

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

ANNEE: 2009

THESE N°: 256

Les accidents hémorragiques graves
sous anti-vitamines k aux urgences

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle Mouna SAFI

Née le 06 Juin 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Accidents hémorragiques graves – AVK – Complication iatrogène – Urgence.

JURY

Mr. M. DIMOU

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Mr. L. BELYAMANI

Professeur Agrégé d'Anesthésie et Réanimation

Mr. L. SAFI

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Mr. A. MOUSSAOUI

Professeur Agrégé d'Anesthésie et Réanimation

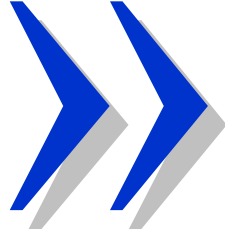
Mr. A. AIT ALI

Professeur Agrégé de Chirurgie Viscérale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم





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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAC
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNANOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSEDDAQ Rachid*

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie

146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie

191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie

236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie

281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique

331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed

- Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOURIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie

429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibteissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

Dédicaces :

Je dédie cette thèse à :

Mes chers parents,

Je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Votre affection et vos encouragements m'ont accompagné tout au long de mes études.

Que cette thèse de doctorat en médecine, soit pour vous la plus belle des récompenses, que dieu vous protège.

A :

**Mon frère Fahd, ma belle sœur Camélia, et leur petite fille Inès.*

**Ma tante Nadia, son mari Larbi et ses enfants Nihal et Anouar.*

**Mon cousin Abdelouahed, ma tante Houria et son mari.*

**Mes amies (Najat Roufik, Kaoutar Sefiani, Imane Roufik, Majdouline Sabi et Asmaa Benfarji): Je vous souhaite toute la réussite que vous méritez.*

A :

**La famille Safi*

**La famille Ouakéd*

**La famille Hilali*

**La famille Raggabi*

**La famille Amazzane*

**La famille Ibn Sallam*

**La famille Oumarir*

**La famille Mjrreb*

**La famille El Maayati.*

A:

**Dr Lahlou, qui m'a été d'une grande aide dans l'aboutissement de ce travail.*

**Mes amies de stage (Ahlam Guendouz, Amal Ghazi, Halima El Moutaraji, Safae Bel Haddad, Salma El Arif, Nassima Ait Bouhaba, Mariam Ali Mohammed, Sanae Yassine.....)*

** A tous ceux et à toutes celles de ma promotion.*

**Et enfin, à tous ceux et à toutes celles qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.*

Remerciements :

J'adresse mes remerciements à :

A mon maitre et président de thèse :

*Dr Dimou, Professeur d'anesthésie et de réanimation
aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat,*

*Vous me faite un grand honneur en acceptant de présider le jury de
ma thèse.*

*Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour l'aimable accueil
que vous m'avez réservé malgré vos nombreuses préoccupations
professionnelles.*

Veillez agréer mes remerciements les plus vifs.

A mon maitre et rapporteur de thèse :

*Dr Belyamani, Pr d'anesthésie et de réanimation aux urgences de
l'hôpital militaire d'instruction de Rabat,*

*Je vous remercie d'avoir bien voulu accepter d'être le rapporteur de
ma thèse.*

*Vous m'avez toujours aimablement reçu malgré les contraintes de
vos nombreux engagements professionnels.*

Veillez agréer l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon maitre et juge de thèse :

*Dr Safi, Pr d'anesthésie et de réanimation chirurgicale
à l'hôpital militaire d'instruction de Rabat,*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les
membres du jury de ma thèse.*

*Veillez me permettre de vous exprimer ma profonde gratitude et
mes remerciements les plus sincères*

A mon maitre et juge de thèse :

*Dr Moussaoui, Pr d'anesthésie et de réanimation
à l'hôpital des spécialités de Rabat,*

Je suis très sensible au grand honneur que vous me faites en acceptant d'être juge de ma thèse.

Veillez agréer ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A mon maitre et juge de thèse :

*Dr Ait Ali, Pr de chirurgie viscérale à l'hôpital militaire
d'instruction de Rabat,*

*Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de me faire
l'honneur d'être juge de ma thèse.*

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

Abréviations :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ATCD : Antécédents.

AVC : Accidents vasculaires cérébraux.

AVK : Anti-vitamine k.

CCP : Concentré de complexes prothrombiniques.

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée.

FDR : Facteurs de risque.

GR : Globules rouges.

HAS : Haute autorité de santé.

Hb : Hémoglobine.

HRP : Hématome rétro placentaire.

HTA : Hypertension artérielle.

IDM : Infarctus du myocarde.

INR : International normalized ratio.

Kg : Kilogramme.

PAM : Pression artérielle moyenne.

PAS : Pression artérielle systolique.

PFC : Plasma frais congelé.

PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart B.

TCA : Temps de céphaline activée.

TP : taux de prothrombine.

UI : Unité internationale.

VHB : Virus d'hépatite B.

VHC : Virus d'hépatite C.

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

Vit K : Vitamine K.



Table des illustrations

<u>Tableau 1</u> : Index de Landefeld.....	7
<u>Figure 2</u> : Prise en charge des surdosages en AVK selon les recommandations de l’HAS.....	15
<u>Figure 3</u> : Schéma de coagulation	17
<u>Graphique 1</u> : AVC hémorragique en fonction du sexe.....	44
<u>Graphique 2</u> : Facteurs de risque de complication hémorragique sous AVK.....	46
<u>Graphique 3</u> : Indications d’une anticoagulation au long cours	48
<u>Graphique 4</u> : Motifs d’admission aux urgences	50
<u>Graphique 5</u> : Modalités de transport aux urgences.....	52
<u>Graphique 6</u> : Diagnostics établis aux urgences	54
<u>Graphique 7</u> : Causes de décès	56
<u>Graphique 8</u> : Taux de respect des recommandations de l’HAS	59



Table des matières

Introduction	1
Revue de la littérature	4
A. Problématique.....	5
B. Recommandations de l’HAS	8
1. Surdosage asymptomatique	8
1.1 Mesures thérapeutiques si l’INR cible est 2,5.....	9
1.2 Mesures thérapeutiques si l’INR cible est 3,5.....	10
2. Hémorragies spontanées ou traumatiques	11
2.1 Critères de gravité d’une hémorragie sous AVK	11
2.2 Conduite à tenir devant une hémorragie non grave	11
2.3 Conduite à tenir devant une hémorragie grave	12
a. Moyens médicamenteux disponibles	12
b. Modalités thérapeutiques recommandées	13
2.4 Conduite à tenir devant un patient victime de traumatisme	14
C. AVK et PPSB	16
1. Physiologie de la coagulation	16
2. AVK.....	18
2.1 Risque hémorragique.....	18
a. Risque hémorragique et décoagulation	18
b. Risque hémorragique et âge	20
c. Risque hémorragique et comorbidités.....	21

d. Risque hémorragique et durée du traitement	22
e. Risque hémorragique et variations de l'INR.....	23
f. Risque hémorragique et facteurs génétiques	23
g. Risque hémorragique et interactions médicamenteuses	23
2.2 Contre-indications	26
a. Contre-indications absolues	26
b. Contre-indications relatives	27
3. Octaplex.....	27
3.1 Composition	28
3.2 Propriétés pharmacologiques	28
a. Propriétés pharmacodynamiques.....	28
b. Propriétés pharmacocinétiques.....	29
3.3 Données cliniques.....	29
a. Indications thérapeutiques	29
b. Posologie et mode d'administration.....	30
c. Contre-indications	30
d. Effets indésirables	30
e. Surdosage	32
4. Vitamine K	32
4.1 Propriétés pharmacologiques	32
a. Propriétés pharmacodynamiques.....	32

b. Propriétés pharmacocinétiques.....	33
4.2 Données cliniques.....	33
a. Indications thérapeutiques	33
b. Posologie et mode d'administration.....	34
c. Contre-indications	34
d. Effets indésirables	35
e. Surdosage	35
Matériel et méthode.....	36
A. Matériel	37
B. Méthode	37
Résultats	42
A. Caractéristiques de la population et facteurs de risques	43
B. Caractéristiques des patients	49
C. Caractérisation de l'événement.....	53
D. Prise en charge thérapeutique effectuée.....	57
E. Délais de prise en charge	58
F. Comparaison avec les recommandations	58
Discussion	60
Conclusion	66
Résumé.....	69
Bibliographie.....	73



I-Introduction

L'utilisation des AVK est plus fréquente avec un âge moyen de 68ans. Les traitements sont initiés généralement par des spécialistes, dans 90% des cas, et suivis par des médecins généralistes, dans 95% des cas. Les principales indications d'une anti coagulation au long court sont la fibrillation auriculaire (58%), le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention de leurs récives (16%), le traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention de sa récive (9%), les valves mécaniques (8%), et les valvulopathies mitrales principalement (2%) [2].

Une anti coagulation au long cours est indiquée chez les patients ayant une valvulopathie mitrale rhumatismale avec une arythmie par fibrillation auriculaire, un antécédent d'embolie systémique, ou en rythme sinusal s'il existe une dilatation de l'oreillette gauche (diamètre supérieur à 5,5centimètres).

En ce qui concerne les valvulopathies aortiques, seule la présence d'un athérome aortique mobile ou de plaques aortiques de plus de 4 millimètres lors de la mesure par échographie transoesophagienne constitue une indication d'anticoagulation au long cours [3].

Cependant, ces traitements sont responsables de complications hémorragiques à l'origine d'environ 17000 hospitalisations par an [4].

Il s'agit de la première cause d'hospitalisation iatrogène en France.

On dénombre 1,2 à 5,5% d'hémorragies graves et 0,25% d'hémorragies fatales par an, soit près de 5000 décès par an dans les suites d'accidents hémorragiques des AVK, ce qui représente 0,6% de la population traitée [5].

Les accidents hémorragiques sous traitement par AVK représentent un problème de santé publique croissant du fait du vieillissement de la population.

Leur incidence et leur gravité reste cependant très mal connue, en particulier les cas d'hémorragies graves admis aux urgences. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans une approche diagnostique d'un surdosage aux AVK tels que la présence ou non d'un saignement, son caractère mineur ou majeur, le contexte médico- chirurgical et social, les circonstances de survenue.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs options sont envisageables, allant d'une simple abstention thérapeutique avec surveillance clinico-biologique, à une chirurgie en urgence, en passant par l'administration de vitamine k et /ou de PPSB. Ces modalités thérapeutiques peuvent être associées, ce qui complexifie la prise en charge.

Bien que celle-ci soit codifiée et fasse l'objet de recommandations précises émises par la Haute Autorité de Santé en Avril 2008, une grande variabilité de pratiques est constatée [3]. Une mauvaise connaissance et/ou application de ces recommandations expose à un risque d'erreur, d'abstention ou de retard thérapeutique responsables d'une mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital.

L'objet de ce travail est d'évaluer la prise en charge, dans le service des urgences de l'Hôpital Militaire d'instruction de Rabat , de cette complication iatrogène, assez fréquente et potentiellement grave, pour laquelle il existe des recommandations récentes. Il cherche à appréhender les caractéristiques des patients présentant des accidents hémorragiques sous AVK (âge, sexe, comorbidité), et les modalités de la prise en charge au service des urgences depuis les recommandations de la Haute Autorité de Santé émises en avril 2008.



*II- Revue de
littérature*

A- PROBLEMATIQUE :

Une surveillance rapprochée du traitement par les AVK par l'Index Normalised Ratio (INR) est nécessaire vu le risque hémorragique. Le premier contrôle s'effectue 24 à 72 heures après la première prise d'AVK puis tous les 2 à 4 jours jusqu'à obtention de 2 INR consécutifs dans les objectifs (entre 2 et 3 sauf pour les valvulopathies et les valves mécaniques entre 3 et 4,5), alors un espacement progressif est possible jusqu'à un intervalle maximal d'un mois [6].

Malgré cette surveillance, on note la survenue de complications hémorragiques. D'après une enquête réalisée en 1998 par le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance, sur un échantillon représentatif de services de médecine et de spécialités médicales des hôpitaux publics, les accidents hémorragiques des AVK viennent au premier rang des accidents iatrogènes, avec 17300 hospitalisations par an [4]. Les anti-vitamines k, sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France [7]. Cela représente 13% des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux [8]. Ces complications iatrogènes sont potentiellement graves avec 5000 décès par an, soit 0.6% de la population sous anti-vitamine k présentant une hémorragie fatale, 8% des hospitalisations en neurochirurgie pour des hémorragies du système nerveux central [7]. L'hémorragie intra cérébrale sous AVK est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité supérieur à 50%.

La prise en charge de ces complications hémorragiques fait l'objet de recommandations professionnelles émises en Avril 2008. Le traitement médicamenteux constitué par la vitamine k parfois associée aux PPSB

(Prothrombine Proconvertine Stuart B), peut être complété par un geste d'hémostase (artériographie avec embolisation, chirurgie d'hémostase).

Cependant, une enquête de pratique française réalisée en 2002, révèle que sur 198 hémorragies graves aux urgences, seules 30% des prises en charges sont considérées comme adaptées (vitamine k utilisée seule/ surconsommation de PFC/ posologie excessive de vitamine k/sous dosage en PPSB) [9].

Une enquête a été réalisée au Mans, entre janvier et novembre 2005, en vue de recommandations de bon usage. C'est une étude rétrospective portant sur 46 dossiers de patients ayant reçu des PPSB aux urgences. Elle montre que pour 26% des patients l'indication du PPSB est à rediscuter dans 67% des cas parce qu'il s'agit de saignements de gravité modérée (hématurie, épistaxis, hématomes) et dans 33% des cas car l'intervention chirurgicale est jugée trop tardive par rapport à l'administration de PPSB (délai de plus de 6 heures).

D'autre part il ressort de cette enquête que la posologie moyenne de PPSB prescrite ne semble pas être influencée par la gravité de l'indication, ni l'INR initial, et est de 20 à 22 UI/kg [10].

Il existe des outils permettant la prévention et une prise en charge adaptée des surdosages en AVK. En effet, des facteurs de risque d'une complication hémorragique ont été identifiés [11] : INR > 4, durée du traitement < 3mois ou > 3ans, comorbidités (> 70ans, insuffisance rénale et hépatique, HTA, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique), interactions médicamenteuses (principalement avec les antibiotiques, les antifongiques, l'amiodarone, AINS, et antiagrégants plaquettaires), la qualité de l'information ainsi que l'index de Landefeld. Ce dernier permet de déterminer un risque de

saignement majeur à 3 et 12 mois en additionnant les facteurs de risque suivants : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'AVC, antécédent de saignement gastro-intestinal, comorbidités (anémie, insuffisance rénale ou hépatique, infarctus du myocarde). Chacun de ces items s'il est présent, est associé à un point. Le total des points (de 0 à 4) permet de déterminer un risque faible (0 point), moyen (1 à 2 points) ou élevé (3 à 4 points) corrélé à un risque estimé de saignement majeur à 3 et 12 mois [12]. (Tableau 1)

De plus il existe des recommandations professionnelles (HAS Avril 2008) pour la prise en charge des accidents hémorragiques.

Tableau 1 : Index de Landefeld

Risque de saignement majeur :	Risque faible (0point)	Risque moyen (1à 2 points)	Risque élevé (3à4 points)
A 3 mois	2%	5%	23%
A 12 mois	3%	12%	48%

B- LES RECOMMANDATIONS DE L'HAS :

Trois types de situations ont été retenus comme devant faire l'objet de recommandations en avril 2008 [13] :

1. 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 apparaît 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 ;

2. La survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage ;

3. 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.

1 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.

1-1) mesures thérapeutiques si l'INR cible est 2,5 (fenêtre entre 2 et 3) :

- **INR < 4** : Pas de saut de prise.

Pas d'apport de vitamine k.

- **4 < ou = INR < 6** : Saut d'une prise.

Pas d'apport de vitamine k.

- **6 < ou = INR < 10** : Arrêt du traitement par AVK.

1 à 2 mg de vitamine k per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme Pédiatrique).

- **INR > ou = 10** : Arrêt du traitement par AVK.

5mg de vitamine k per os (1/2 ampoule buvable forme pédiatrique).

1-2) Les mesures thérapeutiques si l'INR cible est 3,5 (fenêtres entre 2,5 et 3,5 ou entre 3 et 4,5) :

- **4 < ou = INR < 6** : Pas de saut de prise.

Pas d'apport de vitamine k.

- **6 < ou = INR < 10** : Saut d'une prise.

Un avis spécialisé (par exemple un 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 ampoule buvable forme pédiatrique).

- **INR > ou = 10** : Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé. Dans tous les cas la cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

En cas de persistance d'un INR supratherapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

2- Hémorragies spontanées ou traumatiques :

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

2-1) critères de gravité d'une hémorragie sous AVK :

Présence d'au moins un des critères suivants :

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

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

2-2) Conduite à tenir devant une hémorragie non grave :

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si l'environnement médico-social du patient et le type d'hémorragie le permettant (par exemple : épistaxis rapidement contrôlables, etc.). La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

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

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

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

2-3) Conduite à tenir devant une hémorragie grave :

a) Moyens médicamenteux disponibles :

La vitamine k et les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) ou Prothrombine Proconvertine Stuart B(PPSB) sont les moyens médicamenteux les plus appropriés. Les deux spécialités CCP ou PPSB commercialisés en France en Avril 2008 sont le Kaskadil*et l'Octapex*.Les posologies de PPSB sont exprimées en unités de facteur9 et celles de la vitamine k en mg.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un PPSB, il est recommandé de ne pas utiliser le Plasma Frais Congelé (PFC) dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK. Celui-ci ayant une efficacité et une rapidité d'action moindre [14].

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur7 activé recombinant (eptacog alpha, disponible en Avril 2008 sous le nom NovoSeven*) dans le but d'antagonisation des effets des AVK.

b) Modalités thérapeutiques recommandées :

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière. A l'admission du patient il est recommandé de mesurer l'INR en urgence, cependant la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 minutes), la réalisation d'un INR par micro méthode au lit du patient est recommandée. La restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR<1,5) doit être réalisé dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

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

Il est recommandé :

- D'arrêter l'AVK

- D'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques :

La posologie est fonction de l'INR. Si l'on prend l'exemple de l'octaplex* la dose administrée sera de 35UI /kg si l'INR initial est entre 2 et 3, de 40UI/kg s'il est entre 3 et 3,5 et de 50UI/kg s'il est supérieur à 3,5. Si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible, une dose de 25UI/kg d'équivalent facteur IX sera administrée en première intention. La vitesse d'injection intraveineuse préconisée est de 4ml/minute, mais l'administration en bolus (3minutes) permet d'obtenir le même taux de correction.

- D'administrer en urgence de la vitamine k, administration concomitante de 10mg de vitamine k par voie orale ou per os quel que soit l'INR de départ.

- De réaliser des contrôles biologiques : La réalisation d'un INR 30 minutes après l'administration du CCP est recommandée. Si l'INR reste supérieur à 1,5 réalisation d'une administration complémentaire de CCP adaptée à la valeur de l'INR. Un nouveau contrôle de l'INR 6 à 8 heures plus tard puis quotidiennement pendant la période critique est recommandé.

- D'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (transfusion de culots globulaires si besoin, correction d'une hypovolémie.....).

2-4) Conduite à tenir devant un patient victime de traumatisme :

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

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

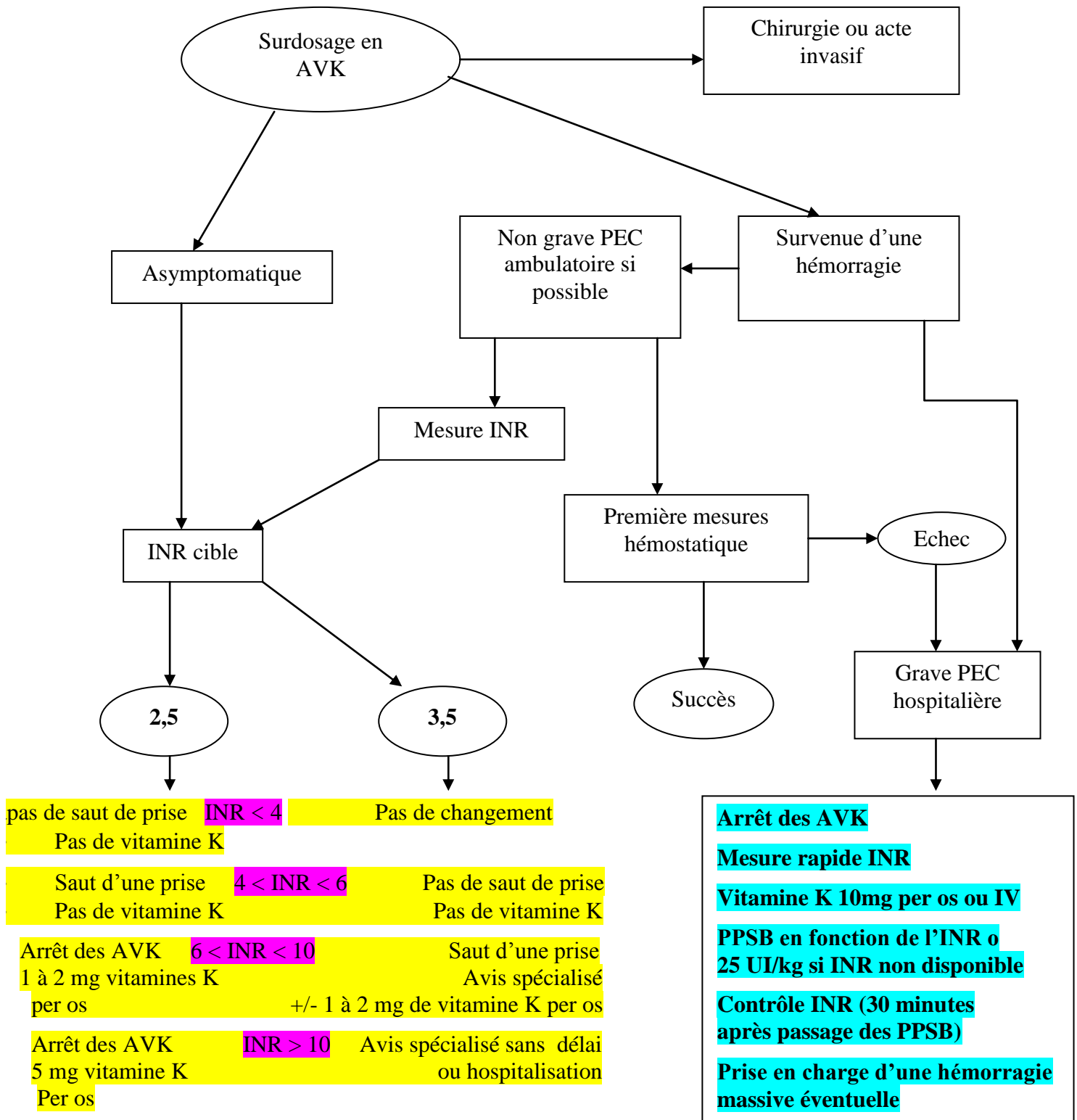


Figure 2 : Prise en charge des surdosages en AVK selon les recommandations de l'HAS :

C- AVK ET PPSB :

1-Physiologie de la coagulation :

L'hémostase est un phénomène physiologique permettant de limiter les pertes sanguines provoquées par une lésion vasculaire. La lésion de l'endothélium vasculaire va en effet provoquer la formation d'un thrombus plaquettaire (hémostase primaire) et la formation d'un réseau de fibrine insoluble qui va consolider ce thrombus (coagulation plasmatique). La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques entraînant l'activation en chaîne de facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs (zymogènes) [15].

Il s'agit d'un phénomène localisé au site de la brèche vasculaire car cette cascade de réactions, malgré son auto amplification , est limitée et régulée par différents systèmes d'inhibiteurs physiologiques. L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, un équilibre ayant pour conséquence un risque hémorragique (déficit en facteurs) ou thrombotique (excès de facteurs activés ou déficit en inhibiteurs). Les protéines de la coagulation sont synthétisées dans les hépatocytes puis excrétées dans la circulation sanguine, à l'exception du facteur tissulaire produit par l'endothélium vasculaire [15 ,16].

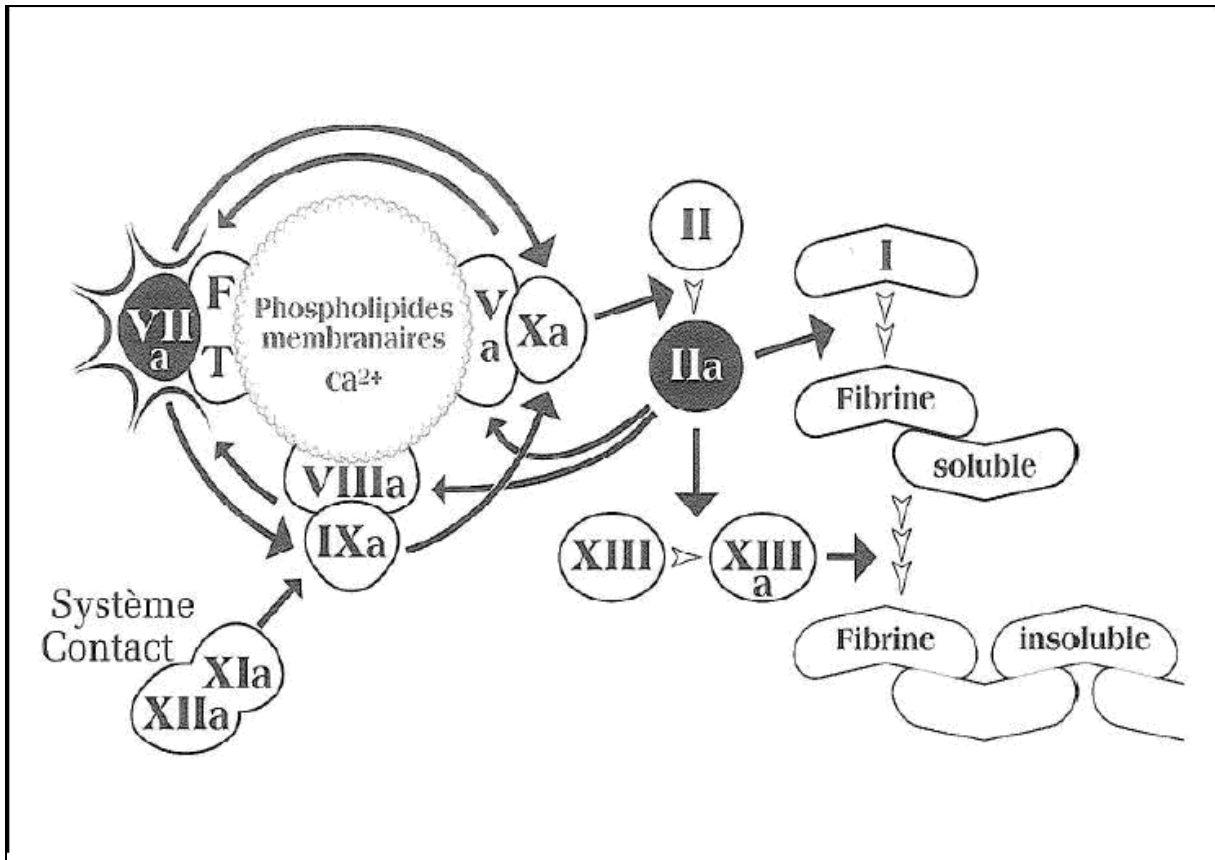


Schéma montrant la cascade de la coagulation selon HEMKER [18]

Parmi les protéines plasmatiques de la coagulation, certaines n'acquièrent leur activité fonctionnelle qu'en présence de la vitamine k. La vitamine k est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (vitamine k1) en particuliers les légumes verts ou synthétisée par la flore intestinale (vitamine k2). Etant liposoluble, son absorption est étroitement liée à la fonction biliaire et se fait au niveau de l'intestin grêle. La vitamine k gagne ensuite le foie où elle subit un cycle d'oxydation réduction indispensable à son action sur les 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) ; et deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation : Les protéines C et S [17].

2- AVK :

Les anti-vitamines k ont une analogie structurale avec la vitamine k. Ils bloquent son cycle d'oxydation réduction dans l'hépatocyte agissant comme des inhibiteurs compétitifs et ayant ainsi une activité antagoniste. Ils ont un impact sur l'ensemble des facteurs vitamine k dépendants et ralentissent donc la coagulation.

Leur élimination se fait par voie rénale et hépatique [17].

2-1) Risque hémorragique :

Les manifestations hémorragiques sont les complications les plus fréquentes et les plus graves générées par les AVK.

Elles sont responsables en France de plus de 17000 hospitalisations et 4000 décès chaque année. La localisation et la sévérité de l'hémorragie peuvent être variables. L'hémorragie cérébrale est la plus grave et à l'origine du plus grand nombre de décès. Le risque d'hémorragie intra crânienne est multiplié par 10 sous AVK même en dehors d'un épisode de surdosage [19].

a) risque hémorragique et décoagulation :

L'étude Penning-van Beest [20] était une étude prospective cas-contrôle, randomisée réalisée sur une population de 50 patients traités par anti-vitamines k. 25 de ces patients était en surdosage d'anti-vitamine k avec un INR supérieur ou égal à 6 et les 25 autres avaient un traitement équilibré avec un INR en zone

thérapeutique (2 à 4). L'objectif était de doser les facteurs de la coagulation vitamine k dépendants (facteurs II, VII, IX et X) et des protéines C et S et de comparer leur taux dans les deux groupes. Il ressort de cette étude que les moyennes des taux de facteurs vitamine k dépendants et de protéines C et S en UI/ml, sont plus abaissés dans le groupe de patients surdosés en AVK (INR médian 7) par rapport au groupe avec un traitement équilibré (INR médian 2,9) : Facteurs II 0,10vs 0,18 / VII 0,10vs 0,24/ IX 0,21vs 0,38 / X 0,07vs 0,11 protéine C 0,18 vs 0,32 / S 0,14vs 0,30. Comme on pouvait s'y attendre, la concentration plasmatique des facteurs vitamine k dépendants est liée au degré d'anti coagulation avec une réduction proportionnelle à l'intensité de la coagulation [20].

Levin et Raskob ont mis en évidence dans leur étude que le risque hémorragique augmente avec l'intensité de la décoagulation : plus l'INR est élevé plus le risque hémorragique est grand [3].

Des études randomisées incluant des patients traités par anti-vitamine k pour une thrombose veineuse profonde, une prothèse valvulaire mécanique, une arythmie complète par fibrillation auriculaire, ou un syndrome des anti-phospholipides ont toutes rapportées une relation entre l'objectif d'INR et le risque hémorragique.

La fréquence des hémorragies graves chez les patients sous AVK ayant un objectif d'INR entre 2 et 3, est diminuée de moitié par rapport à celle du même événement chez les patients sous AVK ayant un objectif d'INR > 3.

Dans une étude cas témoin on observe un doublement du risque d'hémorragie cérébrale pour chaque augmentation de l'INR de 1.

L'intensité de la décoagulation est probablement le plus important facteur de risque d'hémorragie intracrânienne, indépendamment de l'indication d'anti coagulation, avec un risque augmentant dramatiquement pour un INR supérieur à 4-5 [11].

L'augmentation du risque hémorragique chez les patients traités par des anti-vitamines k est faible chez les patients ayant un traitement équilibré. Chez des patients traités par warfarine pour une arythmie complète par fibrillation auriculaire, le taux annuel d'hémorragie grave est de 1,3% contre 1% chez les patients témoins, et le taux d'hémorragie cérébrale est de 0,3% contre 0,1% dans le groupe témoin [11].

Les complications hémorragiques peuvent donc survenir avec un traitement équilibré mais il a été prouvé que ce risque est nettement majoré lorsque l'INR est situé au dessus de la zone thérapeutique [19].

Murphy et Casey ont montré dans leur étude que pour tout épisode d'INR supérieur ou égal à 8, il y'avait 12,9% d'hémorragie majeure [21].

b) risque hémorragique et âge :

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 [22].

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 [23]. 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 [24].

Dans une revue de la littérature, des études décrivant les risques de saignement dans les différentes tranches d'âge, Hutten et Al ont identifié 8 articles montrant clairement une multiplication par 2 du risque de saignement chez les personnes âgées. Dans une analyse multi variable par Pengo et Al, un âge supérieur à 75 ans était la seule variable indépendante rattachée au risque de saignement primaire c'est-à-dire sans rapport avec une lésion organique. Le risque d'hémorragie cérébrale est aussi augmenté chez les personnes âgées en particulier celles de plus de 75ans lorsque l'INR est dans la zone supra thérapeutique. En effet le risque d'hémorragie cérébrale est multiplié par 2,5 pour un INR entre 3,5 et 3,9 et par 1,3 pour un INR entre 2 et 3 chez des patients ayant 85 ans ou plus, par rapport à ceux entre 70 et 74 ans [11].

Chez les patients de 80 ans et plus traités par anti-vitamine k, le manque d'éducation sur l'anticoagulation et la poly médication sont des facteurs prédictifs d'un plus grand risque hémorragique [11].

c) Risque hémorragique et comorbidités :

Les comorbidités telles que : L'hypertension artérielle, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, de cardiopathie évoluée, d'insuffisance rénale ou hépatique, de diabète ou la présence d'une pathologie néoplasique représentent des facteurs de risque hémorragiques [12, 25,26].

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 [25].

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 [26].

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 [27].

d) Risque hémorragique et durée du traitement :

Certaines études ont montré que le risque hémorragique diminuait avec la durée du traitement AVK. Le risque hémorragique est maximal en phase d'initiation du traitement : lors des 3 premiers mois et plus particulièrement pendant le premier mois [3,5]. Six études font état d'un plus grand nombre d'hémorragie dans les débuts de l'anticoagulation. Dans l'une d'elles la fréquence d'hémorragies majeures passe de 3% par mois le premier mois d'anticoagulation, à 0,8% par mois le reste de la première année puis 0,3% par mois au-delà de la première année [28]. Il est possible que de nombreux patients arrêtent leur traitement anticoagulant, pour diverses raisons, dans les premiers mois et que ceux continuant soient donc perçus comme ayant une meilleure tolérance au traitement.

e) Risque hémorragique et variations de l'INR :

Une variation de l'anticoagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen [11].

f) Risque hémorragique et 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 apparaît lié au surdosage survenant chez les métaboliseurs lents d'anti-vitamine k possédant les variantes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 [11].

g) Risque hémorragique et interactions médicamenteuses :

De nombreux médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti-vitamines k, en particulier les anti-agrégants 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'anticoagulation 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 3874patients. 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'anticoagulation 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 étaient très élevés 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 anti-agrégant 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 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) [29]. Cette observation est confirmée par deux études randomisée. 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 [30] 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 Ibuprofen* 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 warfarin+ ketoprofen* [11].

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 saignements de 8 à 11 fois par rapport à la population générale [31].

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 gastro-duodéal 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 [32].

La prise intercurrente d'anti-agrégant 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.

2-2) Contre-indications :

a) contre-indications absolues :

Les contre-indications absolues aux AVK sont [33,34] :

- L'hypersensibilité connue à l'indanédione, aux dérivés coumariniques ou aux excipients ;
- L'insuffisance hépatique sévère ;
- L'association à certains médicaments tels que : Acide acétylsalicylique à forte dose, miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pyrazolés ;
- L'association avec le millepertuis ;
- L'allaitement (pour le groupe des indanédiones) ;

L'hypersensibilité ou l'intolérance au gluten (pour le groupe des indanédiones).

b) contre-indications relatives :

Les contre-indications relatives aux AVK sont [33,34] :

*Des lésions organiques susceptibles de saigner, intervention chirurgicale récente (particulièrement neurochirurgicale ou ophtalmologique), possibilité de nouvelle chirurgie, ulcère gastroduodéal récent ou en évolution, présence de varices oesophagiennes, HTA sévère, AVC hémorragique.

*L'insuffisance rénale sévère : Clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min.

*La grossesse (premier et troisième trimestres).

*L'association avec autres médicaments tels que : Acide acétylsalicylique à faible dose, anti-inflammatoires non stéroïdiens non pyrazolés par voie générale, chloramphénicol par voie générale, diflunisal, fluoro- uracile (uniquement pour la coumadine).

*Les risques particuliers liés au terrain chez le sujet très âgé (se reporter au chapitre concernant la personne âgée).

3- Octaplex* :

L'octaplex* est un médicament dérivé du sang. Il fait donc l'objet d'une obligation de traçabilité par l'intermédiaire d'ordonnances nominatives [33,35].

3-1) Composition :

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.

3-2) propriétés pharmacologiques :

a) propriétés pharmacodynamiques :

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. Le facteur VII est le zymogène du facteur VIIa (sérine protéase activée) par lequel la voie extrinsèque de la coagulation est activée. Le complexe facteur tissulaire-facteurVIIa active les facteurs IX et X, entraînant la formation des facteurs IXa et Xa. La prothrombine (facteur II) est activée et transformée en thrombine. Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est converti en fibrine ce qui aboutit à la formation du caillot. La formation normale de thrombine est aussi essentielle à la fonction plaquettaire dans l'hémostase primaire (figure 3).

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 [35].

b) propriétés pharmacocinétiques :

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 [33].

3-3) Données cliniques :

a) Les indications thérapeutiques :

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 [35].

b) Posologie et mode d'administration :

La posologie de l'Octaplex* s'exprime en unités par kilogramme d'équivalent facteur IX. Elle est à adapter en fonction de l'INR initial et de l'INR souhaité. Pour un INR cible égal à 1,5 la posologie est de 15,20 ou 30UI/kg selon que l'INR initial est respectivement entre 2 et 3, entre 3 et 3,5 ou supérieur à 3,5. Si l'INR initial n'est pas connu, une dose de 25 UI/kg sera administrée en première intention.

L'administration se fait par voie intraveineuse, la perfusion doit débiter à la vitesse de 1ml par minute, puis 2-3 ml/minute [33].

c) contre-indications :

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 [33].

d) effets indésirables :

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 un 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 et

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 [35].

e) surdosage :

L'utilisation de doses élevées de complexe prothrombinique humain a été associée à des cas de CIVD, d'infarctus du myocarde, de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

De même, en cas de surdosage, le risque de développement de complications thromboemboliques ou de CIVD est augmenté [33].

4- Vitamine k : La vitamine k1 est la Phytoménadione [33].

4-1) Propriétés pharmacologiques :

a) Propriétés pharmacodynamiques :

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

L'effet de la vitamine k1 n'est pas immédiat, mais est obtenu en 4 à 6 heures, même lorsque celle-ci est administrée par voie veineuse [33].

b) propriétés pharmacocinétiques :

La vitamine k1 liposoluble est absorbée très rapidement par le tube digestif en présence de sels biliaires, presque aussi rapidement par voie orale que par voie veineuse, puis est stocké dans le foie. Son élimination se fait par voies biliaire et urinaire sous forme conjuguée.

Les réserves de l'organisme couvrent les besoins pendant environ 8 jours.

La vitamine k1 ne traverse pas facilement la barrière placentaire et son élimination dans le lait maternel est faible [33].

4-2) Données cliniques :

a) indications thérapeutiques :

La vitamine k1 chez l'adulte, est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine k, que ce soit une carence d'apport, de résorption digestive ou 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 du syndrome de malabsorption (résection intestinale étendue, mucoviscidose, colite ulcéreuse, maladie de crohn, dysentérie).

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 anticoagulants oraux (AVK) et à l'occasion les raticides [33].

b) Posologie et mode d'administration :

La vitamine k1 existe en solution, buvable ou injectable par voie intraveineuse ou intramusculaire. La voie intraveineuse lente doit être préférée à la voie intramusculaire. La posologie et le rythme d'administration varient, de 0,5 à 20 mg, en fonction de l'âge, de l'indication, de la voie d'administration et des résultats des contrôles biologiques (INR). Les posologies élevées, pouvant rendre le patient très longtemps réfractaire au traitement anticoagulant, sont à éviter.

En cas de surdosage aux AVK avec un INR supérieur à 6 et en l'absence d'hémorragie sévère, la posologie usuelle est de 0,5mg, adaptée en fonction de l'INR ; la posologie sera augmentée à 1mg si l'INR est supérieur ou égal à 10.

En cas de surdosage avec hémorragie sévère, la posologie usuelle est de 10 à 20 mg de vitamine k1. Le délai d'action de la vitamine k conduit à lui associer d'emblée, des facteurs de la coagulation.

En cas d'intoxication par les raticides, la posologie est de 50mg à répéter si besoin. En effet, les produits ont une très grande affinité pour les lipides et sont libérés progressivement sur une longue durée [33].

c) Les contre-indications :

Les seules contre-indications sont les antécédents d'allergie à la vitamine k ou à l'un des excipients.

d) effets indésirables :

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

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

e) surdosage :

Une résistance temporaire aux AVK peut s'observer, notamment lorsque l'on utilise de fortes doses de vitamine K1. Dans ce cas, il peut être nécessaire, lorsque l'on reprend le traitement anticoagulant, de le prescrire à une posologie plus élevée que la posologie initiale, voire d'utiliser un anticoagulant agissant par un autre mécanisme [33].



*III-Matériel et
méthode*

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prise en charge des accidents

Hémorragiques sous AVK aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat, d'identifier les erreurs par rapport aux nouvelles recommandations de l'HAS, et d'essayer de dégager des axes d'amélioration.

A-MATERIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, incluant tous les patients ayant reçu de la vitamine k aux urgences de l'hôpital militaire de Rabat, depuis les nouvelles recommandations de l'HAS d'Avril 2008. Cela représente 16 patients sur une période de sept mois (Avril à Octobre 2009 inclus).

B-METHODE :

Les dossiers de ces patients ont été obtenus en interrogeant la base de données des registres hospitaliers du service des urgences médico chirurgicales de l'hôpital militaire de Rabat.

En effet, les données cliniques ont été extraites des dossiers puis saisies dans un tableau Excel.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques de la population / facteurs de risques : Sexe, poids, âge > 65ans, ATCD d'hémorragie digestive, ATCD d'AVC, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, anémie, infarctus du myocarde, Index de Landefeld.
- Indication de la prescription initiale du traitement par AVK.
- Caractéristiques de l'admission des patients :

- * modalités du transport (SAMU, ambulance, voiture personnelle, sapeurs pompiers) ;
- * personne décidant le transfert aux urgences (médecin de ville, transfert inter hospitalier, patient de lui même, centre 15).

- Caractérisation de l'événement : Caractère mineure ou majeure de l'hémorragie définie par : Sa localisation, la nécessité de transfusion de culots globulaires, la présence d'une instabilité hémodynamique,

L'existence d'un engagement du pronostic vital ou fonctionnel.

- Prise en charge thérapeutique effectuée :

Types de thérapeutiques, posologie de la vitamine k en mg, modalités d'administration des traitements intraveineux ou per os ;

Evaluation du respect des indications des thérapeutiques et des posologies utilisées ;

Type de chirurgie ;

Monitoring biologique : TP, TCA, INR, Clairance de créatinine selon la formule de Gault et Cockcroft.

- Délais de prise en charge : diagnostic et thérapeutique.
- Devenir et suivi du patient (clinique et biologique : TP et INR de contrôle à 30 minutes)

Le tableau de recueil de données est celui utilisé dans l'étude BOAT (Bleeding during Oral Anticoagulation Treatment). Cette étude a pour objectif de mesurer l'impact, d'une approche multidisciplinaire et de revues de morbi-

mortalité, sur la qualité de la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous traitement par Anti-vitamine k aux urgences.

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

La fiche d'exploitation utilisée dans cette étude :

Nom :

Age :

Sexe :

ATCD : Hémorragie digestive

AVC

IDM

Anémie

Insuffisance hépatique

Insuffisance rénale

Indication AVK :

Caractéristique d'admission : SAMU

Ambulance

Véhicule personnel

Sapeurs pompiers

Autres

Motifs d'admission : Saignement

Chute

Signes neurologiques focaux

Anémie

Signes digestifs non hémorragiques

Autres

Caractère de l'événement : Hémorragie mineure

Hémorragie majeure : Transfusion, instabilité

hémodynamique

Hémorragie cérébrale

Hémorragie digestive (haute ou basse)

Métrorragie

Hémopéritoine

Hémorragie cutanée

HRP

Décès

INR à l'admission :

Hb initiale :

PEC effectuée : Transfusion de GR

PFC

Vit k

Acte chirurgical

Evolution biologique : TP :

INR :

Délai entre l'arrivée et la prise en charge :

Devenir du patient :



IV – Résultats

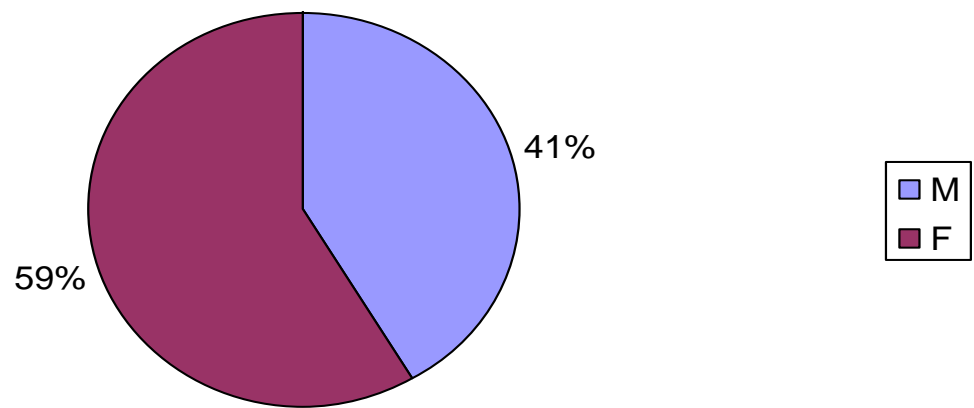
Cette étude rétrospective et descriptive porte sur 16 dossiers d'accidents hémorragiques sous AVK, ayant reçu de la vitamine k aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction de rabat.

A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ET FACTEURS DE RISQUE:

Sur une durée totale de sept mois, 16 patients ont reçu de la vitamine k aux urgences de l'hôpital militaire de rabat.

Sur l'ensemble de ces patients, on note 58,6% de femmes et 41,4% d'hommes. La moyenne d'âge est de 54 ans (25 à 85 ans). (Graphique 1).

graphique 1:AVC hémorragique en fonction du sexe:

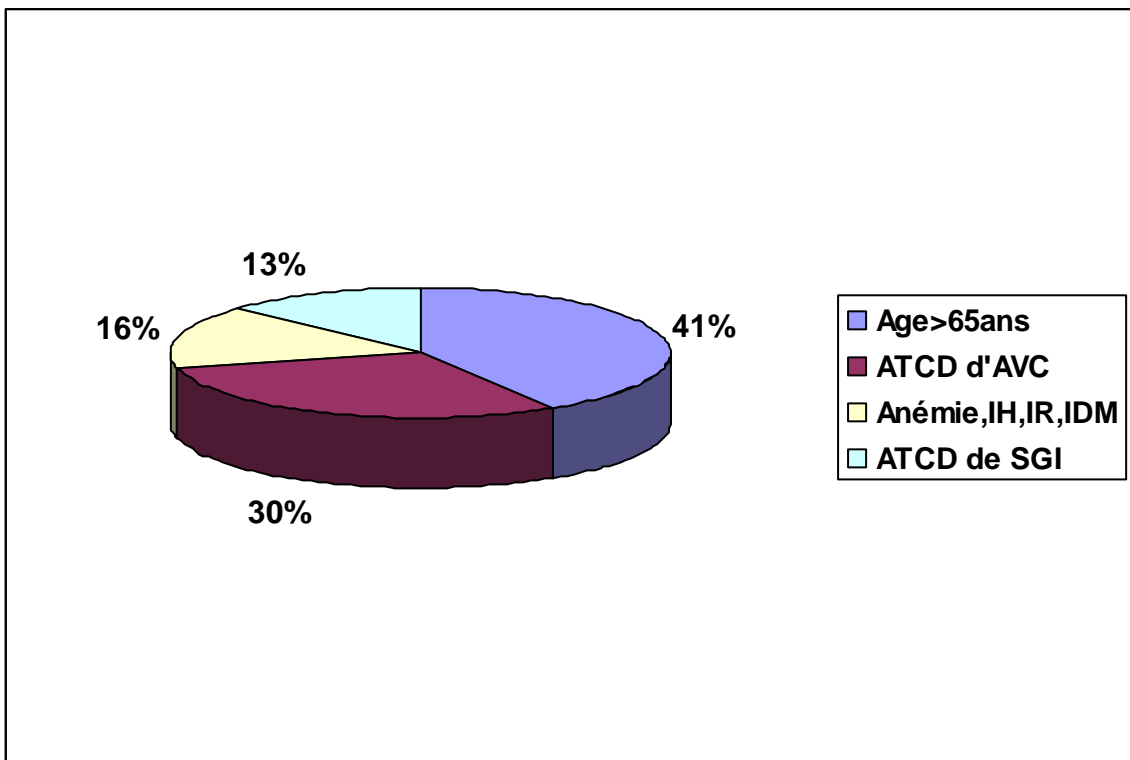


Le risque hémorragique a été évalué à partir de l'indice de Landefeld en fonction de certains facteurs de risque que sont : l'âge > 65ans, antécédent d'accident vasculaire cérébral, de saignement gastro-intestinal, d'infarctus du myocarde, d'anémie, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique.

L'âge était présent comme facteur de risque dans 41% des cas, les antécédents d'accident vasculaire cérébral dans 30%, les antécédents de saignements gastro-intestinaux dans 13% et les antécédents d'anémie ou d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique étaient présents chez 16 % des patients. (Graphique 2).

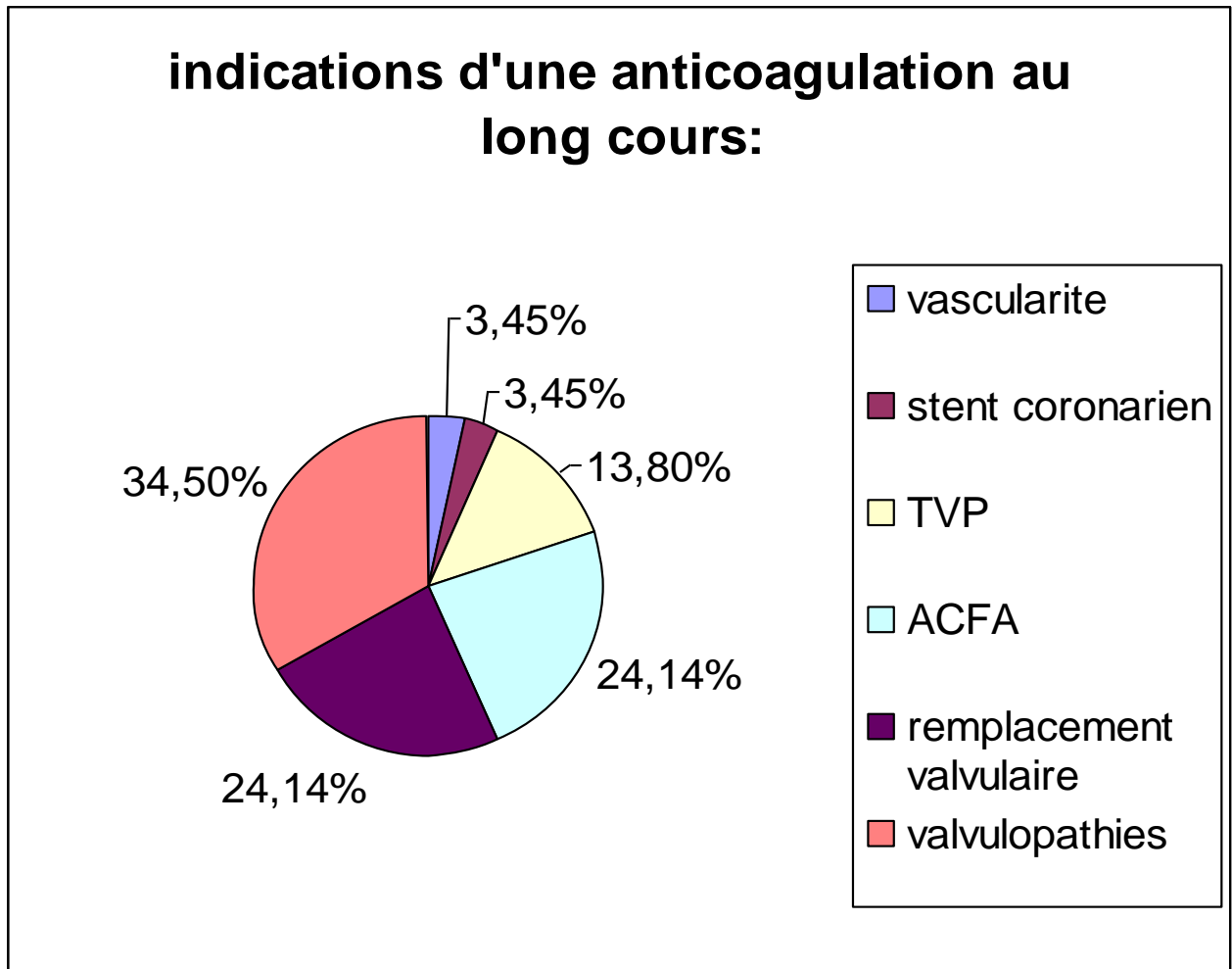
34,5% des patients présentaient un risque hémorragique modéré, et 65,5% des patients présentaient un risque faible.

FDR de complication hémorragique sous AVK



Graphique 2 : FDR de complication hémorragique sous AVK

L'indication d'anticoagulation au long cours la plus fréquente était la valvulopathie (34,5%), suivie par les remplacements valvulaires et l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (chacun 24,14%), puis les thromboses veineuses profondes (13,8 %) et enfin le stent coronarien et les vascularités (3.45% chacun) (Graphique 3)



Graphique 3 : les indications d'une anticoagulation au long cours :

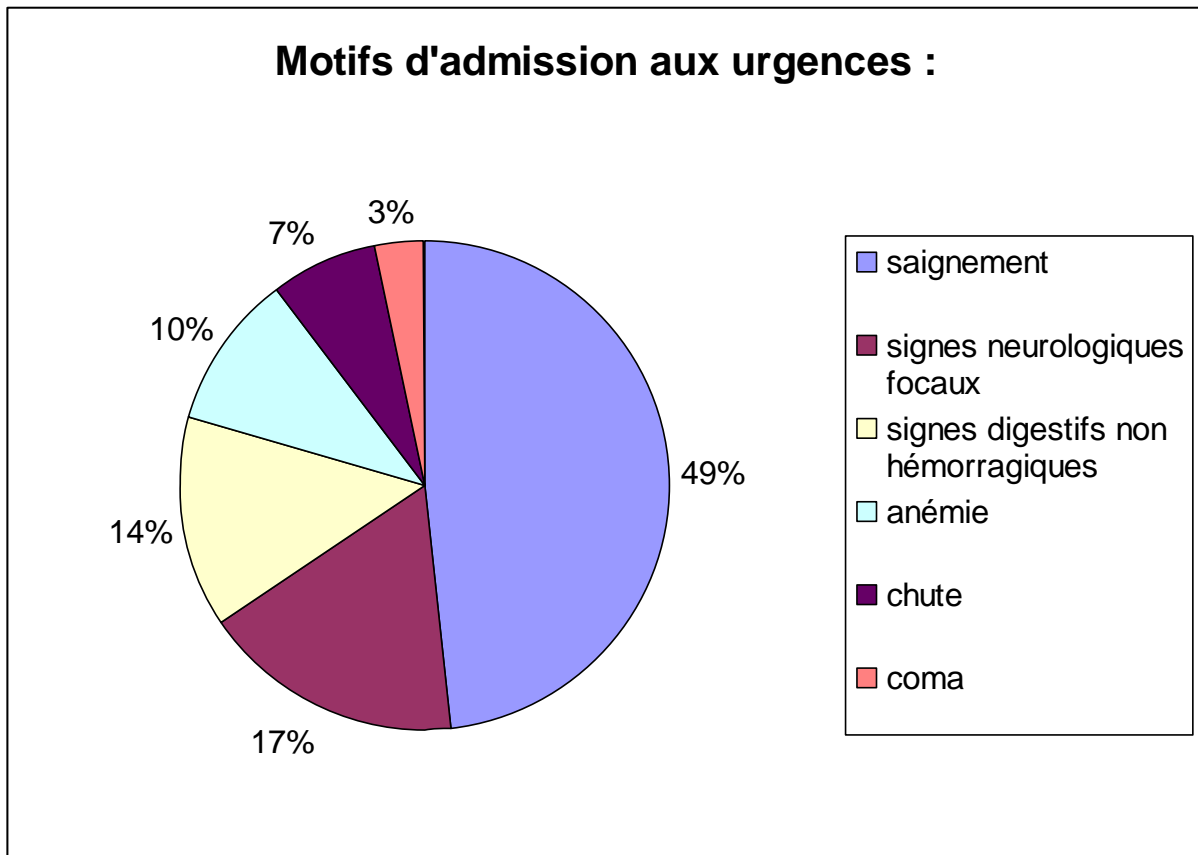
L'anticoagulant le plus souvent utilisé est le Sintrom (98 % des cas).

Un anti-agrégant plaquettaire était associé au traitement anticoagulant dans 4% des cas.

B- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION AUX URGENCES :

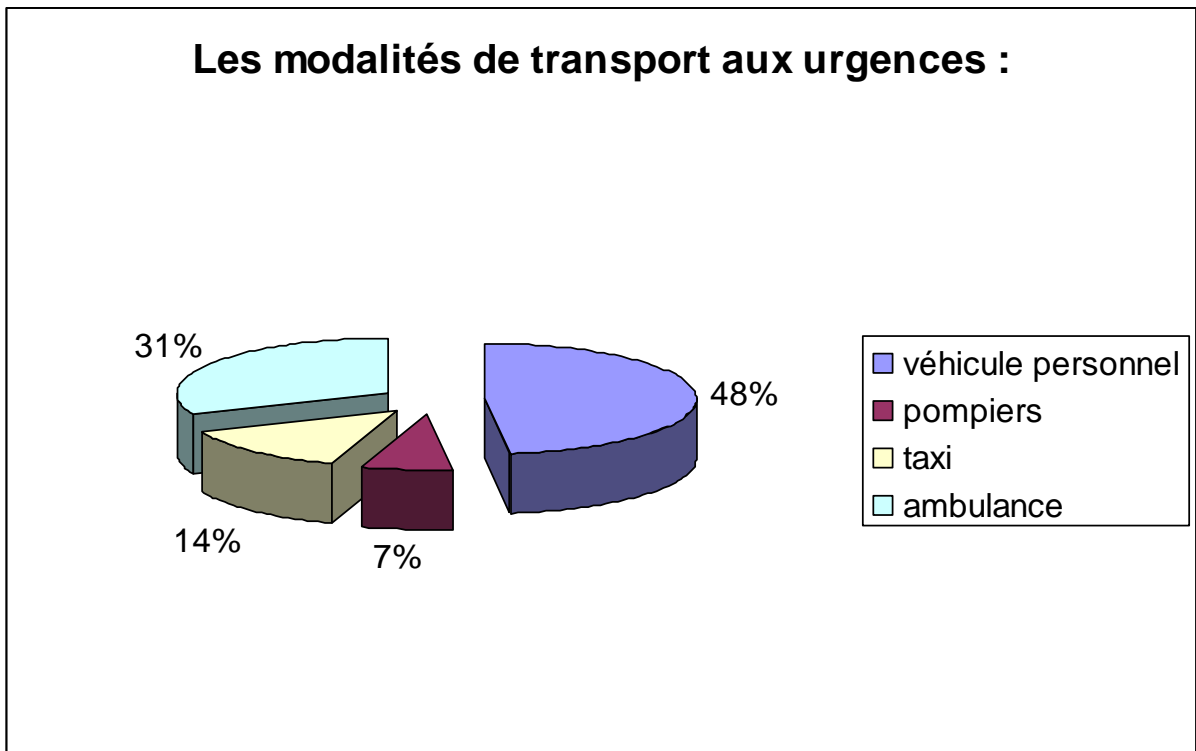
- Ils étaient adressés aux urgences par un médecin de ville dans 31% des cas, de leur domicile dans 65,5% des cas, et venaient d'un centre hospitalier départemental dans les 3,5% des cas restants.

- Le motif d'admission aux urgences était dans 48,28% des cas un saignement, dans 17,24% des cas la présence de signes neurologiques focaux, dans 13,8% des cas la présence de signes digestifs non hémorragiques, dans 10,34% des cas la présence d'une anémie, dans 6,9% des cas la survenue d'une chute ,et dans les 3,44%des cas restants la survenue d'un coma. (Graphique 4).



Graphique 4 : Motifs d'admission aux urgences

Les patients arrivaient par leur véhicule personnel dans 48,27% des cas, par ambulance dans 31,03% des cas, par taxi dans 13,8% des cas et avec les pompiers dans 6,9% des cas. (Graphique 5).

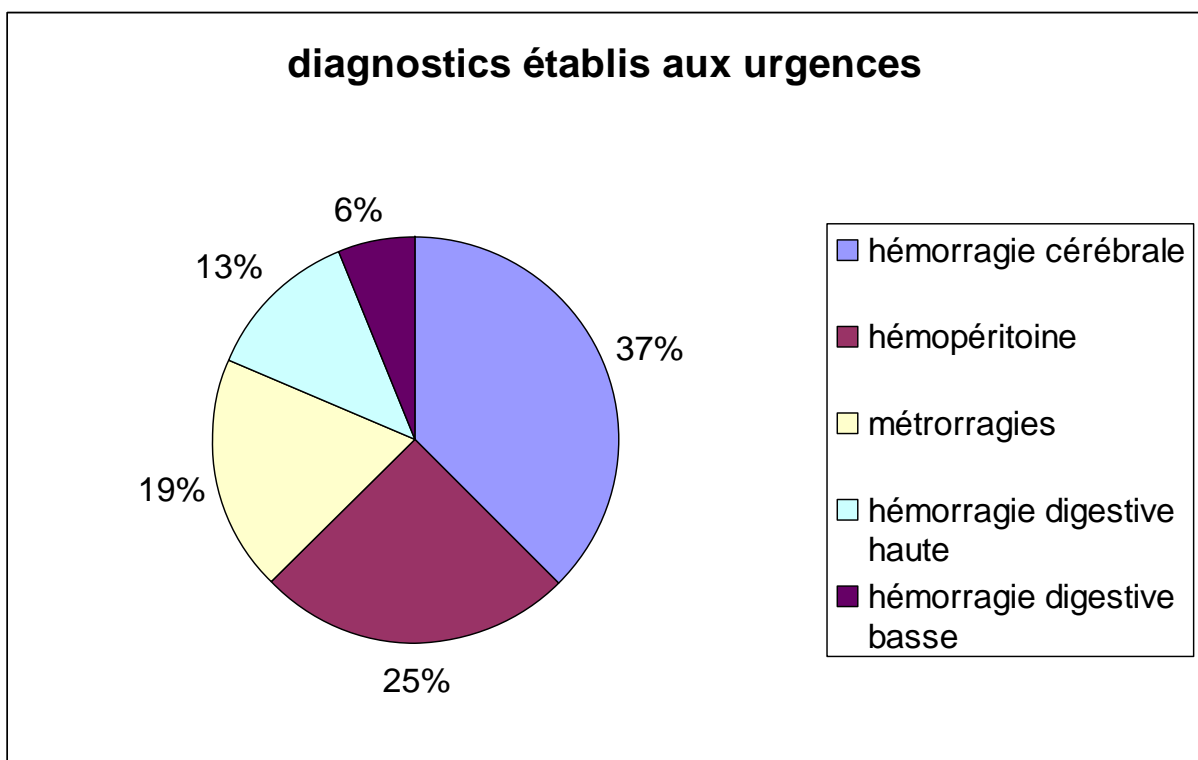


Graphique 5 : Les modalités de transport aux urgences

C- CARACTERISATION DE L'ÉVÉNEMENT :

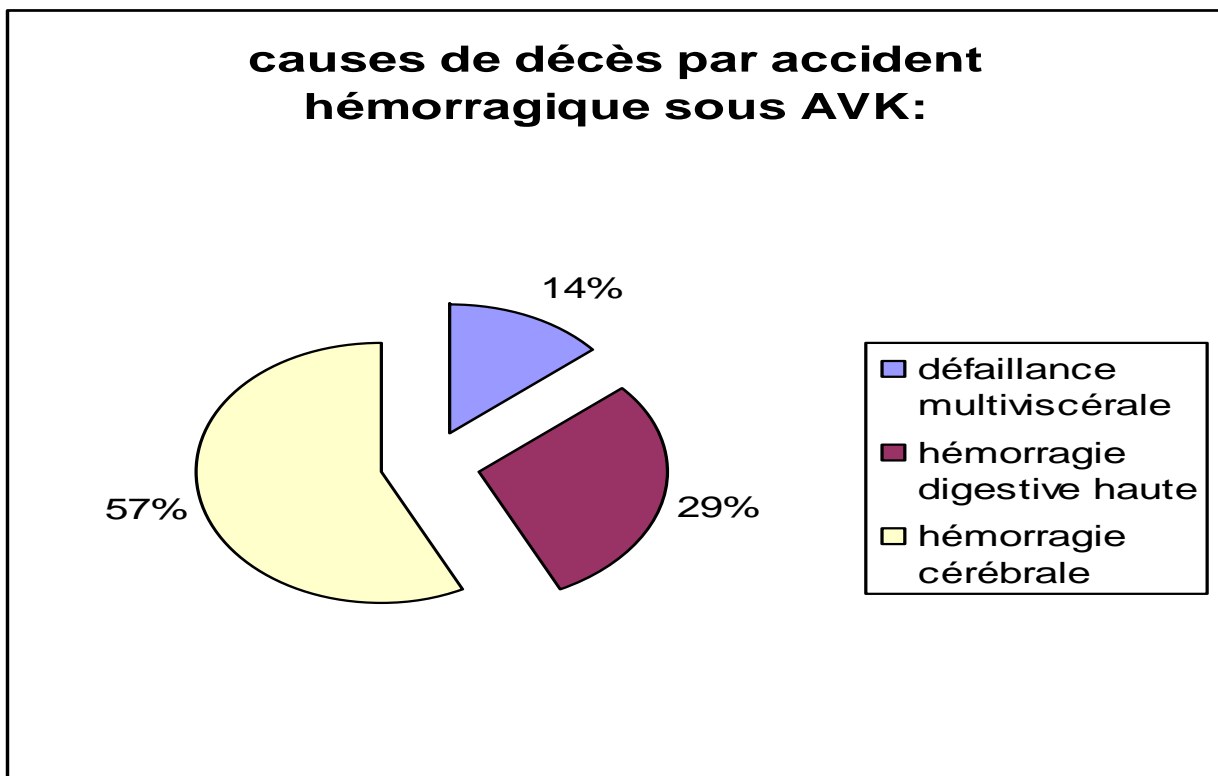
- Tous les événements font partie des hémorragies graves selon les critères définis dans les recommandations de l'HAS. Une transfusion sanguine a été nécessaire chez 62,07% des patients.

- Dans 37,5% des cas il s'agit d'une hémorragie cérébrale, dans 25% des cas il s'agit d'un hémopéritoine, dans 18,75% des cas il s'agit de métrorragies, dans 12,5% des cas il s'agit d'une hémorragie digestive haute, et enfin il s'agit d'une hémorragie digestive basse dans 6,25%. (Graphique 6).



Graphique 6 : diagnostics établis aux urgences :

Le taux de mortalité au décours de l'accident hémorragique pris en charge est de 24,13%, 57,14% des décès ont eu lieu à la suite d'une hémorragie cérébrale, 28,6% à la suite d'une hémorragie digestive haute et 14,3% par défaillance multi-viscérale.



Graphique 7 Causes de décès par accident hémorragique sous AVK

D- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EFFECTUEE :

❖ En ce qui concerne la prise en charge médicale :

La vitamine k a été prescrite chez 86,2 % des patientes, et administrée en Intraveineux. La posologie était de 10 mg dans la majorité des cas.

Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire dans 10,34% des cas. Il s'agissait d'un saignement intracrânien dans 66,7% des interventions.

❖ En ce qui concerne les résultats biologiques :

- Le taux d'hémoglobine initiale était en moyenne de 8,76 g/dl. Il était inférieur à 7g/dl dans 31% des cas. 62% des patients ont été transfusés aux urgences. Ils ont reçu en moyenne 2 culots globulaires. Le taux d'hémoglobine de contrôle était en moyenne de 10,6 g/dl.
- Le temps de prothrombine initiale moyen était de 31%, et sur le bilan de contrôle il était de 42% (14 à 68%).
- La fonction rénale a été évaluée par la créatininémie et le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Gault et Cockroft. La valeur moyenne de la créatininémie au moment de l'épisode hémorragique était de 110 $\mu\text{mol/l}$ avec une médiane de 96 $\mu\text{mol/l}$ (40 à 284 $\mu\text{mol/l}$). La clairance moyenne de la créatinine quant à elle était de 52 ml/min (14 à 108 ml/min).

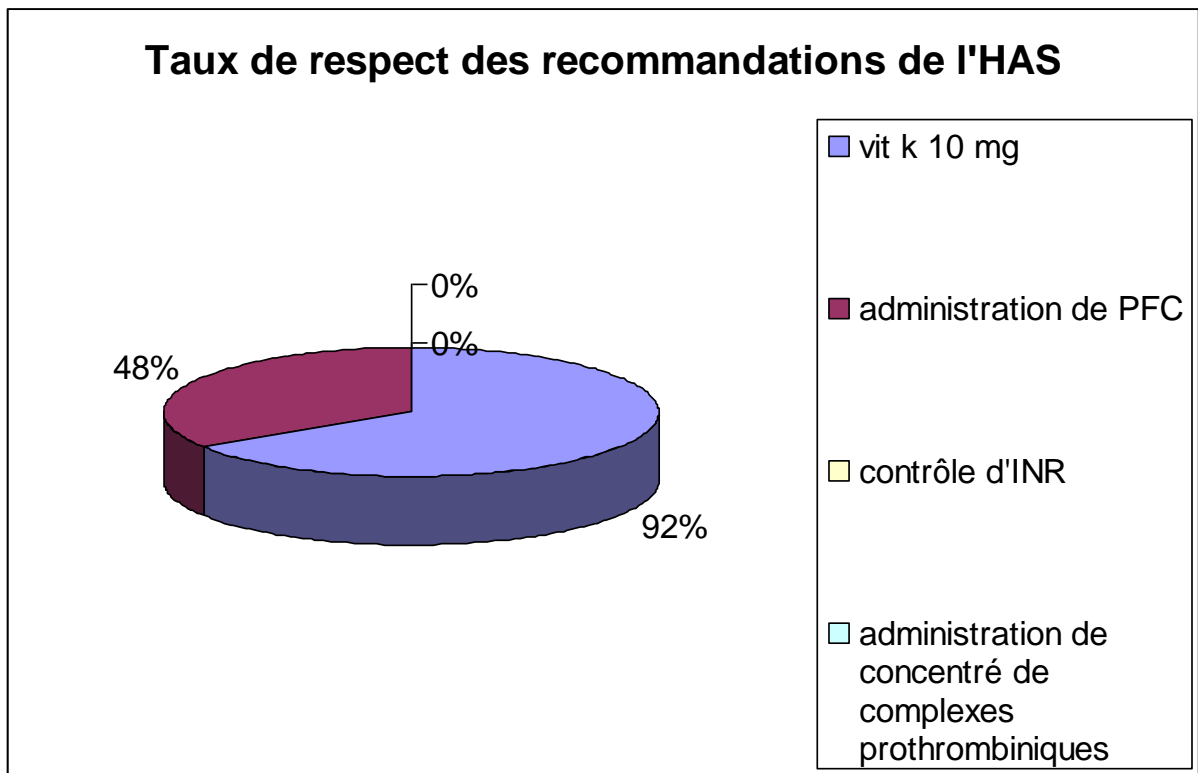
E. DELAIS DE PRISE EN CHARGE :

- Le délai moyen entre l'arrivée des patients et la prescription du premier bilan biologique a été évaluée à 31 min+/- 33min, et celui entre la prescription et la réalisation du bilan biologique à 25 min avec une médiane à 10min.
- La durée moyenne entre l'arrivée aux urgences et la découverte d'un diagnostic a été mesurée à 2h +/-1h30
- L'administration de la vitamine k a été faite en moyenne 5h après l'arrivée du patient aux urgences, et 1h 55 après la prescription par le médecin.
- Le temps de passage aux urgences avant d'être orienté vers un autre service était en moyenne de 8h55.

F. COMPARAISON AUX RECOMMANDATIONS :

Après avoir confronté la prise en charge de chaque dossier aux recommandations, il ressort qu'aucune prise en charge n'est entièrement conforme aux recommandations. En effet, il existe dans chacun des dossiers un ou plusieurs aspects de la prise en charge qui ne sont pas satisfaisantes. (Graphique 8) :

- 86,2% des patients reçoivent de la vitamine k mais 8 % des posologies sont inférieures à 10mg.
- 48,3 % des patients ont reçu du PFC en plus de la vitamine k.
- 0% des patients ont reçu un concentré de complexes prothrombiniques.



Graphique 8 : taux de respect des recommandations de l'HAS



V- Discussion

Cette étude est la première évaluant la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences de l'Hôpital militaire d'instruction 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.

Cependant ces 16 dossiers constituent la totalité des patients ayant reçu un traitement par vitamine k aux urgences depuis le mois d'Avril. Ce travail se limitant à l'observation et l'évaluation de la prise en charge aux urgences, les patients pris en charge directement au bloc opératoire n'ont pas été inclus.

*En ce qui concerne les patients :

- La population de cette étude est composée majoritairement de personnes +/- âgées. La moyenne d'âge est de 54 ans. Les trois indications majeures à une anticoagulation au long cours retrouvées sont les valvulopathies (34,5%), l'arythmie complète par fibrillation auriculaire (24%) et les remplacements valvulaires (24%).
- Le taux de mortalité suite à l'accident hémorragique est de 24%.

*En ce qui concerne la prise en charge médicale :

- Les critères de gravité les plus fréquemment retrouvés sont la nécessité de transfusion de culots globulaires (58,6%) et la localisation en particulier intracrânienne (37%). L'instabilité hémodynamique bien que souvent présente n'a pas été étudiée au cours de ce travail.

- L'administration de vitamine k est présente dans 86,2% des prises en charge. Elle se fait en intraveineux et la posologie de 10mg est respectée dans 92 % des dossiers. 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 48,2 % des cas. 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 [41] préconisaient toujours l'utilisation des PFC en association aux Prothrombinex* et à la vitamine K.
- ❖ En ce qui concerne les délais de prise en charge :
- Le délai moyen entre l'admission aux urgences et l'administration de la vitamine k est en moyenne de 6h55. Ce délai avant l'administration de la vitamine k est trop long. En effet, selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, en cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes), et si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible, une dose de 10mg doit être administrée puis complétée, si besoin, une fois l'INR connu.

- Ce délai de prise en charge peut être divisé en deux périodes distinctes : Celle entre l'arrivée aux urgences et la prescription de la vitamine k (délai moyen 5h), et celle entre la prescription et l'administration de la vitamine k (délai moyen 1h55).

Le délai moyen avant la prescription de la vitamine k s'explique par le temps nécessaire à la démarche diagnostic mais aussi vraisemblablement par le fait que les médecins attendent les résultats de l'INR avant de prescrire la vitamine k. En effet le délai moyen avant d'établir un diagnostic n'est que de 2h, et les 58,6 % de patients ayant comme motif d'admission un saignement extériorisé ne sont pas pris en charge plus rapidement puisque le délai entre leur admission et l'administration de vitamine k est d'environ 6h.

Malheureusement, l'heure d'obtention des résultats biologiques n'apparaît pas dans les dossiers, mais il aurait été intéressant de connaître le délai moyen entre l'obtention du résultat biologique et la prescription de la vitamine k pour étayer l'hypothèse selon laquelle les médecins attendent l'INR avant de faire leur prescription. Le délai entre l'heure de prescription et l'heure d'administration de la vitamine k (en moyenne 1h55), s'explique par la charge du travail du service des urgences, le manque de rigueur chez les médecins de garde, et le manque de personnel infirmier au service des urgences.

- Pour accélérer l'administration de la vitamine k dans la prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat, il faudrait pouvoir diminuer le temps des prescriptions et d'administration du médicament.

Il semble plus facile de réduire le temps précédant la prescription de la vitamine k, en suivant les recommandations et en prescrivant 10mg si l'INR n'est pas disponible dans les 30 à 60 minutes ou en réalisant un INR au lit du patient par microméthode. La réalisation d'un INR directement dans le service des urgences, en faisant disparaître la phase d'attente des résultats biologiques, permettrait une prise en charge plus rapide des accidents hémorragiques sous AVK. Diverses études réalisées mettent en évidence des résultats très variables quant à la fiabilité des résultats d'INR par microméthode en comparaison aux résultats obtenus par la méthode classique au laboratoire [42,43].

Cependant, une étude randomisée sur 46 patients répartis en deux groupes (pour le premier groupe le traitement par AVK était adapté pendant 6mois en fonction des résultats d'INR par microméthode puis les 6mois suivants en fonction des résultats obtenus en laboratoire et le second groupe faisait l'inverse) montre que le temps passé dans la zone thérapeutique est le même quel que soit le système de surveillance de l'INR [44].

❖ En ce qui concerne les résultats biologiques :

- Le contrôle d'INR, recommandé par l'HAS dans les 30 minutes suivant l'administration de la vitamine k afin d'administrer une dose complémentaire si l'INR reste supérieur à 1,5 n'est jamais réalisé. Le délai moyen entre l'administration de vitamine k et le premier contrôle d'INR est de 6h+/-3h15 avec un temps médian à 7h. L'injection complémentaire de vitamine k recommandée si l'INR reste supérieur à 1,5 n'est pas retrouvée dans les dossiers.

- La fonction rénale évaluée au moment de l'accident hémorragique met en évidence une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à

60 ml/min dans 72 % des cas alors que pour seulement 3,45% des patients, un antécédent d'insuffisance rénale chronique était signalé. Il est possible que ces patients aient présenté une poussée d'insuffisance rénale aigue dans un contexte d'état de choc hémorragique mais l'insuffisance rénale aigue des personnes âgées est vraisemblablement sous-estimée.

Aucune prise en charge n'est conforme aux recommandations du début à la fin:(Graphique 8).

1. L'INR est contrôlé en moyenne 6heures après l'administration de la vitamine k au lieu des trente minutes recommandées, ce contrôle est réalisé trop tard dans tous les dossiers.
2. L'administration de vitamine k est présente dans 86,2% des dossiers.
3. Aucune administration de concentré de complexes prothrombiniques n'a été mentionnée vu le manque de ces produits au Maroc.
4. L'administration de PFC a été présente dans 48,3% des cas.



VI- Conclusion

Les accidents hémorragiques sous AVK sont un véritable problème de santé publique puisqu'ils sont au premier rang des hospitalisations iatrogènes et provoquent environ 5000 décès par an. En janvier 2001, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a réalisé une campagne d'information sur les AVK auprès de tous les médecins afin d'améliorer les pratiques de prescription, de surveillance et d'éducation des patients. Elle a mené deux études en 2000 et 2003, afin d'appréhender l'évolution des pratiques avant et après cette campagne. Ce travail de prévention vise à diminuer le nombre d'accidents hémorragiques sous AVK et leur gravité.

L'autre point sur lequel il est possible d'agir et pour lequel nous possédons un outil de référence, c'est la prise en charge des accidents hémorragiques lorsqu'ils n'ont pas pu être évités. Le travail que nous avons réalisé n'est que la première étape d'une démarche d'évaluation de pratiques professionnelles de la prise en charge des accidents hémorragiques graves sous AVK aux urgences de l'hôpital militaire d'instruction de Rabat. Les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants. En effet, aucun dossier ne respecte entièrement les recommandations émises en 2008 par la Haute Autorité de Santé. Certains éléments comme l'administration de vitamine k sont présents dans la totalité des dossiers mais d'autres semblent beaucoup moins bien maîtrisés.

Les principaux axes d'amélioration possibles de cette prise en charge sont l'adaptation des posologies de la vitamine k à l'INR (92% des posologies sont adaptées), la réduction du temps de prise en charge avant l'administration de vitamine k notamment en l'administrant à la posologie de 10mg sans attendre les résultats de l'INR, si ces derniers tardent plus de 30 minutes, et en complétant, si

besoin, la dose administrée une fois l'INR connu, et la réalisation d'un contrôle INR 30 minutes après l'administration de la vitamine k.

Des mesures correctives, ainsi qu'une information du personnel médical sur les recommandations de l'HAS et une modification du protocole présent sur le site internet des urgences sont donc nécessaires. Une nouvelle enquête de surveillance sera réalisée à distance afin d'évaluer l'impact de ces différentes mesures sur la prise en charge des patients et d'optimiser encore, si besoin, la prise en charge de cette complication iatrogène potentiellement mortelle.



Résumé

Résumé

Titre: Les accidents hémorragiques graves sous anti-vitamines K aux urgences

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

Auteur: Mouna Safi

Les accidents hémorragiques sous AVK sont la première cause d'hospitalisations iatrogènes, et leur prise en charge fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé Française émises en Avril 2008. Notre travail qui est une étude rétrospective et analytique portée sur 16 dossiers d'accidents hémorragiques graves sous AVK ,pris en charge aux urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, est la première étape d'une évaluation de pratiques professionnelles. Il en ressort 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 vitamine k ne sont pas toujours adaptées à l'INR, le délai avant leur administration est parfois long, et l'INR de contrôle est réalisé tardivement chez certains patients.

Cependant, des mesures tendant à améliorer cette prise en charge vont être adoptées et leur impact sera évalué à distance.

Abstract

Title: The hemorrhagic accidents under AVK in the emergencies

Key words: -The grave hemorrhagic accidents-AVK-iatrogenic complication-emergence

Auteur: Mouna Safi

The hemorrhagic accidents under AVK are the first cause of iatrogenic hospitalizations, and their care is the object of recommendations of the High Authority of French Health emitted in April, 2008.

Our work which is a retrospective and analytical study concerned 16 files of grave hemorrhagic accidents under AVK, taken care in the emergencies of the Military Hospital of Instruction of Mohammed V of Rabat, is the first stage of an evaluation of professional practices. It emerges from it that the indications of administration of vitamin k are respected at all the patient's but that no care is in accordance in its totality with the recommendations: the posology of vitamin k is not still adapted to the INR, the deadline before their administration is sometimes long, and the INR of control is late realized at certain patient's.

However, measures tending to improve this care are going to be adopted and their impact will be.

ملخص

العنوان: حوادث النزيف الخطيرة تحت تأثير مضاد الفيتامين ك بالمستشفيات

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

من طرف: منى الصافي

تمثل حوادث النزيف تحت تأثير مضاد الفيتامين ك، أول سبب للاستشفاءات الناتجة عن الأدوية، لذا فقد حظيت باهتمام الهيئة العليا للصحة الفرنسية الصادرة في ابريل 2008. و يعتبر عملنا الذي هو دراسة استيعادية و تحليلية لستة عشر ملفا لحوادث النزيف الخطيرة تحت تأثير مضاد الفيتامين ك بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط، أول مرحلة لتقييم الممارسات المهنية، و التي أظهرت 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، كما أن مراقبة هذه الأخيرة تتم بعد فترة طويلة لدى بعض المرضى و المدة الزمنية اللازمة قبل استعمالها طويلة بعض الشيء.

ولهذا، ستعتمد تدابير رامية لتحسين هذه الرعاية مع تقييم أثارها فيما بعد.



VII- Bibliographie

- [1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Traitement anticoagulant par anti-vitamines k (AVK) améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK. L'iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001.
- [2] Héritier c. et al. Comment réduire les risques des AVK ? Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription. La revue du praticien Médecine générale janvier 2007. Tome 21 N°754/755 : 42-45.
- [3] Levine MN; Raskob G; Beyth RJ.Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 Sep; 126(3) Suppl: 287S-310S.
- [4] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé(AFSSAPS). Lettre aux prescripteurs. Le bon usage des traitements anticoagulants par anti-vitamines k (AVK). 8Janvier 2004.
- [5] Levesque H. Risques hémorragiques des anti-vitamines k au cours de la maladie thrombo-embolique veineuse. J Mal Vasc 2002 ; 27(3) :129-136.
- [6] Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Anti-vitamines k. Avril 2003.
- [7] Siriex D, Olivier P. Gestion d'événements hémorragiques chez les patients recevant un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire. Conférence d'actualisation de la SFAR2002 : 715-729.

- [8] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Les médicaments anti-vitamines k (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque. 8 Janvier 2004.
- [9] Sié. Urgences pratiques 2003.
- [10] Dalibard V, Chapelle G, Pineau-Vincent F, et al. Utilisation du PPSB aux urgences médicales : analyse de 46 prescriptions pour des recommandations de bon usage.
- [11] 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.
- [12] Beyth RJ, Quinn LM, Seth Landefeld C. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in out patients treated with warfarin. Am J Med 1998; 105:91-9.
- [13] Recommandations de la Haute Autorité de Santé. Prise en charge des surdosages en anti-vitamines k, des situations à risqué hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamines k en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.
- [14] Recommandations de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Transfusion de plasma frais congelé(PFC) : produits, indications. Août 2002.

- [15] Sampol J. Manuel d'hémostase(1995) Elsevier.
- [16] Samama MM. Hémorragies et thromboses (2004), Masson. B
- [17] Benzeaud A, Guillin MC. Physiologie de la coagulation. EMC Hématologie 2001, 13-019-A-20, 7p.
- [18] Etablissement français du sang Strasbourg. [http:// www.efs-alsace.fr/](http://www.efs-alsace.fr/)
- [19] Gras-Champel V, Pannier M, Tellier V, et al. Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral : analyse de 38 observations. *Thérapie* 2002 ; 57(3) : 297-301.
- [20] Penning-van Beest FJA et al. Levels of vitamin-k dependent procoagulant and anticoagulant proteins in over-anticoagulated patients. *Blood coagulation and Fibrinolysis* 2002; 13(8): 733-739.
- [21] Murphy PT, Casey MC, Abrams K. Audit of patients on oral anticoagulants with international normalised ratios of eight or above. *Clin Lab Haematol* 1998Aug; 20 (4): 253-7.
- [22] 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.
- [23] 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.

- [24] Karni A, Koltzman R, Bass Traumatic head injury in the coagulated elderly patient: A lethal combination. *Am Surg* 2001 Nov; 67(11):1098-100.
- [25] Debray M, Pautas E, Couturier P, et al. Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Rev Med Inter* 2003; 24: 107-117.
- [26] 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.
- [27] Anonyme. 19ème journées françaises de pharmacovigilance : Les faits marquants. *Prescrire* 1998 ; 18,187 : 595-8.
- [28] Landefeld S. Goldmann L. Major bleeding in out patients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of out patients thrapy. *Am J Med* 1989: 87:144-152.
- [29] Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657-662.
- [30] Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G. Gastro intestinal toxicity of non steroid anti inflammatory drugs. *N Engl JMed* 1999; 340: 1888.
- [31] 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.

- [32] 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.
- [33] Dictionnaire Vidal 2008. [Http://www. Vidal. fr.](http://www.vidal.fr)
- [34] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé(AFSSAPS). Anti-vitamine k. Fiche de transparence. Paris ; Janvier 2004. [Http://afssaps .santé.fr.](http://afssaps.santé.fr)
- [35] RCP Octaplex.
- [36] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation, 3rded. Br J Haematol 1998; 101: 374-87.
- [37] Hanley JP. Warfarin reversal. J. Clin. Pathol. 2004; 57; 1132-1139.
- [38] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation, 3rded 2005 update. British society for haematology 2005; 132,277-285.
- [39] Makris et al, 1997; Evans et al, 2001.
- [40] Lubetsky A, Hoffman R, ET al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. Thrombosis Research 2004; 113, 371-378.

- [41] Baker RI, Coughlin PB, Harper PL, et al. Warfarin reversal: Consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and haemostasis. *MJA* 2004; 181,492-497.
- [42] Poller L, Keown M, Chauhan N, Van Den Besselaar A, Tripodi A, Schiach C, et al. Reliability of international normalised ratios from two point of care test systems: Comparison with conventional methods. *BMJ* 2003; 327; 7405-30.
- [43] Schiach CR, Campbel B, Poller L, Keown M, Chauhan N. Reliability of point-of-care prothrombin time testing in a community clinic: A randomized cross over comparison with hospital laboratory testing. *BR J Haematol.* 2002 Nov; 119(2): 370-5.
- [44] Ansell J, Jacobson A, Levy J; Voller H, Hasenkam JM. Guidelines for implementation of patient self-testing and patient self-management of oral anticoagulation. International consensus guidelines prepared by International Self-Monitoring Association for Oral Anticoagulation. *Int J Cardiol* 2005; 99: 37-45.
- [45] *Journal Européen des urgences*: Volume 22, N° S1 Pages 1-10 (Avril 2009). DOI : 10-1016/S0993-9857(09)72453-7.
- [46] *Le pharmacien hospitalier* : Volume 44, N° : 3. pages 152-157 (Septembre 2009). DOI : 10. 1016/J. PPHP. 2009.06.003.

- [47] La revue de médecine interne : Volume 30, N° :7. Pages 567-572. (Juillet 2009). DOI : 10.1016/J. revu med. 2009.02.004.
- [48] Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratiques : Volume 15,N° :178-Mai 2009 PP. 30-31 DOI : AMCVF-05-2009-15-178-1261-694x-10119-200905442.

Serment

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai 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.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان 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 مريضني 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 ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

حوادث النزيف الخطيرة تحت تأثير
مضاد الفيتامين ك بالمستعجلات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : منى الصافي
المزودة في 06 يونيو 1984 بالرباط

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

السيد: مبارك ديمو

أستاذ في الإنعاش والتخدير

مشرف

السيد: لحسن باليماني

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد: لحسن صافي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد المجيد موساوي

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد المنعم آيت علي

أستاذ مبرز في جراحة الأحشاء

أعضاء

}