques :**

Des facteurs pharmacogénétiques influencent le risque hémorragique au cours d'un traitement par anticoagulants, en particulier le polymorphisme du cytochrome P450 CYP2C9. Le risque apparait lié au surdosage survenant chez

les métaboliseurs lents d'anti-vitamine K possédant les variantes CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 [44].

### **10-la mortalité :**

Les AVK restent des médicaments très largement prescrits en France principalement pour deux raisons indépendantes l'une de l'autre : ils restent à l'heure actuelle la seule option thérapeutique anticoagulante orale possible et leur bénéfice thérapeutique anti-thrombotique est indiscutable dans les trois principales indications de prescription que sont la maladie veineuse thromboembolique, les cardiopathies emboligènes (dont avant tout la fibrillation auriculaire [61]) et l'infarctus du myocarde[62]. Malheureusement ce bénéfice prouvé est atténué par le risque hémorragique, dont les conséquences morbides sont dramatiques et dont la mortalité ne doit pas être méconnue par le prescripteur. Ainsi, l'incidence de ce risque iatrogène estimé entre 2 et 8 % conduit à la première cause d'hospitalisation par iatrogénie et est responsable du décès du malade dans 0,6 % des cas [63], décès compliquant une fois sur deux un saignement intracrânien [64].

Dans notre série, le taux de décès est estimé à 15%. L'accident hémorragique qu'avaient présenté ces patients était grave dans 100% des cas.

Nous remarquons que le taux de décès est trop élevé par rapport aux autres séries, ceci est dû probablement au mauvais contrôle thérapeutique.

## **V- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

### **1 Moyens thérapeutiques :**

#### **a- Vitamine K :[66]**

La vitamine K est la phytoménadione.

- **Propriétés pharmacologiques:**

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

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

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

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

- **Applications cliniques:**

La vitamine K, chez l'adulte, est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K, que ça soit une carence d'apport, de résorption digestive ou d'une hypoprothrombinémie. Les carences d'apport sont observées, au cours des antibiothérapies à large spectre prolongées, par destruction de la flore intestinale réalisant la synthèse de la vitamine K, et lors d'une alimentation parentérale exclusive non supplémentée en vitamine K. La carence de résorption digestive s'observe lors des obstructions et fistules des voies biliaires, et lors d'un syndrome de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse,

maladies de crohn, dysenterie). En effet, la vitamine K nécessite, pour être absorbée au niveau de l'intestin grêle, la présence de sels biliaires et de suc pancréatique. Les hypoprothrombinémies sont, quant à elles, le plus souvent induites par les AVK et occasionnellement par les raticides.

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

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

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

### **b-Concentrés de complexes prothrombiniques : CCP**

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

- **Composition**

Le produit contient les facteurs suivants: Prothrombine (37 UI /ml), Proconvertine (25 UI/ml), facteur de Stuart (40 UI/ml), facteur anti hémophilique B (25 UI/ml), d'où son nom PPSB. Il contient également de l'héparine. Il existe des flacons à 10 et 20 ml [67].

- **Applications cliniques [67]:**

L'octaplex\* est un médicament dérivé du sang. Il fait donc l'objectif d'une obligation de traçabilité par l'intermédiaire d'ordonnances nominatives [68, 69].

Il est composé de facteurs de coagulation humains constituant le complexe prothrombinique (facteurs II, IX, VII, X) et des protéines C et S. Deux excipients à effet notoire sont utilisés : L'héparine et le sodium.

L'octaplex contient les facteurs de coagulation humains II, VII, IX, X en association. Ces facteurs normalement synthétisés par le foie à l'aide de la vitamine K, forment le complexe prothrombinique.

Les déficits acquis en facteurs de coagulation vitamine K dépendants surviennent lors de traitement par AVK. Quand le déficit devient sévère, une forte tendance hémorragique se développe caractérisée par des saignements rétro- péritonéaux ou cérébraux. L'administration de complexe prothrombinique humain, augmente le taux plasmatique de facteurs de coagulation vitamine K dépendants et peut corriger temporairement le taux de coagulation chez les patients présentant un déficit d'un ou plusieurs de ces facteurs [69].

L'octaplex\* est administré par voie intraveineuse et est donc immédiatement disponible dans l'organisme. La correction de la diminution d'hémostase induite par les AVK dure environ 6 à 8 heures. Toutefois, les effets de la vitamine K, si elle est administrée simultanément, sont habituellement obtenus en 4 à 6 heures. Aussi, un traitement répété par le complexe prothrombinique humain n'est généralement pas nécessaire lorsque la vitamine K est administrée [68].

Les principales indications de ce Concentré de Complexe prothrombinique humain (CCP) sont :

\*Le traitement des saignements et la prophylaxie péri opératoire, des accidents hémorragiques, lors d'un déficit acquis en facteurs de la coagulation du complexe prothrombinique, comme le déficit induit par un traitement par anti-vitamines K.

\*Le surdosage en anti-vitamines K quand une correction urgente du déficit est requise.

\*Le traitement des saignements et la prophylaxie péri opératoire des accidents hémorragiques, lors d'un déficit congénital de l'un des facteurs de coagulation vitamine K dépendants, lorsqu'aucun facteur de coagulation spécifique de haute pureté n'est disponible.

Les seules contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, l'allergie connue à l'héparine, ou un antécédent de thrombocytopénie induite à l'héparine [68].

Les effets indésirables possibles sont :

\*Des affections du système immunitaire : La formation d'anticorps circulants inhibant un ou plusieurs facteurs du complexe prothrombinique humain, se traduit par une mauvaise réponse clinique.

\*Des réactions allergiques ou de type anaphylactique peuvent survenir dans de rares cas même si aucune n'a été observée au cours des études cliniques.

\*Des affections vasculaires à type de manifestations thromboemboliques. Il existe un risque de thrombose ou de coagulation intra vasculaire disséminée lorsque des patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités par du complexe prothrombinique humain, particulièrement en cas d'administrations répétées. Les patients traités par une anti-vitamine K peuvent présenter un état d'hypercoagulabilité sous-jacente qui pourra être potentialisée par l'administration de concentré de complexe prothrombinique. Ce risque est plus

important dans le cas du traitement d'un déficit isolé en facteur VII, puisque les autres facteurs de coagulation vitamine K dépendants, présentant des demi-vies plus longues, peuvent atteindre des taux beaucoup plus élevés que la normale. Les patients traités par complexe prothrombinique humain, doivent être surveillés étroitement pour détecter les signes ou symptômes évocateurs d'une coagulation intra vasculaire disséminée ou d'une thrombose. En particulier les patients présentant des risques de CIVD ou de thrombose, des antécédents de coronaropathie, et ceux en période péri ou post opératoire.

\*Des affections du système nerveux : Des maux de tête peuvent survenir dans de rares cas.

\*Des modifications biologiques : Une augmentation transitoire des transaminases hépatiques a été observée dans de rares cas, d'où la nécessité d'une surveillance étroite des patients atteints de maladies hépatiques traités par complexes prothrombiniques humains.

\*Le risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir du sang ou du plasma humain : Le risque ne peut pas être totalement exclu malgré les mesures habituelles de prévention que sont la sélection clinique de donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges plasmatiques ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation l'élimination virale. Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, et le VHC, mais peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés tels que le VHA et le Parvovirus B19. Une vaccination appropriée (hépatite A et B) est recommandée chez les patients recevant des facteurs de coagulation au long cours [69]

### **c-Plasma frais congelé**

- **généralité :**

Le PFC est un produit sanguin labile préparé à partir de dons de sang, il est exclusivement prélevé par plasmaphérèse. Il est congelé dans un délai inférieur à 24 heures à une température de moins de 25°C et peut être conservé pendant un an après la date du prélèvement. La décongélation se fait au bain-marie à 37°C. Le plasma décongelé doit être transfusé immédiatement, au plus tard dans les 6 heures. Le taux minimal de facteur VIII est de 0,7 UI/ml après décongélation. Le plasma contient environ 20% d'anticoagulant. La règle de compatibilité transfusionnelle est inverse de celle applicable aux concentrés globulaires. Il existe 2 types de plasma couramment utilisés: le PFC viro-atténué et le PFC sécurisé.

Le seul but de la transfusion de plasma est l'apport de protéines de coagulation [70].

- **Indications**

Les indications réglementaires ont été publiées au journal officiel dans l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du PFC, abrogé le 13 juillet 2011 [70, 71]. Trois grands domaines pathologiques sont concernés: les coagulopathies de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation, les hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation, et les déficits complexes rares en facteur de coagulation, quand les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles.

En pratique, seul le facteur V n'existe pas actuellement en fraction coagulante. Le PFC est également indiqué dans le traitement des microangiopathies thrombotiques (MAT) notamment le purpura thrombotique thrombocytopenique (PTT) et le syndrome hémolytique urémique (SHU). La

posologie est variable, en général comprise entre 10 et 20 ml/kg. Elle dépend du contexte clinique, de l'importance de déficit à corriger. Le bénéfice est apprécié sur l'arrêt des saignements et les résultats des contrôles biologiques. En cas de transfusion massive de plasma, il est conseillé de perfuser du chlorure de calcium pour prévenir l'hypocalcémie induite par le citrate [70].

En cas de surdosage en AVK, l'indication du PFC se limite aux situations où l'apport d'un volume liquidien est utile (choc hémorragique) ou en cas d'absence de disponibilité des concentrés de complexes prothrombiniques [72]

**\* Efficacité des CCP, PFC et vitamine K [74] :**

L'efficacité des CCP à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans une étude, réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et al ont montré que l'administration des CCP permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passe de 6,1 à 1,5 [73,74].

Les CCP sont plus efficaces que les PFC pour corriger l'INR, comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [75]. La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe CCP puisque seulement 1 patient sur 6 dans le groupe PFC avait un INR corrigé sous le seuil de 1,5. La correction était aussi plus rapide: 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC. Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de Boulis et al, réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée en TDM, 2 traitements ont été comparés: vitamine K et PFC versus vitamine K

PFC et CCP [76], comme précédemment la correction dans le groupe des patients recevant des CCP était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas. Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence, les CCP n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux PFC.

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

L'administration de vitamine K seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6ème heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [77]. Par conséquent, un traitement par vitamine K seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un mauvais choix. L'association de vitamine K et de CCP permet une correction rapide (puisque la durée d'action des CCP est brève), marquée et prolongée de l'INR. L'étude de Yasaka montre que l'administration des CCP doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine K pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6ème heure [77]. En ce qui concerne la voie d'administration, la méta-analyse de Dezee et al conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie cutanée [78]. Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactoïde, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas possible.

Il est à noter que dans notre étude aucun patient n'a bénéficié de CCP, 75% des cas ont reçu la vitamine K, 45% ont été transfusé de PFC ( 6 poches en moyenne)

## **2. Recommandation de l'HAS (accidents aux AVK)**

Trois types de situations ont été retenus comme devant faire l'objet de recommandations en avril 2008 [43] :

- a- Les surdosages asymptomatiques : C'est une situation fréquente (15 à 30% des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de coagulation effective apparait comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique, suivant des modalités qui font l'objet des recommandations ;
- b- La survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage ;
- c- La prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif : Le risque hémorragique varie suivant le type de procédure et le terrain. Le risque thrombotique est essentiellement fonction de l'indication du traitement anticoagulant par AVK.

L'objectif principal de ces recommandations est de réduire la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, grâce à la diffusion de stratégies de prise en charge des situations à risque ou des accidents hémorragiques.

### **Conduite à tenir dans les trois situations précitées :**

#### **a-surdosage asymptomatique :**

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

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité). L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage de l'existence d'un risque hémorragique à court terme, et des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais. Les mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage en AVK sont en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible.

INR mesuré	Mesures thérapeutiques	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible3 (fenêtre entre 2,5 -3,5 ou 3-4,5)
<b>INR&lt;4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de saut de prise</li><li>• Pas d'apport de vitamine K</li></ul>	
<b>4 &lt;INR&lt;5</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saut d'une prise</li><li>• Pas d'apport de vitamine K</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pas de saut</li><li>• Pas d'apport de vitamine K de prise</li></ul>
<b>6 &lt;INR&lt;10</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt du traitement par AVK</li><li>• 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saut d'une prise</li><li>• Un avis spécialisé (cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li></ul>
<b>INR&gt;10</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arrêt du traitement par AVK</li><li>• 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li></ul>

**Tableau 11 : conduite a tenir en cas de surdosage asymptomatique[43]**

Dans notre étude, les surdosages asymptomatiques ont été exclus.

b-Hémorragies spontanées ou traumatiques :

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

b1.Prise en charge des hémorragies non graves :

En cas d'hémorragie non grave (par exemple, une épistaxis) et d'examen clinique normal, seule la mesure de l'INR en urgence est recommandée et le patient peut bénéficier d'une prise en charge ambulatoire si son environnement médicosocial le permet.

En cas de surdosage, les recommandations sont les mêmes que celles du simple surdosage en AVK (en particulier, il ne faut pas oublier de faire réaliser un contrôle de l'INR le lendemain).

Il est indispensable de prévenir le patient (et le noter dans son dossier) de reconsulter en urgence en cas de nouveau saignement, de malaise, ou de tout signe qui inquiète le patient.

Il faut également, à moyen terme, rechercher la cause du saignement afin d'éviter une récurrence, surtout si le patient n'était pas surdosé en AVK au moment du saignement.

b2- Prise en charge des hémorragies graves :

En cas d'hémorragie grave, la prise en charge hospitalière en urgence s'impose. Elle repose sur 4 principes :

- Arrêt de l'AVK ;
- Antagonisation immédiate de l'AVK par CCP et vitamine K, et contrôle de l'antagonisation 30 minutes et 6 heures après celle-ci ;
- Un geste hémostatique endoscopique, endovasculaire ou chirurgical ;
- la prise en charge en soins intensifs avec correction d'éventuels défaillances (transfusion de culots globulaires si besoin, correction d'une hypo volémie.....).

**\*Antagonisation de l'AVK :**

Elle repose avant tout sur l'utilisation de CCP et de vitamine K. Il n'y a aucune contre indication à l'antagonisation des AVK en cas d'hémorragie grave.

Le KASKADIL et l'OCTAPLEX sont les produits les plus appropriés. Bien qu'efficaces immédiatement, leur effet s'épuise en environ 6 à 8 heures, raison pour laquelle ils doivent systématiquement être associés à de la vitamine K, active en 4 à 6 heures, lors de l'injection du CCP.

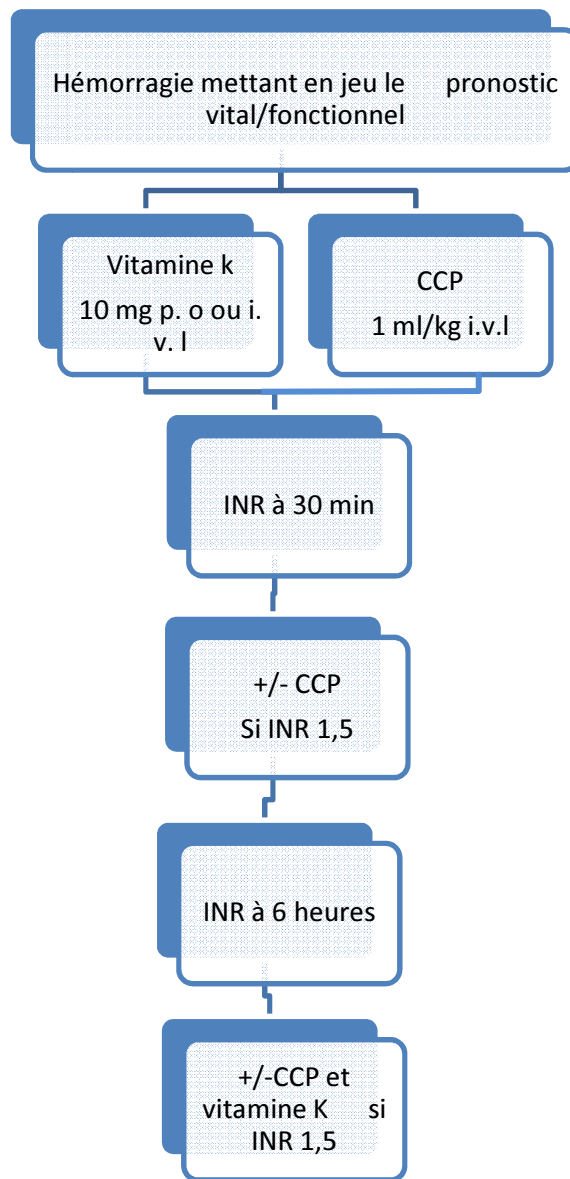
La posologie s'exprime en unité de facteur 9 et peut varier en fonction de l'INR, mais il suffit de se rappeler qu'en urgence, la dose à injecter est de 1ml/kg, que ce soit de Kaskadil ou d'Octaplex. La vitesse d'injection préconisée par les recommandations de 2008 est un bolus de 3 minutes.

Il ne faut pas oublier de prélever un INR 30 minutes après l'injection de CCP, afin de déterminer si une dose complémentaire de CCP est nécessaire.

Il est indispensable d'apporter 10 mg de vitamine K en même temps que les CCP pour les raisons cités ci-dessus. Elle peut être administrée per os ou en intraveineux. On recommande généralement de privilégier la voie entérale du fait que la voie intraveineuse expose au risque de choc anaphylactique par la présence des solvants.

Le plasma frais congelé(PFC) ne doit pas être utilisé pour antagoniser un saignement sous AVK, lorsque des CCP sont disponibles : l'effet est moins rapide (ils mettent plus de temps à être perfusés que les CCP) moins complet et ils exposent au risque de détresse respiratoire liée à la surcharge volémique.

De même, le facteur 7 activé recombinant (Novoseven) n'a pas sa place dans l'antagonisation des AVK, car les CCP ont été bien mieux évalués.



**Figure 2 : Antagonisation des AVK**

Dans notre série :

- La vitamine K administrée à 75% des patients est présente dans la prise en charge de tous les cas graves et de 14% des cas non graves. L'administration s'effectue en intraveineux et la posologie de 10 mg est respectée dans 100% des cas. Les recommandations du royaume uni de 1998 préconisaient l'administration de 5mg de vitamine K per os ou en intraveineux en association avec des PPSB ou du Plasma Frais Congelé (PFC), une mise à jour en 2005 élargit la posologie de la vitamine K entre 5 et 10 mg en intraveineux de préférence et l'utilisation de PPSB plutôt que de PFC dans la mesure du possible.
- La prescription de PFC est retrouvée dans 45% des cas (soit 64% des cas graves). L'utilisation des PFC n'est recommandée en France qu'en cas d'indisponibilité des PPSB dans la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK. Cependant les recommandations Australiennes de 2004 préconisaient toujours l'utilisation de PFC en association aux Prothrombinex et à la vitamine K.
- Aucune administration de concentré de complexes prothrombiniques n'a été mentionnée vu le manque de ces produits au Maroc

En cas de traumatisme (par exemple, un accident de la route) qui ne rentre pas immédiatement dans les critères de saignement grave sous AVK, il est nécessaire d'évaluer le risque potentiel de saignement en fonction de la violence et la localisation du traumatisme, et en pas hésiter à antagoniser les AVK par vitamine K associée ou non à des CCP.

En effet, le risque thrombotique dans l'immédiat est généralement infime par rapport au risque hémorragique grave sous AVK.

Il semble donc raisonnable de donner au moins de la vitamine K (au minimum à la dose recommandée en cas de surdosage simple) à tous les patients traumatisés ayant un INR supérieur à 4 (bien sûr en dehors des traumatismes clairement bénins, comme une entorse de la cheville).

**c- Prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif :**

Lorsqu'un patient sous AVK nécessite un geste chirurgical ou un acte invasif en urgence mais qu'il n'y a pas de saignement grave, il est recommandé, si le geste doit être pratiqué dans les 6 heures, de mesurer l'INR, et d'associer des CCP (à la dose adaptée, généralement 1 ml/Kg ) et 5 mg de vitamine K, préférentiellement par voie parentérale ( sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures, en ce cas, les CCP suffisent), avec contrôle de l'INR 30 minutes après l'injection de CCP et avant le geste, et de le contrôler de nouveau 6 à 8 heures après l'antagonisation.

Si le geste n'est pas prévu avant au moins 6 heures, il est possible de n'apporter que de la vitamine K, 5 à 10 mg préférentiellement par voie entérale, avec un contrôle de l'INR 6 à 8 heures après l'apport de vitamine K et avant le geste.

Si une décision de reprise d'une anti coagulation est prise rapidement, il est généralement préférable, lorsque le patient est à risque de ré aggravation, d'utiliser initialement une HNF ou une HBPM (les HNF étant plus facilement antagonisables que les HBPM).

### **d-Réintroduction de l'anti coagulation**

Il n'y a aucune situation clinique qui contre indique l'antagonisation des AVK pendant quelques jours. De plus, l'épisode hémorragique doit être l'occasion de discuter de l'indication et du rapport bénéfices/risques de l'anti coagulation par AVK, en tenant compte du fait qu'un saignement sous AVK est un facteur de risque de saignement ultérieur.

En dehors d'une hémorragie intracérébrale, une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures est recommandée, à moduler en fonction du risque thromboembolique et de la réalisation d'un geste hémostatique. Il est généralement plus prudent de reprendre initialement l'anti coagulation par une héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) seule sans débiter en même temps de nouveau un traitement par AVK.

En cas d'hémorragie intracérébrale, le délai de reprise d'une anti coagulation (si cette reprise est décidée) doit être encore plus long, d'au moins plusieurs semaines.

Certaines pathologies sont distinguées :

- En cas de prothèse valvulaire mécanique (RVM) : une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 semaines est recommandée, avec décision multidisciplinaire concernant la durée exacte de normo coagulation.

- En cas d'ACFA, l'arrêt définitif des AVK est recommandé

- En cas de maladie thromboembolique veineuse, on recommande une fenêtre thérapeutique de 1 à 2 semaines, avec discussion multidisciplinaire pour fixer le délai exact avant la réintroduction du traitement anticoagulant. Cependant, une phlébite profonde ou une embolie pulmonaire de moins de

1 mois sont les situations les plus à risque d'évènement thrombotique grave, et il faut donc discuter la mise en place d'un filtre cave.

Dans notre série, 85% des cas ont repris le traitement anticoagulant avec une fenêtre thérapeutique d'une semaine en moyenne .

## **VI- PREVENTION DES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES SOUS AVK :**

La prescription des AVK ne se conçoit que dans les indications validées, après évaluation individuelle des risques thrombotiques et hémorragiques, ainsi que des interactions possibles avec les pathologies et traitements associés. L'évaluation doit aussi tenir compte du contexte médicosocial, de l'âge et des fonctions cognitives.

### **1-Comment instaurer et adapter un traitement par AVK :[79]**

La première obligation du prescripteur est d'informer et d'éduquer le patient. Ceci permet d'améliorer l'adhésion au traitement. Le contenu minimum de cette éducation est le suivant : but de l'anti coagulation, bénéfices et dangers, mécanismes d'action des AVK, choix de l'INR cible et surveillance du traitement, importance du carnet d'anti coagulation et des contrôles réguliers de l'INR, interactions médicamenteuses, problèmes diététiques, attitude en cas de saignement, de chirurgie, de grossesse, de maladie intercurrente, d'oubli de la prise d'anticoagulant, vacances et loisir.

Un bilan d'hémostase pré thérapeutique est nécessaire pour dépister un trouble de la coagulation qui pourrait contre indiquer le traitement.

Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge au début du traitement, parce que la sensibilité du malade aux AVK est imprévisible. Certains seront équilibrés avec un quart de comprimé, tandis que d'autres nécessiteront deux comprimés par jour. Il est recommandé d'administrer un comprimé par jour, le

soir de préférence, et de faire le premier contrôle biologique au matin du 3<sup>ème</sup> jour (soit 36 heures après) pour détecter suffisamment tôt une éventuelle hypersensibilité. Le contrôle suivant sera réalisé au matin du 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> jour selon la demi vie de la molécule utilisée (3<sup>e</sup> jour pour les AVK à demi vie courte, 4<sup>e</sup> jour pour les AVK à demi vie longue). En fonction du résultat de cet INR, la dose du soir peut être augmentée ou diminuée de un quart à un demi comprimé.

Chez le sujet âgé, la dose initiale sera réduite de moitié. Au début du traitement, la recherche de la dose moyenne d'équilibre peut prendre plusieurs jours.

Ensuite, une fois le traitement équilibré, la surveillance biologique par l'INR sera réalisée tous les 8 jours, puis tous les 15 jours, puis tous les mois.

En cas de nécessité d'ajustement très précis des doses, la sécabilité des comprimés au delà d'une limite raisonnable qui est le quart de comprimé, peut être difficile.

Devant tout signe clinique hémorragique évoquant un surdosage ou à l'occasion de tout épisode susceptible de modifier l'équilibre vitamine K / AVK, il est nécessaire de demander un contrôle anticipé de l'équilibre du traitement. Les doses de médicament, les résultats du contrôle biologique et les événements intercurrents sont notés soigneusement sur un carnet de surveillance qui facilite la prise en charge du malade par le médecin.

Très souvent, les AVK sont prescrit en relais d'un traitement par l'héparine. Lorsqu'il s'agit d'héparine non fractionnée, la surveillance biologique associe le temps de céphaline activée et l'INR, lorsqu'il s'agit d'héparine de bas poids moléculaire, la surveillance se résume à l'INR. Le traitement AVK est commencé à raison de 1 comprimé par jour et l'héparine est maintenue à dose inchangée jusqu' 'à ce que l'INR soit supérieur ou égal à 2 sur

deux prélèvements consécutifs à 24 heures d'intervalle. En pratique, les deux traitements sont associés pendant quelques jours. En cas de thrombose récente, pour une meilleure efficacité clinique, l'héparine et les AVK doivent se chevaucher pendant 5 jours au minimum, quelle que soit la valeur de l'INR, afin de permettre au médicament de réduire le taux de facteur 2 en dessous d'un certain niveau, compte tenu de la demi vie longue de ce facteur et de son importance dans l'action anti thrombotique des AVK.

## **2-Autres mesures préventives :**

### **➤ Cliniques des traitements anticoagulants :**

Trois études épidémiologiques mises en place par l'AFSSAPS en 2000 auprès de plusieurs pharmacies et laboratoires d'analyses biologiques ont permis de révéler la méconnaissance du traitement par les patients.

Ainsi 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 [80].

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.

Le développement de cliniques des traitements anticoagulants dans les pays européens (Hollande, Italie, Espagne, Grande Bretagne) et aux Etats unis, assurant la prise en charge complète du traitement, devrait autoriser la diminution d'un facteur 3 à 4 de la morbidité et de la mortalité liées à l'utilisation des traitements par AVK.

Ces cliniques constituent surtout une structure d'éducation pour le patient, d'expertise pour les traitements anti thrombotiques, permettant la réalisation d'enquêtes épidémiologiques.

L'évaluation des résultats de la prise en charge par ces structures spécialisées a été faite dans de nombreux pays, plus de 70% du temps est passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée dans 31 des 37 CAC évaluées en Hollande, et 67% dans une étude américaine, tandis que dans le cas de suivi traditionnel, ce temps est estimé à 50- 60% [81, 82]. Dans une étude non comparative Palareti [53] a retrouvé un faible taux d'hémorragies majeures (1,1 pour 100 patients/an) et fatales (0,25% pour 100 patients/an) par rapport aux taux habituellement décrits dans la littérature.

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

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

➤ **Dispositifs d'autocontrôle :[79]**

La surveillance de l'INR à domicile est possible grâce à de petits appareils portatifs. Trois appareils différents existent sur le marché : CoaguChek, ProTime, Avocet PT. Ils sont utilisés depuis une dizaine d'année dans divers pays d'Europe (Suisse, Italie, Allemagne, Espagne, Grande Bretagne, Suède, Danemark), aux Etats-Unis et en Australie. Leur utilisation est facile (recueil d'une goutte de sang au bout du doigt), rapide (résultat en 3 minutes), simple (pas de calibration manuelle, ni de préparation de réactifs). Seul un contrôle de qualité doit être effectué avant chaque INR. La précision de ces automates utilisant du sang capillaire, semble être aussi bonne que celle de l'analyse

traditionnelle. L'utilisation de ces appareils diminue les problèmes analytiques. Ces automates gardent en mémoire les INR précédents. Les patients utilisant l'autocontrôle s'investissent davantage dans leur traitement et passent plus de temps dans la zone thérapeutique que les patients suivis de façon traditionnelle (79,2% du temps pour l'auto mesure et seulement 54,4% pour le suivi traditionnel au laboratoire)

Il est à noter que leur utilisation n'est envisageable que chez des patients motivés, ayant reçu une éducation thérapeutique et jugés aptes par leur médecin traitant. Ces appareils n'ont pas encore été introduits en France car en l'état actuel de la législation, les INR réalisés sur ces appareils ne peuvent être validés et remboursés que s'ils ont été faits par un biologiste dans un laboratoire, ce qui en diminue largement l'intérêt.

### **3-Situations particulières :**

#### **3.1- Gestion péri opératoire des AVK [73]:**

##### **a. Risque hémorragique/risque thrombotique**

La prise en charge d'un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif nécessite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités: poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK avec relais, antagonisation des AVK en urgence.

Le choix dépend donc de l'évaluation des risques hémorragiques (liés à la fois au patient et au type de chirurgie), thrombotiques et du degré de l'urgence.

Le risque hémorragique est corrélé à l'intensité de l'anti coagulation, plus la valeur de l'INR augmente, plus le risque hémorragique est élevé. Le risque hémorragique dépend également du type de chirurgie [84, 85]. La

neurochirurgie, la biopsie rénale et les chirurgies: cardiaque, vasculaire, prostatique et carcinologique étendue, sont à risque hémorragique élevé. Les chirurgies: digestive, thoracique et orthopédique, sont le plus souvent à risque hémorragique modéré. Enfin, les chirurgies: cutanées, dentaires et la chirurgie de la cataracte, sont à risque faible.

Le risque thrombotique dépend de l'indication du traitement anticoagulant. Celui chez les patients porteur d'une valve mécanique dépend du type de la valve (bille > disque > double ailette), de son positionnement (mitrale > aortique) et des facteurs de risque éventuellement associés (grand âge, fibrillation auriculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ou d'AVC). Le risque est modéré à l'arrêt du traitement pour les valves à ailette en position aortique, chez un patient sans facteur de risque associé et en rythme cardiaque sinusal. Il est élevé dans les autres situations. La présence d'une fibrillation auriculaire augmente d'un facteur 2 à 7 le risque d'AVC. Ce risque augmente d'un facteur 5 en présence d'une valvulopathie surajoutée. En pratique, le risque thrombotique est élevé à l'arrêt du traitement en présence d'une fibrillation auriculaire chez un patient avec antécédents d'AIT, d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque est modéré dans les autres situations. Peu de données sont disponibles sur le risque d'accident thrombotique à l'arrêt des AVK chez les patients traités au long terme pour une MTEV. Lorsque celle-ci date de moins d'un mois, le risque de récurrence est de 40% en cas d'arrêt du traitement. En pratique, on considère que le risque thrombotique est majeur à l'arrêt du traitement chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse proximale dans les 3 mois précédents, ou des MTEV récidivantes idiopathiques.

#### **b. Relais péri-opératoire [73]**

Une fois les situations nécessitant un relais défini, reste à en discuter les modalités. Le principe du relais est simple: à l'arrêt des AVK, l'INR diminue

pour devenir inférieur à 1,5, valeur idéale pour la chirurgie (sauf pour la neurochirurgie pour laquelle l'objectif d'INR est de 1,2). Chez le patient à haut risque thromboembolique, le relais par héparines consiste à couvrir la période pré et post opératoire pendant laquelle les AVK ne sont pas efficaces. Pour cela, il faut tout d'abord déterminer le niveau d'anti coagulation de départ.

Ainsi, «il est recommandé de mesurer l'INR 7 à 10 jours avant l'intervention».

- **En préopératoire**

Les recommandations détaillent les schémas de prise en charge:

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

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

- **En per opératoire:**

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

- **En postopératoire:**

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

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

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

- *Valve cardiaque mécanique:*

Les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique sont considérés à haut risque thromboembolique. Le relais pré et postopératoire est donc recommandé.

Les recommandations pour pratique clinique formalisent ce relais, qui peut être effectué par HBPM à dose curative en 2 injections sous cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous cutanée (2-3 injections /jour) à dose curative. La place donnée aux HBPM a été

l'objet de discussions et représente une avancée dans la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de valve mécanique.

En postopératoire, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique.

- *ACFA:*

Chez les patients à risque thromboembolique élevé, un relais préopératoire des AVK par HBPM ou HNF à dose curative est recommandé, préférentiellement par des HBPM.

Chez les autres patients, les AVK peuvent être interrompus sans relais préopératoire.

- *Antécédent de MTEV:*

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

Pendant le premier mois, le risque de récurrence est considéré comme très élevé.

Le relais par héparines peut sembler insuffisant. Par conséquent, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée, ainsi que le choix éventuel d'un filtre optionnel.

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

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

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

- *Risque hémorragique:*

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

- *Définition d'un acte urgent:*

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

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

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

- *Prise en charge pour une procédure urgente à risque hémorragique:*

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

Il est recommandé d'associer 5 mg de vit K à l'administration de CCP (sauf si la correction de l'hémostase est nécessaire pendant moins de 4 heures).

L'administration par voie entérale doit être privilégiée, lorsqu'elle est possible. La réalisation d'un INR est recommandée dans les 30 minutes suivant l'administration de CCP et avant la réalisation de la chirurgie ou de l'acte invasif. En cas d'INR insuffisamment corrigé, il est recommandé d'administrer un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant les RCP du médicament. La réalisation d'un INR 6 à 8 heures après l'antagonisation est recommandée.

### **3.2- AVK et grossesse [86]**

#### **a. Effets indésirables**

Les AVK traversent le placenta. Administrées au premier trimestre de la grossesse, elles sont responsables d'un syndrome poly malformatif décrit sous le nom « d'embryopathie coumarinique » (effondrement de l'ensellure nasale, hypotrophie, épiphyses ponctuées, hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds) [88, 89, 90]. Le risque existe principalement quand ils sont administrés entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Pour certains auteurs la période critique est plus longue et s'étend jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée [87].

L'incidence des avortements spontanés augmente également en cas de traitement par AVK au premier trimestre de la grossesse. Elle peut atteindre 25 à 40% des grossesses débutées [88, 89, 80].

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

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

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

#### **b. Gestion du traitement anticoagulant en obstétrique:**

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

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

ancienne ou ayant des antécédents thrombotiques. Pour ces patientes, un relais au cours du deuxième trimestre peut être envisagé [91, 92].

❖ **Gestion des anticoagulants chez les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires mécaniques [92, 93]:**

- *Chez les femmes enceintes ayant des valves cardiaques mécaniques :*  
l'ACCP recommande d'inclure dans la décision de la gestion des anticoagulants pendant la grossesse l'évaluation des autres facteurs de risque thromboembolique comme le type de valve, sa position et les antécédents thromboemboliques et d'accorder une grande importance aux préférences de la patiente.
- *Chez les femmes enceintes qui ont des valves cardiaques mécaniques:*
  - HBPM à dose ajustée 2 fois/jour pendant toute la grossesse. Les doses doivent être ajustées pour atteindre le pic d'anti-Xa préconisé par le fabricant 4 heures après l'injection sous-cutanée.
  - HNF à dose ajustée pendant toute la grossesse, administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pour maintenir à mi-distance le TCA au moins au double du témoin ou un taux d'anti-Xa de 0,35 à 0,70 U/ml.
  - HNF ou HBPM (comme ci-dessus) jusqu'à la 13ème semaine puis remplacement par l'AVK jusqu'au moment proche de l'accouchement où l'HNF ou l'HBPM sont reprises.

❖ **Fin de grossesse et accouchement [86]:**

Il est recommandé d'hospitaliser ces patients en fin de grossesse vers 35 ou 36 semaines d'aménorrhée. Cela permet de préparer l'accouchement tant sur le plan cardiaque qu'obstétrical [95]. Un dernier relais des AVK par l'héparine est effectué.

On dispose ainsi d'un anticoagulant dont la demi vie est brève, qui ne traverse pas le placenta et n'entraîne aucun effet chez le fœtus. Il est préférable de recourir à un déclenchement chaque fois que cela est possible, cela permet de gérer au mieux la posologie de l'héparine. Seule la réalisation d'une anesthésie péridurale est contre-indiquée dans cette situation.

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

L'héparinothérapie est recommandée 6 heures après l'accouchement [86]. Les AVK sont repris vers le troisième jour du post partum [91].

❖ **Allaitement [96]:**

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

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

**\*Protocoles des anticoagulants au cours de la grossesse:**

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

## **VII- NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX :**

Deux anticoagulants oraux ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en prévention de la thrombose veineuse postopératoire : le rivaroxaban (qui a une activité anti Xa et est commercialisé sous le nom de Xarelto) et le dabigatran (une antithrombine spécifique, commercialisé sous le nom de Pradaxa) et l'auront probablement à moyen terme pour le traitement des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV), de l'ACFA, voire du syndrome coronarien aigu.

Ces molécules sont prometteuses en termes d'efficacité, de simplicité d'utilisation, de tolérance et de diminution des événements hémorragiques.

### **Dabigatran : le Pradaxa** [96]

- ❖ *Mécanisme d'action* : inhibe directement et sélectivement la thrombine.
- ❖ *Caractéristiques pharmacocinétiques* :
  - biodisponibilité d'environ 7,5 % ;
  - concentration maximale obtenue en 0,5 à 2 heures ;
  - demi-vie d'élimination terminale de 7 à 17 heures ;
  - élimination rénale pour 80 % sous forme inchangée et sous forme glucuroconjugée pour 20 % ;
  - principales sources de variabilité sont: la fonction rénale, la motilité gastrique notamment en période postopératoire immédiate et en cas d'association avec l'amiodarone.
- ❖ *Mode d'administration* : il s'utilise en dose unique orale de 220 mg/jour chez les patients de 40 à 120 kg, et à une dose pré expérimentée efficace de 150 mg/jour chez les patients de plus de

75 ans et ou les insuffisants rénaux modérés ou sous traitement par amiodarone, ne nécessite aucune surveillance biologique ni ajustement posologique ;

- ❖ *Contre indication* : insuffisance rénale et hépatique sévère, grossesse ;
- ❖ *Indication* : prophylaxie primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de la hanche (PTH) ou du genou (PTG) [97].

### **Rivaroxaban : Xarelto**

- ❖ *Mécanisme d'action* : inhibe de manière directe le facteur Xa de la coagulation, hautement sélectif et administré par voie orale.
- ❖ *Caractéristiques pharmacocinétiques* :
  - biodisponibilité d'environ 80 -100 % ;
  - concentration maximale obtenue en 2 à 4 heures ;
  - 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.
- ❖ *Caractéristiques pharmacodynamiques* : il s'agit d'un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa, sans activité anti facteur IIa et sans interaction avec les plaquettes sanguines [98].
- ❖ *Contre indications* : insuffisance hépatique et rénale sévère
- ❖ *Principales sources de variabilité* : la fonction rénale, la fonction hépatique, les inducteurs et les inhibiteurs puissants du CYP450 3A4.
- ❖ *Mode d'administration* : voie orale en 1 ou 2 prises quotidiennes, sans surveillance biologique ni ajustement posologique.

- ❖ *Indication* : il est recommandé pour la prévention de la thromboembolie veineuse en post chirurgie orthopédique (PTH ou PTG) [99].

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

L'objectif étant à terme, on l'aura compris, le remplacement des AVK [100].



## **CONCLUSION**



La dangerosité potentielle des traitements anti vitamines K doit ouvrir une réflexion sur l'indication clinique « raisonnable » en termes de bénéfice/risque et sur les moyens d'améliorer la qualité de la prescription et de la surveillance de ces traitements.

L'évaluation globale du patient doit trouver sa place dans l'aide à la prise de décision d'une anti coagulation prolongée chez des sujets âgés fragiles.

Les cliniques d'anti coagulation, les prescriptions informatisées et le recours à des programmes d'adaptation de la posologie prenant en compte les facteurs de risque de saignement, pourrait contribuer fortement à l'amélioration de la prise en charge des patients sous anti vitamine K. La formation des prescripteurs doit être axée sur la période d'initiation du traitement anticoagulant oral qui est la plus critique pour les complications hémorragiques.



# RÉSUMÉ



## Résumé

**Titre: Les accidents hémorragiques aux anti vitamines K aux urgences**

**Mots clés : accident hémorragique grave-AVK-complication iatrogène-urgence**

**Auteur : Mounia Azizi**

**Méthode :** nous avons réalisé une étude prospective sur une période de 8 mois dans les services des urgences de l'hôpital IBN SINA de Rabat. 20 patients, sous AVK ayant présenté une complication hémorragique, ont été inclus. Nous avons recherché les facteurs de risque cités dans la littérature. La classification des hémorragies adoptée a été celle de la HAS. Les critères de prise en charge ont été étudiés et comparés avec ceux des recommandations de l'HAS 2008.

**Résultats :** la moyenne d'âge était de 61ans. Le tractus gastro-intestinal a représenté le site le plus fréquent de saignement (40%). Les complications hémorragiques étaient graves dans 70% des cas, mortelles dans 15% des cas. La majorité (70%) ont présenté au moins un facteur de risque de saignement (l'âge 45%, l'HTA 20%, le diabète 10%, l'IDM 10%, les pathologies cérébro-vasculaires 25%, l'insuffisance rénale 5%, l'antécédent de saignement digestif 15%, les interactions médicamenteuses 50%).

**Discussion :** L'incidence annuelle des complications hémorragiques sous AVK varie selon les séries publiées, entre 0,25 et 0,8% pour les complications mortelles, et entre 1,1 et 4,9% pour les accidents graves.

Le travail a pu définir quelques facteurs de risque prédictifs de saignement durant notre étude, à prendre en compte au cours du suivi des patients sous traitement par les AVK.

Il en ressort également que les indications d'administration de vitamine K sont respectées chez tous les patients mais qu'aucune prise en charge n'est conforme dans sa totalité aux recommandations : les posologies de vitamines K ne sont pas toujours adaptées à l'INR, aucun patient n'a reçu des concentrés de complexes prothrombiniques, l'administration de PFC n'a pas inclus tout les malades graves.

La prévention reste le moyen capital pour limiter la survenue des complications.

## Summary

**Title:** the hemorrhagic accidents under AVK at emergencies.

**Key words:**-The grave hemorrhagic accident-AVK-iatrogenic complication-emergency.

**Author:** Mounia Azizi.

**Methods:** we have realized a prospective study over 8 months at emergency service of IBN SINA hospital of RABAT. 20 patients, under AVK and who presented a hemorrhagic complication, were included. We sought the risk factors quoted in the literature. The classification of the hemorrhages adopted was that of High health official (HAS). The criteria of assumption of responsibility were studied and compared with those of the recommendations of the HAS 2008.

**Results:** the average age was 61 years old; the gastro-intestinal tract presented the most frequent site of bleeding (40%). The hemorrhagic complications were serious in 70%, lethal in 15% of the cases.

The majority of patients (70%) presented at least a risk factor of bleeding (the age 45%, the HTA 20%, diabetes 10%, serious cardiac pathology 10%, cerebro-vascular pathology 25%, the renal insufficiency 5%, bleeding digestive history 15%, medicamentous interaction 50%).

**Discussion:** the hemorrhagic accidents under AVK are frequent events which occur to a fragile population. The annual incidence of these complications varies according to the series published, between 0,25 and 0,8% for lethal complications, and between 1,1 and 4,9% for serious accidents. Work could define some predictive risk factors of bleeding during our study, to take into account during the follow-up of patients under treatment by AVK.

It also appears that the indications for administration of vitamin K are observed for all patients but that no support is consistent with the recommendations in its entirety:

Doses of vitamin K are not always adapted to the patient INR, none has received prothrombin complex concentrates, and the administration of Fresh Frozen Plasma did not include all serious ill.

Prevention remains the capital mean for limiting the occurrence of complications.

## ملخص

**العنوان :** حوادث النزيف تحت مضاد الفيتامين ك بالمستعجلات  
**الكلمات الأساسية :** حوادث النزيف الخطيرة - مضاد الفيتامين ك- مضاعفات ناتجة عن الأدوية - حالة مستعجلة  
**من طرف :** مونية عزيزي

**أساليب :** تم إدراج 14 مريضا تحت مضادات الفيتامين ك، تعرضوا لمضاعفات نزفية، لمدة 8 أشهر بقسم المستعجلات في مستشفى ابن سينا بالرباط. قمنا بالبحث عن عوامل الخطر التي ورد ذكرها في الكتابات، صنفت المضاعفات اعتمادا على تصنيف الهيئة العليا للصحة، تمت مقارنة معايير العلاج مع توصيات هذه الهيئة.

**نتائج :** كان متوسط العمر 61 سنة ؛ كان الجهاز الهضمي الموقع الأكثر شيوعا للنزيف ( 40 % . كانت المضاعفات النزيفية خطيرة في 70 % ، مميتة في 15 % من الحالات. قدم غالبية المرضى ( 70 % ) على الأقل عامل خطر (العمر 45 %، ارتفاع ضغط الدم 20 %، مرض السكري 10 %، أمراض القلب الخطيرة بنسبة 10 %، أمراض الأوعية الدموية للجهاز العصبي 25 %، القصور الكلوي 5 % ، تاريخ نزيفي في الجهاز الهضمي 15 % ، تفاعلات العقاقير 50 % ) .

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

مكن العمل من تعريف بعض عوامل الخطر التنبؤية للنزيف خلال دراستنا، و التي يجب أخذها بعين الاعتبار خلال متابعة المرضى تحت العلاج بواسطة مضاد الفيتامين ك. ويبدو أيضا أن دواعي استعمال الفيتامين ك قد تم احترامها لدى جميع المرضى لكنها لم تحترم كليا توصيات الهيئة العليا للصحة الفرنسية ذلك أن مقادير الفيتامين ك لا تتناسب دائما مع النسبة الدولية العادية، لم يتلقى اي مريض مركبات البروترومبينية كما ان البلازما المجمدة لم تعطى لدى جميع الحالات الخطيرة. الوقاية لا تزال الوسيلة الرئيسية للحد من حدوث هذه المضاعفات.



# **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] JACKSON C. M. et NEMERSON Y. Blood coagulation. Annu. Rev. Biochem., 1980, 49, 765-811
- [2] JOSSO F. Coagulation du sang. Dans: Dreyfus B. (Ed), hématologie. Flammarion, edit., Paris,1984, 150-154.
- [3] M. C. GUILLIN. La coagulation: physiologie et exploration. Encycl. Méd. Chir. Sang, 13000 C 40, 8p.
- [4] Lévesque H. l'histoire des anticoagulants. la revue de médecine interne 25(2004), S315-S317
- [5] WHO technical report series.Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy . In WHO expert committe on biological standardization. WHO Annex 3, 1999 ; 889 :64-93
- [6] Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick.Occurence and chemical nature. *Nature* 1935 ; 135 : 652
- [7] Pattacini C. Manotti C. Pini M. uintavalla R , Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost* 1994 ; 71 : 188-191
- [8] Boneu B. Anticoagulants-utilisation pratique. Encycl Méd Chir, cardiologie, 11- 913-A-10, 2000, 8p.
- [9] Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI. Oral anticoagulants:mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114 (suppl): 445S-469S.
- [9'] Enhanced renal vitamin K dependant gamma glutamyl carboxylase activity in experimental rat urolithiasis 1998

- [10] Hirsh J, Dalen JE , Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulant : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001 ; 119 (suppl) : 8S-21S
- [11] Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamine K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients : a clinical practice proposal . *Haemostasis* 1993 ; 23 : 77-82
- [12] Dossier AVK sur le site de l'AFSSAPS : <http://agmed.sante.Gouv.fr/htm/5/5704b.htm>.
- [13] Samama MM. Desnoyers PC. Bases pharmacologiques des traitements antithrombotiques. In : Samama M, Acar J, editors. *Traitements antithrombotiques* .Paris : Masson ; 1993
- [14] Laubjerg J . Bleeding complications to oral anticoagulant therapy : multivariate analysis of 1010 treatments years in 551 out patients. *J Intern Med* 1991 ; **229** :351-5
- [15] Palareti G ,Leali N, Coccheri S,Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAST). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy . *Lancet* 1996 ; 348 :423-8.
- [16] Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 287S-310S.
- [17] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89: 635-41.

- [18] Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel and aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk. The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesatran for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1406-8
- [19] Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
- [20] Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Eng J Med* 1997; 336: 1506-11
- [21] Aida Soufiani. Thèse: complications hémorragiques des anticoagulants oraux; 2005.
- [22] J Fanikos, RPh, MBA, N Grasso-Correnti, BSN, R Shah, BS, N Kucher, MD, and Samuel Z. Goldhaber, MD. Major bleeding complication in a Specialized Anticoagulation Service. *American journal of cardiology*, 2005; 96: 595-598.
- [23] Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Eng J Med* 1995; 333: 11-17.
- [24] Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Mannottic C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy; *Lancet* 1996; 348: 423-438.
- [25] H. Chtata, A. Alahyane, M. Yaka, M. Oukabli, M. Taberkant, A. Elkirrat. Hématome spontané du mésosigmoïde : une complication exceptionnelle des anticoagulants oraux au long cours. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 92-96.

- [26] Trompetas V, Yettimis E, Varsamidakis N, Courcoutsakis N, Kalokairinos E. Endoscopic diagnosis and conservative management of an intramural sigmoid haematoma complicating anticoagulant therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 313-5.
- [27] Abbas MA, Collins JM, Olden KW, Kelly KA. Spontaneous intramural smallbowel hematoma: clinical presentation and long-term outcome. *Arch Surg* 2002;
- [28] E duroy .B de la Gastine /revue de médecine interne 32 (2011) 529-536
- [29] JM Zini. Antagonistes de la vitamine k. *Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-0210, 1998, 4p.
- [30] Robert G. Hart, MD; Bradley S. Boop, MD David C. Anderson, MD. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *American Heart Association*; 1995; 26: 1471-1477.
- [31] Weisberg LA. Significance of the fluid-blood interface in intracranial hematomas in anticoagulated patients. *Comput Radiol.*1987; 11: 175-179.
- [32] Livoni JP, McGahan JP. Intracranial fluid-blood levels in the anticoagulated patient. *Neuroradiology.* 1983; 25: 335-337.
- [33] Huang TY, Ahn SS. Sedimentation level in intracerebral hematoma in patients receiving anticoagulation therapy. *South Med J.* 1993; 86: 1168-1170.
- [34] Gras Champel V, Pannier M, Tellier V, Voyer A, Roussel B. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral. *Thérapie* 2002; vol 75; n 3; 297-301.
- [35] Katja E. Wartenberg, Stephan A. Mayer. Reducing the risk of ICH enlargement. *Journal of the Neurological Sciences* 261 (2007); 99-107.
- [36] Hart RG, Pearce LA. In vivo antithrombotic effect of aspirin: dose versus non gastrointestinal bleeding. *Stroke.* 1993; 24: 138-139.

- [37] Sandra L Kopp. Spinal hematoma. *Seminars in Pain Medicine*; vol 2; issue 4; December 2004; 237-243.
- [38] Tremey B, Vigue B. Prise en charge des accidents des anticoagulants. *Réanimation* 2008; vol 17; 363-369.
- [39] Beyth RJ; Quinn ML; Landefeld S. Prospective evaluation of index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 105; 1998; 91-99.
- [40] Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(8): 711-8.
- [41] M. Makris, H. G. Watson. The management of coumarin -induced overanticoagulation. *British journal of haematology* 2001, 114; 271-280.
- [42] B. Tremey. Prise en charge des hémorragies sous antivitamine K en 2008 : Enfin des recommandations! *Journal Européen des Urgences* (2009) 22, S5-S10.
- [43] Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier - avril 2008. *Journal des Maladies Vasculaires* (2008), 115; No of Pages 12.
- [44] B. Tremey. Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines k. *Journal Européen des Urgences* (2009) 22, S1-S4.
- [45] D. Viennet, A. Cannamela, R. Gonthier. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamine K chez les 75 ans et plus au service d'urgence: intérêt d'un index prédictif de saignement. *JEUR*, 2004, 17, 15-20.

- [46] Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000 ; 133: 687-95.
- [47] Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Moia M, Guazzaloca G, Musolesi S, Coccheri S. Oral anticoagulant treatment in the elderly : a nested, prospective, cas-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 470-480.
- [48] Torn M, Bollen WL, Van der Meer FJ et al Risks of anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005Jul 11; 165(13): 1527-32.
- [49] Fihn SD, Callahan CM, Martin DC. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1997Apr 15; 126(8): 660-1.
- [50] Karni A, Koltzman R, Bass Traumatic head injury in the coagulated elderly patient: A lethal combination. *Am Surg* 2001 Nov; 67(11):1098-100.
- [51] Rebecca J. Beyth, Linda M. Quinn et C. Seth Landefeld. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med.* 1998; 105: 91-99.
- [52] Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al. Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department. *Intensive care medicine.* 2009; in press
- [53] Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Revue Medecine Interne* 2003 ; 24 ; 107-117
- [54] Penning van Beest FJ ,van Meegen E, Rosendaal FR et al. Characteristics of anticoagulation therapy and comorbidity related to over anticoagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 569-74.

- [55] Anonyme. 19ème journées françaises de pharmacovigilance : Les faits marquants. *Prescrire* 1998 ; 18,187 : 595-8.
- [56] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
- [58] Neree C. Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study in general practice. *The European journal of general practice* 2006; 12: 163-8.
- [59] Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Archives of internal medicine* 2004; 164: 2044-50.
- [60] Schulman S; Beyth RJ, Kearon C; Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008 June; 133 Suppl: 257S-298S.
- [61] Bura-Rivière A, Reny JL et Emmerich J. Pathologie iatrogène en angiologie. *Encycl Méd chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0542, 2001, 4p.
- [62] Van Walraven et al. *JAMA*. 2002 ; 288 : 24441-2448
- [63] Smith P et al. *N Engl J Med*. 1990 ; 323 : 147-152
- [64] Les médicaments anti vitamine K. Dossier AVK, AFSSAP, janvier 2001
- [65] Sjoblom et al. *Stroke*. 2001 ; 32 : 2567-74
- [66] Johnsen SP, Sorensen HT, Mellembkjoer L, et al. Hospitalisation for upper gastro intestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 563.

- [67] Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of non steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulation places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1993; 153:1665.
- [68] P Poullin et P Lefevre. Médicaments dérivés du plasma. Encycl Méd Chir, Anesthésie réanimation, 36-730-A-20, 13 p.
- [69] Dictionnaire Vidal 2008. [Http://www. Vidal. fr](http://www.Vidal.fr).
- [70] RCP Octaplex.
- [71] P Pollin et P Lefevre. Produits sanguins labiles. Encycl Méd Chir, anesthésie réanimation, 36-730-A-10, 2003, 10 p.
- [72] Arrêté du 3/12/1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé
- [73] H. Gouezec, P. Jégo, Pierre Bétrémieux C, Stanislas Nimubona d, Isabelle Grulois. Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. Transfusion clinique et biologique. Vol 12; 2005; 169-
- [74] A Godier, G Pernod, P Sié. Gestion péri opératoire des avk: recommandations 2008. MAPAR 2009, 331-339.
- [75] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex<sup>®</sup>) for rapid reversal of oral anticoagulation. Throm Res 2004; 113: 371-8.
- [76] Cartmill M, Dolan G, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000; 14: 458-61.
- [77] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT. Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45:1113-8.

- [78] Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K. Effet of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. *Ann Hematol* 2003; 82: 121-3.
- [79] Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin k): a meta-anlysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 391-7.
- [80] De Moerloose P, Boneu B . traitement anticoagulant et éducation du patient : une nécessité.*STV* 1999 ; 11 :36-41
- [81] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines k. [www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK.03 juillet 2008](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK.03juillet2008).
- [82] Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparaison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-1647.
- [83] Holmt T, Lassen JF, Husted SE, Christensen P, Heickendorff L. A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy. *J Intern Med* 2002; 252(4): 322-331
- [84] Korthe H, Minami K , Breymann T ,Seifert D, Baraktaris A, Wagner O et al . INR self-management after mechanical heart valve replacement :ESCAT (Early self- Controlled Anti-coagulation Trial ). *Z Kardiol.* 2001 ; 90 (Suppl 6) : 118-24
- [85] D'après la communication du Pr A. Steib. Gestion périopératoire des AVK. *Journal de Chirurgie* (2009) 146, S6-S9.
- [86] Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108: 3-13.

- [87] R Taurelle, F Lécuru, C Bauwens. Traitement anticoagulant au cours de la grossesse. *Encycl Méd Chir, Gynécologie/Obstétrique*, 5-044-A-15, Thérapeutique, 25-758-B-10, Cardiologie-Angéiologie, 11-921-A-10, 1997, 5 p.
- [88] Hall JG, Pauli RP, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-140.
- [89] Iturbe-Allesio I, Carmen Fonseca M, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390-1393.
- [90] Sareli P, England MJ, Berk MR et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valves prosthesis. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-1465.
- [91] Oakley C. Pregnancy in patients with prosthetic heart valve. *Br Med J* 1983; 286: 1680-1681.
- [92] Yesim Dargaud, Lucia Rugeri. Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte et maniement des antithrombotiques. *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2009) 13, 404-410.
- [93] Bates SM, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 844S-86S.
- [94] J. Conard, M.H. Horellou, M.M Samama. Grossesse et maladie thromboembolique veineuse: À propos des recommandations nord-américaines et européennes. *Journal des Maladies Vasculaires* (2009) 34, 300-313.
- [95] Taurelle R. Cardiopathie et grossesse. *Tournaire Med. Mises à jour en gynécologie obstétrique*. Vigot. Paris. 1981; 171-194.

- [96] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines k. [www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK). 03 juillet 2008.
- [97] P Mismetti, S Laporte. Dabigatran: données pharmacocliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, vol 28, suppl1, septembre 2009, pages : 8-14.
- [98] Haute autorité de santé. Praxada<sup>®</sup> (Dabigatran etexilate), antithrombotique par voie orale. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_812405/praxda-dabigatranetexilate-antithrombotique-par-voie-orale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_812405/praxda-dabigatranetexilate-antithrombotique-par-voie-orale). Juillet 2008.
- [99] P Missmetti, S Laporte. Rivaroxaban: données pharmacocliniques. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation, vol 27, suppl 3, décembre 2008, pages : 16-21.
- [100] Ricky A. New oral anticoagulants to revolutionise venous thromboembolism (VTE) management. Journal of Orthopaedic Nursing, Volume 13, Issue 4, November 2009, Pages 165-171.

# Serment d'Hippocrate

## Serment d'Hippocrate

**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 maitres 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, honneur et les mobiles 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'imposera entre mon devoir et mon patient.**
- \* Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- \* Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances, médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- \* Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

**Déclaration de Genève,**

**1948**

# قسم ابقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول؛
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 107

سنة : 2014

# حوادث النزيف تحت مضاد الفيثامين ك بالمستعجلات

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

الآنسة : مونية عزيزي

المزودة في 17 يونيو 1988 بخريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : حوادث النزيف الخطيرة - مضاد الفيتامين ك - مضاعفات ناتجة عن  
الأدوية - حالة مستعجلة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس  
ومشرف

السيد: عبد اللطيف بنشقرون بلعباس

أستاذ في جراحة الأحشاء

السيد: عبد الواحد البايث

أستاذ في الإنعاش

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ في الطب الباطني

السيد: علي شعيب

أستاذ في طب القلب والشرابين

أعضاء