

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 31

**HEMORRAGIES CEREBRALES ET INDICATIONS
IMPERATIVES DE L'ANTICOAGULATION CURATIVE:
GESTION DE L'ANTICOAGULATION
A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS
AVEC REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Anass AYAD

Né le 22 Janvier 1988 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Anticoagulants – Neurochirurgie – Valve cardiaque – Embolie pulmonaire –
Phlébite.

JURY

Mr. H. BALKHI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. N. DRISSI KAMILI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. M. GAZZAZ

Professeur de Neurochirurgie

Mr. K. ABOULEALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT & RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép. TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 48. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |

49. Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie

88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie

129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie

170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique

249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie

292. Pr. LAGHMARI Mina
 293. Pr. MABROUK Hfid*
 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 297. Pr. OUJILAL Abdelilah
 298. Pr. RACHID Khalid *
 299. Pr. RAISS Mohamed
 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 301. Pr. RHOU Hakima
 302. Pr. SIAH Samir *
 303. Pr. THIMOU Amal
 304. Pr. ZENTAR Aziz*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
 306. Pr. AMRANI Mariam
 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 311. Pr. BOULAADAS Malik
 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 313. Pr. CHAGAR Belkacem*
 314. Pr. CHERRADI Nadia
 315. Pr. EL FENNI Jamal*
 316. Pr. EL HANCHI ZAKI
 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 319. Pr. HACHI Hafid
 320. Pr. JABOUIRIK Fatima
 321. Pr. KARMANE Abdelouahed
 322. Pr. KHABOUZE Samira
 323. Pr. KHARMAZ Mohamed
 324. Pr. LEZREK Mohammed*
 325. Pr. MOUGHIL Said
 326. Pr. NAOUMI Asmae*
 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 328. Pr. TARIB Abdelilah*
 329. Pr. TIJAMI Fouad
 330. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

331. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 450. Pr. GHARIB Noureddine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie

481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa
 491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
 492. Pr. MARMADE Lahcen
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
 497. Pr. MSSROURI Rahal
 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 499. Pr. BOUI Mohammed *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie

500 Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544 .Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

** Enseignants Militaires*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'ammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie0
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Je dédie cette thèse....

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SAMAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état-major général
des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM:

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV -Rabat.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.
Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSI :

Professeur de Chirurgie viscérale.
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID :

Professeur de Cardiologie.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération

A mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer l'admiration et le profond respect que j'ai pour toi.

Ceci est le fruit de tes encouragements, de ton amour et de tes innombrables sacrifices pour faire de moi quelqu'un de meilleur.

Tu m'as transmis ta force de travail, ton sérieux, ton perfectionnisme, mais aussi ta grande sensibilité.

En témoignage de mon immense admiration, mon profond amour et de ma grande reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi depuis ma naissance et tout au long de ces longues années. Je te dois tout, et j'implore le tout puissant de te prêter longue vie et bonne santé pour que je puisse te combler de bonheur.

A ma très chère mère

Je ne peux te dédier ce travail puisqu' il t'est dû.

Sans toi, sans ton affection, ton dévouement, tes sacrifices, tes conseils et tes prières, je n'aurais jamais pu poursuivre cette voie

Tu as su être la lumière qui guide mes pas, la couverture qui me protège du froid, la force qui m'entoure de ses bras

Tu as su être tout simplement ma maman bien aimée.

Tu m'as transmis ta sagesse, ta sensibilité et ta grandeur d'âme.

Aucune phrase ne saurait exprimer le profond amour inconditionnel que je te porte et la grande reconnaissance pour tous les sacrifices que tu as consentis pour faire de moi ce que je suis.

Que dieu te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que je puisse te combler à mon tour et te rendre fière de moi.

A mon très cher frère

Que pourrai-je te dire pour exprimer les sentiments les plus profonds d'amour que j'éprouve pour toi.

Rien au monde ne pourrait le décrire.

Tu as su être Youssef, mon meilleur ami , mon confident ,mon conseiller .

Tu as toujours été là pour moi, compréhensif, aimant et attentionné.

Tu m'as transmis ton sérieux, ta sagesse, ta tolérance, ta joie de vivre et ta bonté d'âme.

Merci de faire partie indissociable de ma vie et de mon cœur, d'être ce que tu es, toujours fidèle à toi même digne de mon frangin adoré.

Je t'adore. Que Dieu te protège, te procure santé, longue vie, bonheur, réussite et fasse de toi un « Grand Homme ».

A tous les membres de ma famille :

Les AYAD, les RADI, mes tantes, oncles et cousins bien aimés

Je profite de cette occasion pour vous remercier de m'avoir entouré depuis toujours par votre amour, votre attention, vos prières et vos encouragements. Il est clair qu'aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous.

Aux amis de cœur : Hmida et mayka de la swedish house mafia , Mehdi
kouniba

Pour tous les délires qu'on a passé ensemble ,Merci de faire partie
de ma vie et que notre amitié dure le plus longtemps possible.

A mon ami d'enfance : Achraf Benfdila

Aux merveilleux moments qu'on a vécu, merci d'exister et d'être pour
moi un ami exceptionnel sur lequel je peux compter .

Aux amis et collègues :

Younes jabbour , mohamed rabii el andaloussi ,drissi khalil , ali el
kholti , zakaria ouahbi , mohamed moatassim , ihab idrissi , Fayçal rifki ,
safiyah benmansour , manal arfaoui ,Anouar mokhlis , Othman ydou
salah , hamza ettahri , tarek sasbou ,khalid ameskane , alaa maazouz ,
ikram hamzaoui , Dr mouad nejjari , Dr hicham amrani , Dr mohamed
sellouti, Dr aymane boubouh , Dr chemlal

A tout le personnel de la réanimation chirurgicale de l'HMIMV

A tous les internes du CHU Ibn Sina Rabat-Salé

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

Remerciements

A MON MAITRE RAPPORTEUR ET
PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
HICHAM BALKHI

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect et de mon éternelle admiration .

AMONMAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
NOUREDDINE MOHAMED DRISSI KAMILI

C'est un grand honneur pour moi mon général de vous avoir
parmi les membres de mon jury de thèse.

Votre compétence, votre gentillesse et votre modestie font de
vous un exemple à suivre.

Que ce travail soit la reconnaissance de mon grand respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

CHARKI HAIMEUR

C'est un grand plaisir pour moi de vous voir juger ma thèse.

Lors de mon passage en réanimation chirurgicale, votre compétence et vos qualités professionnelles m'ont beaucoup impressionné.

Je vous remercie de m'avoir accueillie avec gentillesse et sympathie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect.

AMONMAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
GAZZAZ MILOUDI

C'est une grande joie de vous compter parmi les juges de ma thèse.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.

AMONMAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
KHALILABOULEALAA

J'ai eu le privilège d'apprécier votre compétence, et vos qualités durant mon stage d'internat au service de réanimation chirurgicale.

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance, gentillesse et sympathie.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mon immense gratitude.

A toute l'équipe du service de réanimation chirurgicale de

l'HMIMV de rabat :

Dr Massou , Dr chouikh , Dr traoré , Dr belhaj , younes , faraj
, hafid , Simohamed , Hakima , Khalid , Hida

Je n'oublierai jamais mon passage parmi vous ; vous avez été
une seconde famille , merci pour votre gentillesse et votre aide
considérable dans l'aboutissement de ce travail et dans mon
accomplissement personnel et médical .



Liste des illustrations

Liste des abréviations

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AVK	: Anti Vitamine K
ADP	: Adénosine diphosphate
AVCh	: Accident vasculaire cérébral hémorragique
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATCD	: Antécédents
AIC	: Accident ischémique cérébral
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminée
CCP	: Concentré de complexe prothrombinique
CPS	: Concentrés plaquettaires standard
CPI	: Compression pneumatique intermittente
FT	: Facteur tissulaire
F4P	: Facteur 4 plaquettaire
FA	: Fibrillation auriculaire
FANV	: Fibrillation auriculaire non valvulaire
FC	: Filtre cave
HNF	: Héparine non fractionnée
HBPM	: Héparines de bas poids moléculaire
HTA	: Hypertension artérielle
HIC	: Hématomes intra cérébraux
HSA	: Hémorragies sous-arachnoïdiennes

HIA	: hémorragie intracérébrale sous AVK
HAS	: Haute autorité de santé française
INR	: International normalised ratio
LCR	: Liquide céphalo rachidien
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
PIVKA	: <i>Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste</i>
PC	: Protéine C
PS	: Protéine S
PDF	: Produits de dégradation du fibrinogène
PM	: Poids moléculaire
PFC	: plasma frais congelé
PPSB	: complexe prothrombique humain
PVmecc	: Prothèses valvulaires cardiaques mécaniques
RVII a	: Facteur VII recombinant activé
RTE	: Risque thromboembolique
RPCA	: Résistance à la Protéine C activée
TFPI	: Tissue Factor Pathway inhibitor
TCA	: Temps de céphaline activé
TP	: Taux de prothrombine
TVP	: Thrombose veineuse profonde
TIH	: Thrombopénie induite par l'héparine
TDM	: Tomodensitométrie

Liste des figures

FIGURE 1 : Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine

FIGURE 2 : Formation du réseau de fibrine

FIGURE 3 : Les inhibiteurs de la coagulation

FIGURE 4 : Principales cibles des héparines sur la cascade de la coagulation

FIGURE 5 : Evolution du volume de l'hématome chez les patients ayant reçu le rVIIa vs placebo

FIGURE 6 = Prise en charge de l'hémorragie cérébrale sous AVK selon la HAS 2008

FIGURE 7 : Balance du risque thrombotique et hémorragique en cas d'hémorragie cérébrale chez un malade sous traitement anticoagulant .

FIGURE 8 : Veinoscanner montrant la disposition du filtre cave

FIGURE 9 : image illustrant le dispositif de la CPI

FIGURE 10 : distribution des événements entre les différents groupes

Liste des figures et tableaux

Tableau 1 : Protéines plasmatiques de la coagulation

Tableau 2 : Principales caractéristiques des antivitamines k (AVK) disponibles en France

Tableau 3 : facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse d'après THRIFT (3)

Tableau 4 : Incidence des thromboses veineuses chez les patients hospitalisés d'après THRIFT

Tableau 5 : Niveau de risque de maladie thromboembolique veineuse en milieu médical d'après Fiessinger (5)

Tableau 6 : Héparine vs contrôle en cas d'affection médicale aiguë

Tableau 7 : Doses des différentes HBPM en fonction du risque

Tableau 8 : niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon la HAS

Tableau 9 : Mortalité précoce dans les hémorragies cérébrales associées aux anticoagulants

Tableau 10 : recommandations d'experts d'après une revue de la littérature réalisée en 2007 par Mayo Clin Proc.

Tableau 11 : recommandations actuelles dans l'antagonisation des hémorragies cérébrales sous AVK

Tableau 12 : Synthèse thérapeutique des accidents aux anticoagulants



Sommaire

Introduction	1
Matériel et Méthode	3
1- Présentation de l'étude	4
2- Lieu de l'étude	4
3-Période d'étude	4
4-Critères d'inclusion	4
5- Définition des événements	5
Résultats	6
- OBSERVATION 1.....	7
- OBSERVATION 2.....	8
- OBSERVATION 3.....	11
- OBSERVATION 4.....	14
- OBSERVATION 5 :	15
- OBSERVATION 6 :	16
Discussion	18
I) Rappel de l'hémostase	19
1 L'hémostase primaire	20
2 La coagulation	21
3. La fibrinolyse.....	33
4 Tests d'exploration de l'hémostase primaire.....	33
5 Tests d'exploration de la coagulation (hémostase secondaire).	34
II) Principe d'action des thérapeutiques à visée anticoagulante.....	36
1 . Héparines	36
1.1 Héparine non fractionnée	36

1.2 Héparine de bas poids moléculaire	40
2) Les Anti Vitamine K (AVK)	44
3) Les anti-agrégants plaquettaires	48
4) Les Thrombolytiques	51
4.1 Pharmacologie des thrombolytiques.	51
4.2 Les médicaments	51
4.3 Facteurs influençant la thrombolyse	52
III) Bénéfice et indications des thérapeutiques à visée anticoagulante.....	54
1) Principales indications des héparines	54
2) Indications des AVK.....	67
3) Indications des antiagrégants	70
IV) Risques liés aux anticoagulants en pratique courante	74
1) Problèmes communs à l'HNF et aux HBPM	74
1.2. Complications non hémorragiques des héparines	74
1.2 Complications hémorragiques des héparines.....	79
2) Complications liées aux avk.....	83
2.1 Complications non hémorragiques	83
2.2 Complications hémorragiques	84
V) Cas particulier des hémorragies intracrâniennes spontanées sous anticoagulants.....	86
1 -Faut-il antagoniser l'anticoagulation ?.....	88
1.1 Pourquoi un traitement rapide ?.....	89
1.2 Est-ce qu'une antagonisation de l'anticoagulation a un impact sur la mortalité ?.....	92
2- Quel moyen d'antagonisation ?.....	95

2.1 Le complexe prothrombinique humain (PPSB).....	95
2.2 Vitamine K.....	96
2.3 Plasma frais congelé	97
2.4 Efficacité de l'antagonisation par vitamine k , PPSB et PFC.....	98
2.5 Intérêt du facteur VII recombinant.....	100
2.6 Recommandations d'experts.....	108
2.7 En pratique	109
2.8 Antagonisation des anti agrégants plaquettaires.....	112
2.9 Neutralisation des héparines	114
VI) Quand ré-introduire les anticoagulants et /ou antithrombotiques ?.....	116
6.1 Moyens temporaires	117
6.1.1 Le filtre cave	118
6.1.2 Compression pneumatique intermittente (CPI).....	123
6.2 Délai de reprise du traitement anticoagulant apres un saignement intracerebral.....	125
6.2.1 Chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique ou d'une fibrillation auriculaire chronique non valvulaire.....	127
6.2.2 Chez des patients ayant développé un événement thromboembolique veineux (EP, Phlébite)	138
6.3 Quand envisager une prophylaxie thrombo embolique a la phase aigue d'une hémorragie cérébrale ?.....	142
Conclusion	144
Résumés	146
Bibliographie	150



Le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement anticoagulant (héparine, antivitamine K) à visée préventive ou curative ne cesse d'augmenter pour deux raisons essentielles :

- l'allongement de l'espérance de vie,
- une meilleure connaissance clinique et biologique des patients à risque d'accidents thrombotiques.

Cependant, le bénéfice thérapeutique est à mettre en balance avec un risque hémorragique non négligeable ; ainsi, la survenue d'un accident hémorragique chez un patient sous AVK est la première cause d'hospitalisation d'origine iatrogène.

Dans ce contexte, l'accident vasculaire cérébral hémorragique (AVCh) représente évidemment la complication la plus grave liée à ce type de traitement.

Il ne saurait être ici question de remettre en cause les indications des traitements anticoagulants, mais plutôt d'envisager deux situations cliniques pour lesquelles le médecin anesthésiste-réanimateur peut être confronté à un dilemme thérapeutique :

- a) la survenue d'un AVCh chez un patient étroitement dépendant d'un traitement par anticoagulants ou antithrombotiques
- b) l'emploi d'anticoagulants ou antithrombotiques à visée curative chez le patient à risque d'hématome intracrânien : neurochirurgie intracrânienne, traumatisme crânien, AVCh récent.

L'objectif de notre travail est d'analyser à travers une série de cas et une revue de la littérature , les modalités de gestion de l'anticoagulation en cas d'hémorragie cérébrale concomitante à un besoin impératif d'une prescription d'anticoagulation curative .



Matériel et Méthode

1- Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective basée sur les données disponibles dans les dossiers médicaux des patients inclus dans l'étude

2- Lieu de l'étude :

L'étude a été réalisée au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de rabat (HMIMV)

3-Période d'étude :

L'étude a concerné les patients admis au service entre janvier 2010 et Décembre 2011 .

4-Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude, les patients admis au service ou ayant présenté durant leur séjour en réanimation une hémorragie intracrânienne de façon concomitante à la nécessité d'une prescription impérative d'une anticoagulation à dose curative .Nous avons établi une fiche d'exploitation avec les paramètres suivants

- Antécédents
- Données concernant le traitement anticoagulant initial (Produit ,dose , surveillance)
- Données concernant la pathologie neurochirurgicale (localisation du saignement , taille , évolution)
- Nature de l'événement thrombo-embolique
- Réalisation ou non d'une antagonisation

- Reprise des anticoagulants (Produit , délai par rapport a l'accident hémorragique)
- Evolution

5- Définition des événements

a-Hémorragie intracérébrale : Défini par la collection de sang a l'intérieur du parenchyme cérébral

objectivée par imagerie cérébrale (TDM , IRM)

b- Indications impératives de l'anticoagulation curative : Elle a été retenue chaque fois que l'absence d'anticoagulation exposait le patient à un risque thrombotique ou ischémique réel .

Ceci est le cas de l'embolie pulmonaire ou de l'existence d'une valve cardiaque avec ou sans troubles du rythme , que le patient ait ou non un thrombus intracardiaque .



➤ **OBSERVATION 1**

Mr L.A âgé de 56 ans, ayant comme ATCD = une HTA +DYSLIPIDEMIE depuis 3 mois .a été admis aux urgences de l'HMIMV pour lourdeur de l'hémicorps gauche avec participation faciale et dysarthrie d'installation brutale.

Le score de Glasgow à l'admission était de 14/15 avec une TA à 170/130 mmhg et une hémiparésie gauche. La TDM a mis en évidence un hématome capsulo lenticulaire droit de 20 ml, L'indication chirurgicale était retenue et le malade a été admis le jour même au bloc opératoire et a bénéficié d'une ponction aspiration stéréotaxique.

Les suites ont été marquées par l'apparition à J+4 d'une détresse respiratoire importante justifiant une prise en charge en réanimation.

Après mise en condition un angioscanner thoracique a été réalisé et qui a objectivé une embolie pulmonaire massive tronculaire bilatérale.

L'indication d'une anticoagulation curative a été posée, et le malade a été mis sous ENOXAPARINE 60mg /12h avec chevauchement par Acénocoumarol (SINTROM®) (1/4 cp puis 1/2cp) 6j plus tard, le bilan d'hémostase a J5 du début des AVK montrait un TP à 40%, INR à 2,5, PLQ =325 G/L d'où l'arrêt de l'enoxaparine.

Durant son séjour en réanimation le patient n'a présenté aucune complication cérébrale ni respiratoire .

La bonne évolution du malade a permis le transfert vers le service de neurochirurgie à J18

➤ **OBSERVATION 2**

M L.A âgé de 68ans a été admis au service de réanimation chirurgicale pour troubles de conscience .

Dans ses antécédents on retrouve une notion d'HTA sous inhibiteurs calciques ainsi qu'une thoracotomie 1 mois auparavant pour nodule pulmonaire ayant nécessité une lobectomie pulmonaire supérieure gauche.

Le malade a présenté une dyspnée motivant la réalisation d'un angioscanner thoracique qui a objectivé une embolie pulmonaire . Il a été mis sous SINTROM (3/4cp par jour) +HNF à la seringue électrique .

A j10 du début de traitement, le patient fut admis aux urgences pour troubles de conscience survenant dans un contexte apyrétique sans notion de traumatisme.

A son arrivée il avait un GCS A 10/15 avec hémiparésie gauche, des pupilles égales et réactives, une TA à 140/90mmhg , FC=95 b/min et une saturation à 100% . Le bilan d'hémostase montrait un TP à 9,5 % et un INR à 12 et des plaquettes à 496G/l. La TDM mettait en évidence un volumineux hématome intra parenchymateux droit à prédominance frontale de 87 ccs avec effet de masse. (photo1)

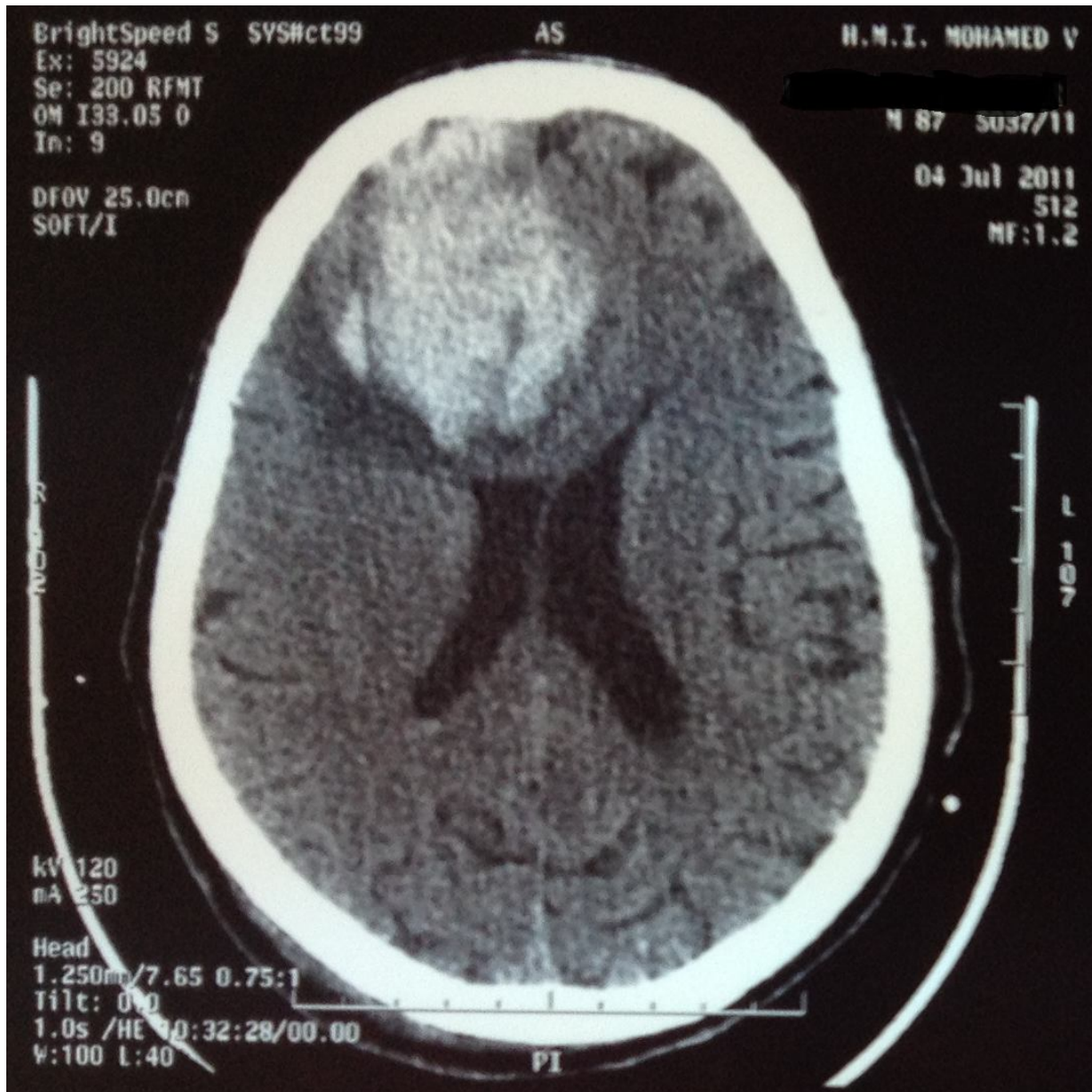


Photo 1 :TDM cérébrale montrant un hematome frontal avec effet de masse

L'indication d'une évacuation chirurgicale de l'hématome a été posée .

La préparation a consisté en l'arrêt des AVK , une antagonisation par perfusion de vitamine k (5mg) et de 5 poches de PFC permettant d'obtenir un

TP à 50%. Par la suite le patient a bénéficié d'une évacuation neurochirurgicale de l'hématome frontal.

Au cours de son hospitalisation l'héparine calcique à dose curative a été réintroduite des J1, L'évolution a été marquée par la survenue d'un choc septique à point de départ pulmonaire avec un syndrome de défaillance multiviscérale. Le décès est survenu à J+13

➤ **OBSERVATION 3**

Mme C.F âgée de 66ans , suivie pour HTA sous IEC , et connue porteuse d'une cardiopathie valvulaire mitrale compliquée d'ACFA depuis 14 ans traitée par Acénocoumarol (SINTROM®) (1/4 cp par jour) + DIGOXINE (1cp/j) + ALDACTONE (1cp/j) a été admise au service pour troubles de conscience .

La patiente a présenté de façon brutale un déficit de l'hémicorps droit avec dysarthrie Suite à une erreur thérapeutique (malade ayant pris 1cp de SINTROM au lieu d'1/4) .

L'examen clinique à son admission aux urgences trouvait une patiente avec un GCS à 15 et une hémiparésie droite , une TA à 140/77 mmhg ,FC à 98 b/min ,. Le bilan biologique montrait un TP à 16% , un INR à 5 , et un taux de plaquettes à 100 000 /mm³ .

La TDM cérébrale (photo 2) mettait en évidence un hématome capsulo lenticulaire gauche de 30cc . L'évolution a été marquée 7h plus tard par la dégradation de l'état neurologique justifiant l'intubation + ventilation avec mise sous sédation , la 2^{ème} TDM (à H10) objectivait une augmentation du volume de l'hématome .

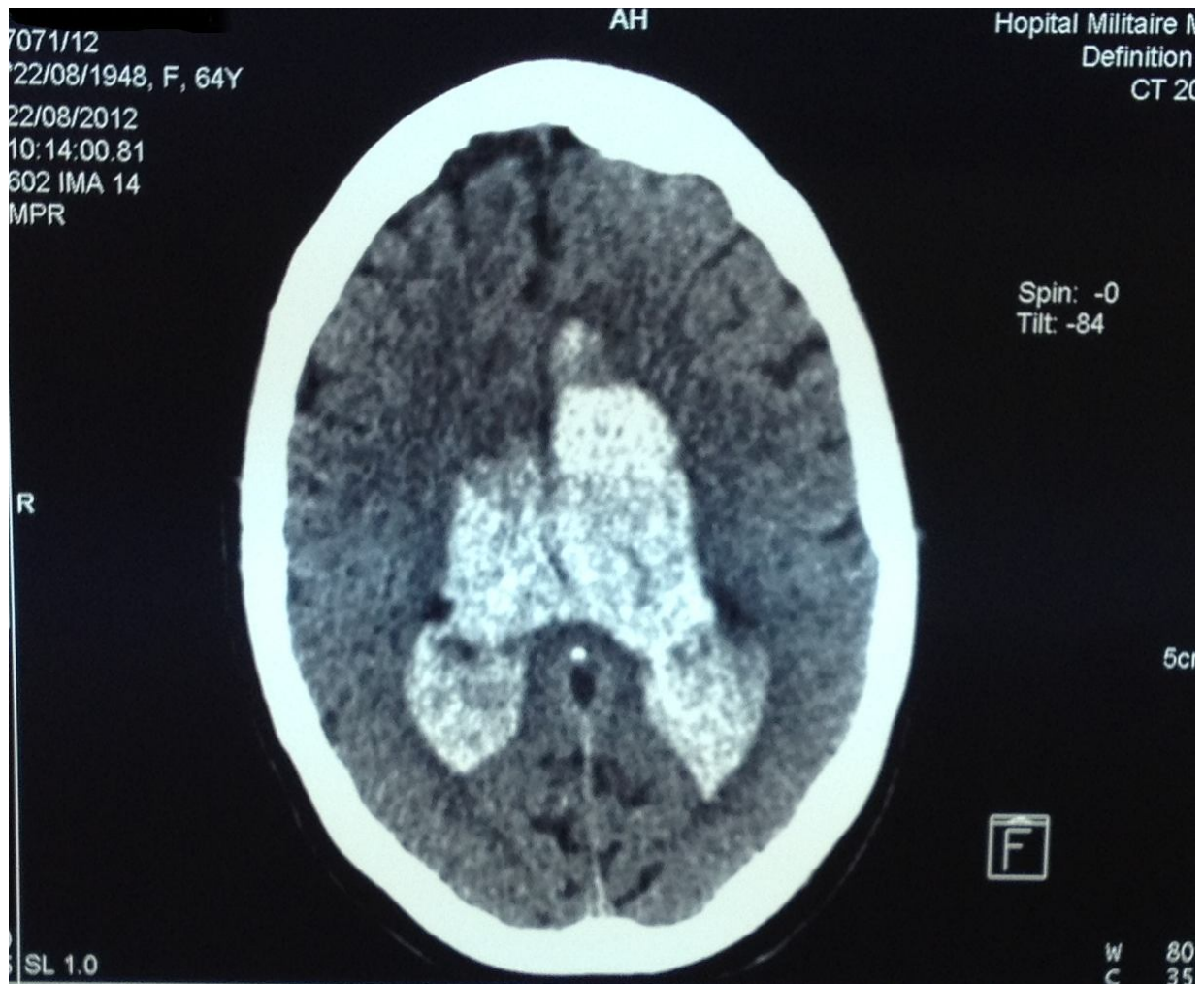


Photo 2 :TDM cérébrale montrant un hematome capsulo lenticulaire gauche

L'indication neurochirurgicale n'a pas été retenue compte tenu de la localisation de l'hématome et la patiente fut transférée en réanimation chirurgicale ou elle a bénéficié d'une transfusion de 12 PFC, de 3 culots plaquettaires et d'une dose de vitamine K permettant d'avoir un TP à 45 % et un INR à 2, 3.

A J+3 une troisième imagerie cérébrale a montré une nouvelle augmentation de l'hématome avec inondation ventriculaire , l'indication d'une dérivation ventriculaire a été posée cette fois ci avec mise en place d'un drain de DVE.

La reprise de l'anticoagulation pour la fibrillation auriculaire a été différée étant donné l'hémorragie intracérébrale , et la patiente est restée sous digitaliques , diurétiques et statines avec des épisodes de tachyarythmies importantes à J4 .L'évolution a été défavorable et la patiente est décédée a J+8 dans un tableau de choc cardiogénique réfractaire.

➤ **OBSERVATION 4**

Mme S.F agée de 59 ans, a été admise au service pour troubles de conscience.

2 jours auparavant , la patiente avait présenté un infarctus du myocarde ayant nécessité une thrombolyse .

Au cours de la thrombolyse la patiente a présenté une détérioration de l'état de conscience avec un GCS à 11/15 et une hémiplegie droite avec participation faciale . La TDM réalisée en urgence a objectivé un hématome frontal gauche sous cortical de 3 cm de diamètre sans effet de masse , associé à des lésions ischémiques séquellaires. Puis la patiente a été transférée par voie aérienne au service de réanimation chirurgicale pour prise en charge .

L'examen à l'admission trouvait une patiente obnubilée avec un GCS à 13, hémiplegique du coté droit , stable sur le plan hémodynamique avec TA à 115/75 mm hg et une FC a 75 B/min , eupnéique avec une SaO2 à 96% sous 3l d'oxygène .

L'indication chirurgicale n'a pas été retenue . Il a été proscrit tout traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire , et la patiente a été mise sous beta bloqueurs , statines et IEC.

L'évolution a été marquée par l'installation brutale à J3 d'hospitalisation d'une détresse respiratoire avec instabilité hémodynamique secondaire à une embolie pulmonaire massive objectivée a l'angioscanner thoracique.

Le décès est survenu de façon brutale dans un tableau de choc cardiogénique refractaire .

➤ **OBSERVATION 5 :**

Il s'agit de Mme L.H âgée de 50 ans ; ayant comme ATCD une hémorragie ventriculaire en 2009 sur cavernome bulbaire (non opéré) et admise en réanimation chirurgicale pour coma en rapport avec une récurrence de l'hémorragie ventriculaire compliquée d'une hydrocéphalie nécessitant une dérivation ventriculo péritonéale de LCR .

Les suites ont été marquées par la survenue d'une méningite nosocomiale imposant une ablation du cathéter ventriculo péritonéal et une externalisation de la dérivation ventriculaire en urgence.

A J57 de son hospitalisation la patiente a développé un œdème du MI droit, d'où la réalisation de l'écho doppler veineux qui était en faveur d'une thrombose veineuse fémorale poplitée droite.

Etant donné le risque hémorragique cérébral lié à la pathologie vasculaire cérébrale et le risque d'embolie pulmonaire lié à l'existence du thrombus intraveineux, la mise en place d'un filtre cave a été décidée.

Ainsi un filtre de GREENFIELD a été insérée au niveau de la veine cave inférieure sous rénale au dessous de l'abouchement des veines rénales à travers la veine jugulaire interne

Par la suite La patiente a présenté plusieurs épisodes de méningites nosocomiales.

Le décès est survenu dans un tableau de coma profond avec désordres neurovégétatifs.

➤ **OBSERVATION 6 :**

Mr A.A, patient de 46 ans, a été admis au service pour détresse respiratoire en rapport avec une embolie pulmonaire massive bilatérale survenue à j5 d'un accident vasculaire hémorragique du tronc cérébral. (Photo 3)

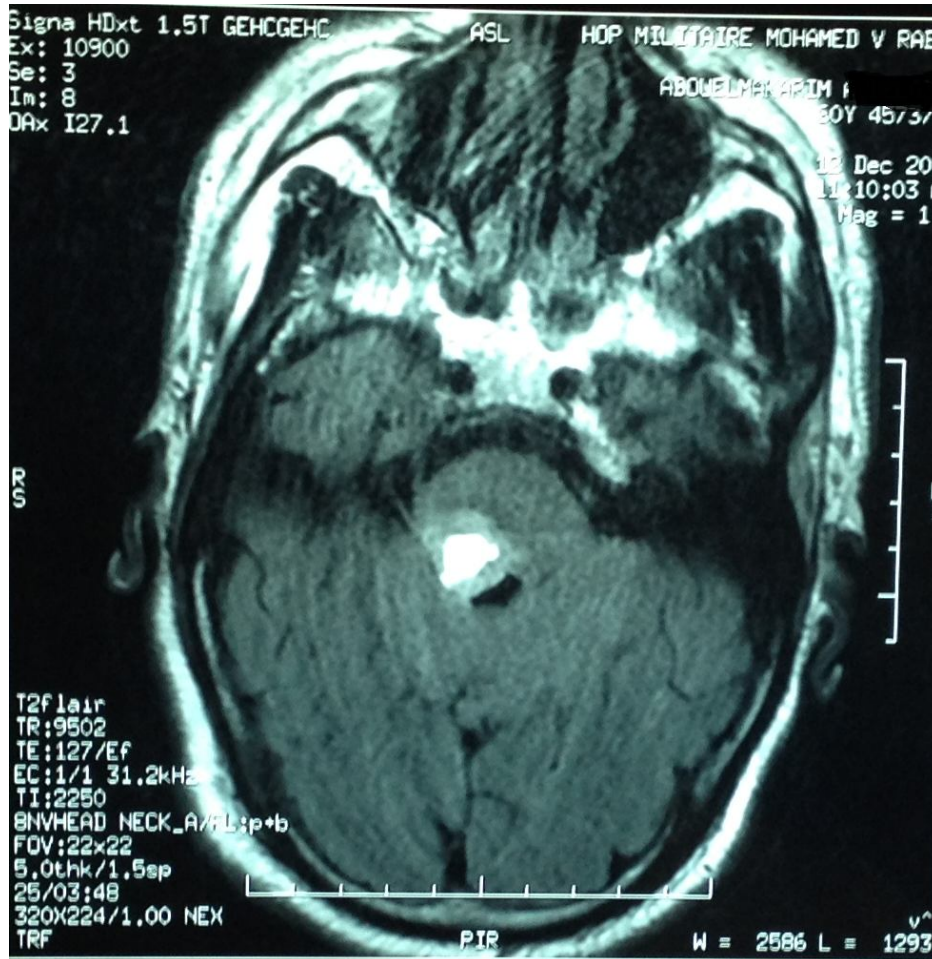


Photo 3 : IRM cérébrale montrant un AVCH du tronc cérébral

L'anticoagulation a été débutée immédiatement par l'HNF à la seringue électrique en continu avec chevauchement par les AVK à J10 après contrôle par scanner cérébral. Aucune complication hémorragique cérébrale n'est survenue. Le patient a quitté le service à J27 sous AVK (Sintrom $\frac{3}{4}$) avec dernier INR à 2,4

	Malade 1	Malade 2	Malade3	Malade 4	Malade 5	Malade 6
<i>Age</i>	56	68	66	59	50	46
<i>Sexe</i>	M	M	F	F	F	M
<i>ATCD</i>	-HTA -dyslipidémie	-HTA -Lobectomie	-HTA	-AVCI	-Cavernome bulbaire non opéré	
<i>Indication initiale de l'anticoagulation</i>		Embolie pulmonaires AVK	Valvulopathie mitrale +acfa ss SINTROM (1/4)	Syndrome coronarienST+T hrombolysé		
<i>Accident Neurochirurgical</i>	Hématome capsulo-lenticulaire droit	Hématome intra - parenchymate ux droit	Hématome capsulo-lenticulaire gauche	Hématome frontal gauche	-Hémorragie intra ventriculaire	-AVCH du tronc
<i>Antagonisation</i>	Non	OUI	Oui	Non	Non	Non
<i>Chirurgie</i>	Oui	Oui	NON	Non	Non	Non
<i>Événement Thrombo - embolique</i>	Embolie pulmonaire (J6)	Embolie pulmonaire préexistante	Fibrillation auriculaire	Embolie pulmonaire	Phlébite a J56	Embolie pulmonaire a J5
<i>CAT</i>	Enoxaparine(60mg) Et Sintrom a J6	Calciparine à J1		Pas d'anticoagulation	FILTRE CAVE INFERIEUR	HNF +Sintrom à J10
<i>Réintroduction d'anticoagulants</i>	Malade resté sous AVK	J1	Non	Non	J4	Malade resté sous AVK
<i>Evolution</i>	Bonne évolution	Décès	Décès	Décès	Décès	Bonne évolution



I) Rappel de l'hémostase [1]

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux (en vue d'arrêter les hémorragies et empêcher les thromboses).

On en distingue classiquement trois temps :

A) Hémostase primaire.

- Vasculo plaquettaire ou temps pariétal (spasme vasculaire, vasoconstriction) 3 à 5 minutes.

B) Temps plasmatique, la coagulation.

- Trois phases 5 à 10 minutes.

- **Thrombo-plastino-formation** : constitution de l'activateur de la prothrombine, des facteurs de coagulation = donne une réaction d'activation de ces facteurs en cascade (à noter l'importance des ions Ca^{++} et de la vitamine K.).
- **Thrombino-formation** : la prothrombine (enzyme inactive dans le plasma) se transforme en thrombine.
- **Fibrino-formation** : transformation du fibrinogène en fibrine insoluble.

C) Fibrinolyse.

- Physiologique = destruction du caillot 48 à 72 heures.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

1 L'hémostase primaire :

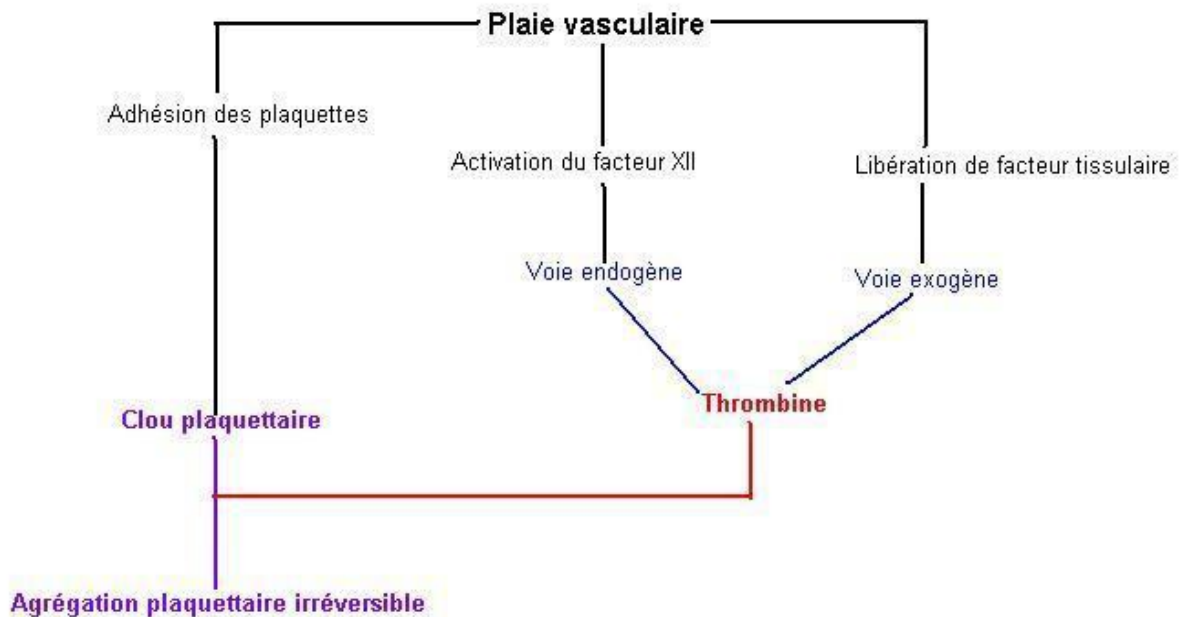
• **Définition** : ensemble de phénomènes qui aboutissent à la formation du clou plaquettaire.

• Ce processus nécessite plusieurs facteurs :

- **facteur vasculaire** : vasoconstriction réflexe (réduit le flux sanguin localement donc l'hémorragie).
- **Facteur plasmatique** : facteur Willebrand (protéines plasmatiques).
- **Plaquettes** : adhésion, activation, agrégation, les plaquettes s'amarrent aux fibres de collagène grâce aux facteurs de Willebrand, elles libèrent la sérotonine qui augmente le spasme, elles libèrent les ions Ca ce qui active les facteurs de coagulation.

• La formation du clou plaquettaire déclenche le mécanisme de la coagulation.

LIEN HEMOSTASE PRIMAIRE - HEMOSTASE SECONDAIRE



2 La coagulation .

2.1 Cellules et facteurs

» Elements cellulaires :

La coagulation ne peut se dérouler sans la présence de cellules (notamment les cellules endothéliales, les monocytes et les plaquettes) ou de certains de leurs constituants.

Les *cellules endothéliales* et les *monocytes*, après stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, peuvent exprimer à leur surface le facteur tissulaire (FT) qui est l'élément déclenchant majeur de la coagulation.

Lorsque les *plaquettes* sont activées, les phospholipides anioniques membranaires (notamment la phosphatidylsérine) sont externalisés et servent de surface de catalyse aux réactions de coagulation.

Les plaquettes (tout comme les monocytes) peuvent aussi libérer dans le milieu plasmatique de petits fragments de membrane appelés microvésicules capables elles aussi de supporter le phénomène de coagulation et donc de l'amplifier .

Enfin, *les fibroblastes* sont également capables d'exprimer le FT et de synthétiser tout comme les cellules musculaires de nombreux facteurs impliqués dans la coagulation.

» **Eléments non cellulaires : facteurs de coagulation et leur inhibiteurs :**

Les facteurs de coagulation sont des pro-enzymes synthétisés par l'hépatocyte (tableau 1). Ceci explique les désordres hémorragiques chez les cirrhotiques ou les personnes atteintes d'une insuffisance hépatocellulaire.

Le FVIII fait exception à cette règle : son taux reste normal ou augmenté.

Il existe toujours au moins deux formes pour ces facteurs: une forme non active (exemple facteur II:prothrombine) et une forme active (exemple facteur IIa : thrombine).

Chaque facteur à l'état activé pourra soit activer un autre facteur soit modifier certaines protéines impliquées ou non dans la coagulation. Certains de ces facteurs portent des résidus gamma-carboxylés qui leur permettent de fixer le calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. Il s'agit des facteurs II, VII, X, IX (habituellement désignés par PPSB du nom de leurs initiales :

Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B), et de certains inhibiteurs: protéine C, protéine S.

La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteur vitamine K dépendant.

Ainsi, un patient porteur d'une avitaminose K ou recevant un traitement par antivitamine K aura une diminution de synthèse de ces facteurs. A la place circulent des substances appelées PIVKA (*Protein Induced by Vitamine K Absence ou Antagoniste*): PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA , PIVKA IX :

ce sont des précurseurs non carboxylés donc inactifs car leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

A côté de ces facteurs existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : système des anti-thrombines, système protéine C- protéine S, inhibiteur de la voie extrinsèque (TFPI pour *Tissue Factor Pathway inhibitor*).

Ils sont prédominants dans le plasma et régulent en permanence le processus d'hémostase.

Tableau 1 : Protéines plasmatiques de la coagulation

	Dénomination	Lieu de synthèse	Demi-vie (en heures)
Facteurs			
I	Fibrinogène	Foie	100-150
II	Prothrombine	Foie + vitamine K	50-120
V	Proaccélélerine	Foie	12-36
VII	Proconvertine	Foie + vitamine K	4-6
VIII	Facteur anti-hémophilique A	Foie	10-16
IX	Facteur anti-hémophilique B	Foie + vitamine K	24
X	Facteur Stuart	Foie + vitamine K	36-48
XI	Facteur Rosenthal ou PTA	Foie	40-80
XII	Facteur Hageman	Foie	50-70
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Foie	150-300
PK	Prékallicréine = facteur Fletcher		35
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire		150
Inhibiteurs			
ATIII	Antithrombine III	Foie	50-70
PC	Protéine C	Foie + vitamine K	6-8
PS	Protéine S	Foie + vitamine K	ND
ND = non déterminé			

2.2 Deroulement du processus de la coagulation in vivo

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine.

L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la **thrombine**.

Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes .

» **Conception classique du phénomène de coagulation avec 2 voies d'activation :**

• **La voie intrinsèque** : dans laquelle tous les éléments nécessaires de la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie s'active en présence de surface mouillable comme le verre.

• **La voie extrinsèque** pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires appelés thromboplastine tissulaire.

Le déroulement de la coagulation *in vivo* ne respecte pas cette distinction voie intrinsèque – voie extrinsèque.

Cette conception de la coagulation correspond en fait aux processus de coagulation *in vitro* et sera très utile pour l'exploration de la coagulation car la voie intrinsèque (ou endogène) et la voie extrinsèque (ou exogène) sont respectivement explorées par *le temps de céphaline activée* et *le temps de Quick*.

C'est donc sur ce schéma que pourra se faire le raisonnement diagnostique d'interprétation des tests de coagulation bien que ce schéma ne correspond pas à la réalité *in vivo*.

2.3» Conception actuelle de la coagulation in vivo :

➤ **Le déclenchement de la coagulation**

Il est admis que l'élément déclenchant de la coagulation *in vivo* est le **FT**.

Ce dernier est un récepteur membranaire de très haute affinité pour le facteur VII (FVII). Il est normalement absent de la circulation sanguine mais est exprimé au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et des fibroblastes et sera donc exposé lors d'une brèche vasculaire.

Il peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales dans certaines circonstances pathologiques.

Lorsque le **FT** se trouve en contact du sang, il active le **FVII circulant** en formant un complexe:

[FVII activé - FT]. Il existe une toute petite quantité préalable de FVII déjà activé dans le plasma mais qui en l'absence de FT a très peu d'activité enzymatique.

A partir de la formation du complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- Quand le FT est en excès, le complexe [FVII activé - FT] active directement le **facteur X (FX)**.
- Cette voie peut être rapidement inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, le **TFPI**.
- Quand le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe **[FVII activé - FT]** active alors le **facteur IX (FIX)**.

L'accumulation de FIX activé en présence de son cofacteur le facteur VIII (FVIII) activé, de phospholipides et d'ions calcium (complexe antihémophilique) permettra secondairement l'activation du FX en FX activé.

Le FIX ou facteur antihémophilique B et le FVIII ou facteur antihémophilique A sont deux facteurs extrêmement importants en pathologie.

➤ Thrombinoformation

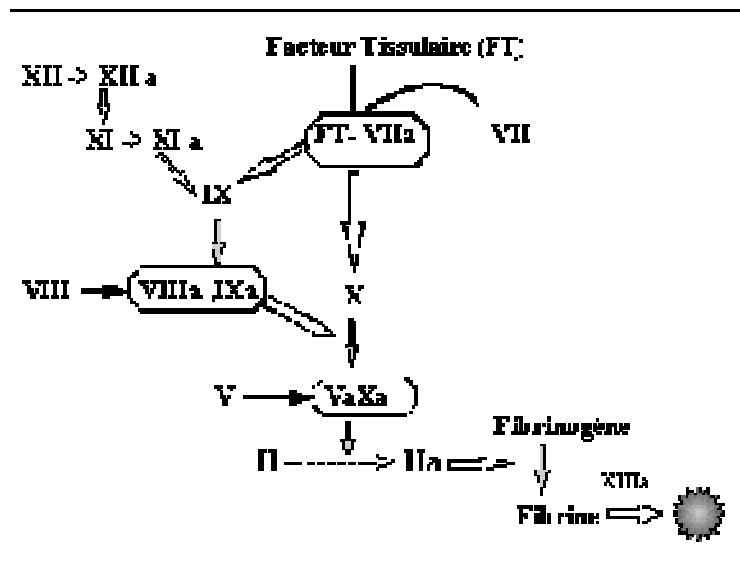
Quelle que soit la voie empruntée *in vivo*, le point central sera la génération de FX activé.

Le FX activé en présence de facteur V activé, de phospholipides des membranes cellulaires, et de calcium, s'appelle **le complexe prothrombinase**.

Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante. Son principal substrat est le fibrinogène. Une molécule de thrombine peut coaguler 1 000 fois son poids de fibrinogène.

La thrombine, outre son action sur le fibrinogène, catalyse sa propre génération en favorisant la génération de FVIIIa, FVa et FXIa (voir rôle du système contact). Elle active également le facteur XIII qui va jouer un rôle majeur dans la stabilisation du caillot.

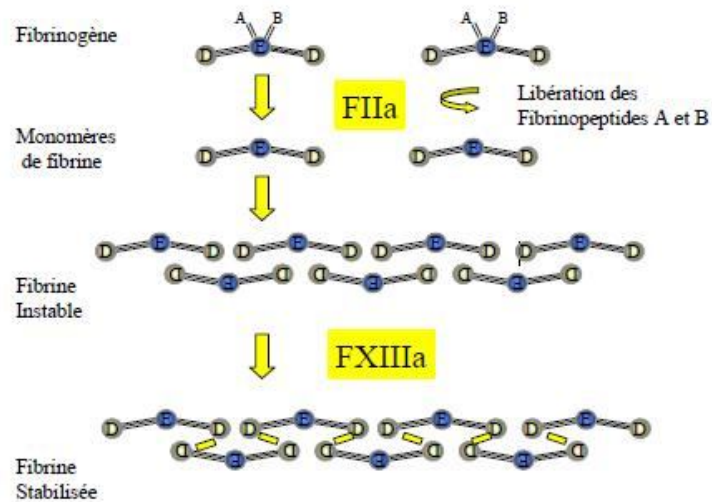


(fig1) Coagulation in vivo, rôle central de la thrombine

La thrombine est à l'origine de plusieurs boucles de rétroactivation amplifiant sa propre génération.

➤ La fibrinoformation

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un **réseau** de fibrine qui emprisonne les globules rouges (thrombus rouge) (fig2)



(Fig2) Formation du reseau de fibrine

La fibrinoformation La thrombine (FIIa) clive deux petits peptides (fibrinopeptides A et B) sur la molécule de fibrinogène, libérant des sites de liaison. Cette molécule de fibrinogène modifiée est alors appelée monomère de fibrine et va pouvoir s'organiser en réseau dans les différents plans de l'espace. Ce réseau de fibrine sera stabilisé par des liaisons covalentes générées par le facteur XIII activé.

Le rôle du système contact

Dans le schéma actuel de la coagulation *in vivo*, le système contact paraît jouer un rôle limité. Le système contact est composé de 4 facteurs : le facteur XII (FXII), la prékallicroïne, le kininogène de haut poids moléculaire et le facteur XI (FXI).

L'activation du **système contact** peut être déclenchée par le contact du FXII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques.

Un déficit même complet en l'un des 3 premiers facteurs : FXII, prékallicroïne, kininogène de haut poids moléculaire, entraîne des allongements très importants du temps de céphaline activé sans hémorragie.

Ces éléments ne paraissent donc pas indispensables à la coagulation *in vivo*. En revanche, les déficits en FXI peuvent s'accompagner de syndromes hémorragiques en particulier lors d'intervention sur la sphère ORL ou le petit bassin.

Ceci est dû au fait que le FXI participe à la génération de thrombine grâce à une boucle de rétro-activation (Fig 1).

Lors de déficit en FXI, cette boucle ne fonctionne plus expliquant en partie les syndromes hémorragiques.

Rôle du calcium

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation.

Cette propriété est utilisée lors des prélèvements sanguins. Pour éviter la coagulation du sang dans le tube, il suffit de prélever sur un chélateur du calcium (EDTA, citrate).

Pour l'étude de l'hémostase, le prélèvement doit être effectué sur l'anticoagulant de référence: le citrate 0,109 M.

Après centrifugation, le surnageant est le plasma; Celui-ci comprend tous les facteurs de coagulation et sert de support aux tests de coagulation effectués au laboratoire.

Par contre en présence de calcium et d'un activateur de la coagulation (facteur tissulaire ou surface mouillable), le sang coagule.

Si l'on élimine le caillot, il reste non plus du plasma mais du sérum : le sérum diffère du plasma par l'absence de certains facteurs de coagulation qui sont complètement consommés lors de la coagulation (cas du fibrinogène, du FV et du FVIII).

Le sérum est incoagulable, et ne peut pas être utilisé pour les examens classiques de coagulation.

➤ Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

(Fig. 3)

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément.

Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave.

Pour éviter ceci et maintenir leur équilibre, chaque facteur activé a son inhibiteur.

On connaît trois systèmes inhibiteurs : le système de l'antithrombine, le système Protéine C/Protéine S, et le TFPI.

- ***l'antithrombine*** (anciennement appelée antithrombine III: ATIII) inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le FX activé, le FIX activé et partiellement le FXI activé.

Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (utilisé en thérapeutique).

Les déficits en antithrombine sont des maladies sévères responsables de thromboses à répétition (thromboses veineuses, embolies pulmonaires).

Il existe un autre inhibiteur de la thrombine dont l'importance physiologique est peu connue et probablement minime : le second cofacteur de l'héparine.

- ***le système Protéine C-Protéine S :***

La protéine C (PC) circule sous forme inactive. Elle peut être activée par la thrombine en Protéine C activée (PCa) à condition que la thrombine soit fixée sur un récepteur appelé la thrombomoduline.

La PCa est un inhibiteur très puissant des facteurs Va et VIIIa. Son action est augmentée par une autre substance circulant dans le sang, la Protéine S (PS).

Il est intéressant de noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose.

Dans les substrats de la PCa, le plus important paraît être le FV activé. Certains individus présentent une anomalie du FV qui rend le FV activé insensible à l'action neutralisante de la PCa :

on parle de résistance à la Protéine C activée (RPCA)

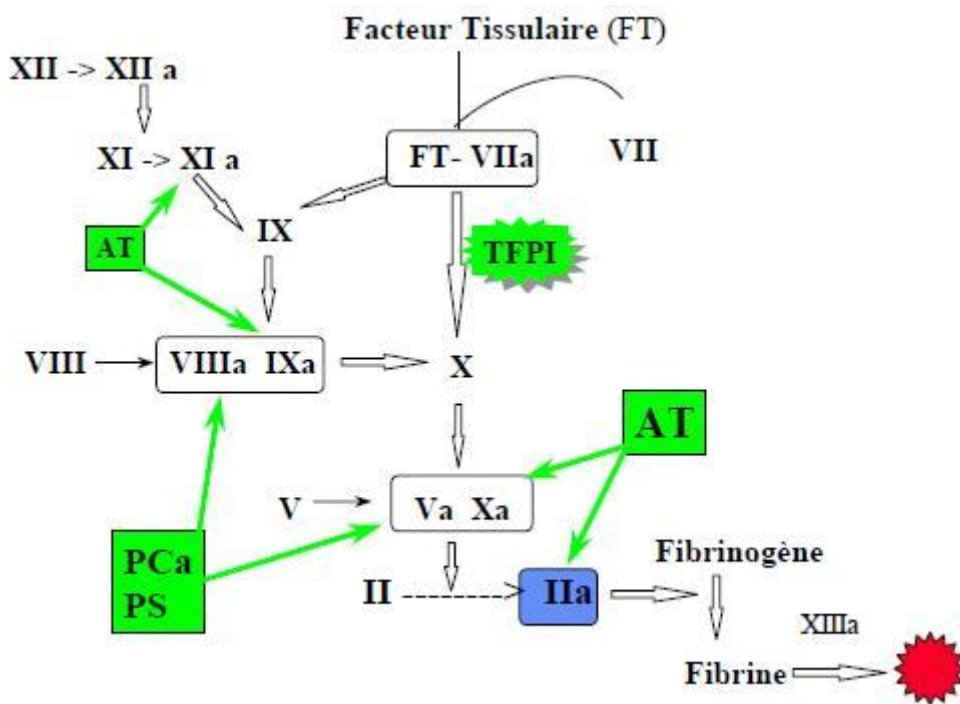


Fig 3: Les inhibiteurs de la coagulation

Il y a 3 systèmes inhibiteurs principaux: l'antithrombine (ATIII), le système protéine S - protéine C, et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)

3. La fibrinolyse.

- 3e temps (destruction du caillot).
- Le réseau de fibrine se rétracte et entraîne l'excitation du plasma.
- Le plasminogène est activé en plasmine (enzyme protéolytique) ce qui rompt les chaînes de fibrine et lyse le caillot. (Permet le dosage PDF : dégradation du fibrinogène) : il y a reperméabilisation du vaisseau lésé.

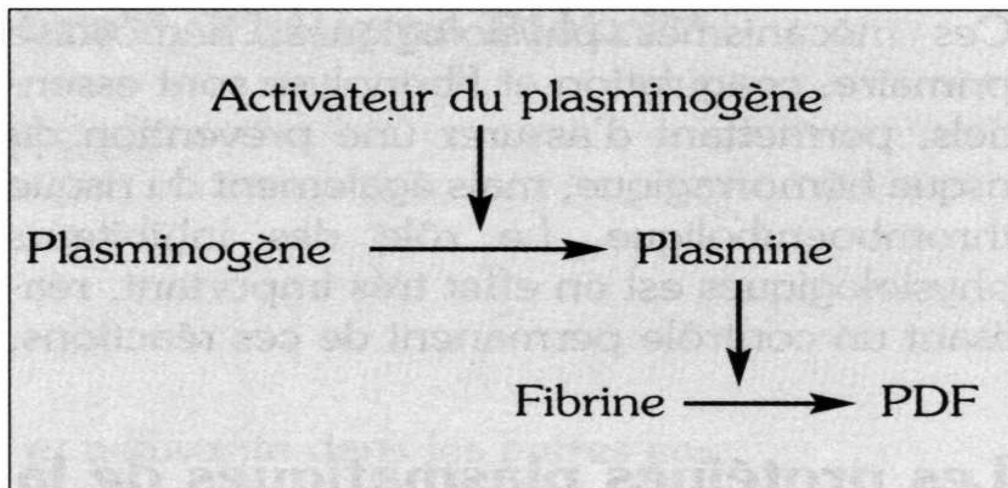


Schéma de la fibrinolyse.

4 Tests d'exploration de l'hémostase primaire.

- **Numération des plaquettes.**
- **Temps de saignement : Duche** : incision au vaccinostyle du lobe de l'oreille (valeur normale <5 minutes), on recueille les gouttes de sang sans

toucher l'incision, toutes les 30 secondes avec un papier buvard. On arrête le chrono quand le saignement se tarit.

• **IVY** : par incision calibrée à l'avant-bras sous une pression de 4cmHg imposé par un brassard manométrique placé en amont sur le bras. TEST plus sensible, mais plus délicat que celui de Ducke, indispensable pour bien explorer une maladie de Willebrand (valeur normale <8 minutes).

5 Tests d'exploration de la coagulation (hémostase secondaire).

• **Temps de céphaline activé : TCA** : explore la voie intrinsèque (sauf les plaquettes).

• **Temps de Quick** : explore la voie extrinsèque tissulaire (facteurs VII, X, V, II).

• **INR : international normalised ratio** : le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma sanguin citraté en présence de thromboplastine calcique (le temps est exprimé en seconde par rapport au temps obtenu pour un plasma témoin). Le calcul de l'INR est réservé à la surveillance des traitements anticoagulants oraux par anti vitamine K.

○ $INR = TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin} = \text{l'INR n'a pas d'unité.}$

• **Taux de prothrombine (TP)** : est une expression % du temps de Quick. Il explore la voie extrinsèque impliquant les facteurs suivants (appelé complexe prothrombinique) :

○ Facteur II (prothrombine).

○ Facteur V (proaccéléline).

- Facteur VII (proconvertine).
- Facteur X (facteur Stuart).

NB : avec le TCA et la numération plaquettaire, le TP est l'un des trois examens sanguins de dépistage d'une anomalie de la coagulation sanguine.

Le TP (essentiellement par la mesure de l'INR) est un test essentiel pour adapter les doses d'AVK.

Le TP est normalement compris entre 70 et 100 %.

Une diminution du TP (un allongement du temps de Quick) peut être observé lors de :

- **Déficit congénitaux en facteurs du complexe prothrombinique.**
 - Insuffisance hépatocellulaire (cirrhose, hépatite...).
 - Troubles de la résorption intestinale (Induisant un déficit en vitamine K.).
 - Fibrinolyse.
 - Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
 - Prise d'anti vitamine K. à but de traitement.

● **Dosage du fibrinogène** : le taux de fibrinogène dans le sang est normalement de 2 à 4 g/l.

● **Et des différents facteurs.**

● **Détection des produits de dégradation du fibrinogène (PDF).**

II) Principe d'action des thérapeutiques à visée anticoagulante

1 . Heparines [2].

Depuis plus d'un demi-siècle, de nombreuses études cliniques ont clarifié l'intérêt et les limites des héparines dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique.

La découverte de l'héparine non fractionnée (HNF), le développement des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'autres dérivés de l'héparine, ainsi que la connaissance plus approfondie de ces agents anticoagulants ont nettement fait progresser la prise en charge des patients victimes d'accidents thrombotiques, en améliorant le bénéfice antithrombotique tout en limitant les risques iatrogènes, hémorragiques ou autres.

Les HBPM sont désormais omniprésentes dans cette stratégie, et l'HNF dite « héparine standard » voit son utilisation de plus en plus restreinte à des indications particulièrement limitées. En dépit de la recherche et du développement de nouvelles molécules, les héparines restent les pivots de l'arsenal antithrombotique.

1.1 Héparine non fractionnée

1.1.1 Structure

Les héparines d'origine bovine ne sont plus commercialisées, du fait de la contamination virale potentielle et des problèmes liés aux prions. La masse moléculaire des molécules constituant l'HNF varie de 3 000 à 30 000 Da .

Les préparations sont des mélanges hétérogènes de chaînes saccharidiques d'un poids moléculaire moyen de 15 000 Da [3].

La charge négative liée aux groupements sulfates est donc particulièrement élevée et explique certaines liaisons physiques avec les membranes cellulaires et diverses protéines cationiques plasmatiques telles que le facteur 4 plaquettaire (F4P).

1.1.2 Mécanismes de l'effet anticoagulant :

L'héparine se lie à l'antithrombine, modifie sa conformation, et accélère d'environ 1 000 fois la vitesse d'inactivation des enzymes générées au cours de la cascade de la coagulation.

Il se forme un complexe covalent enzyme-antithrombine dans lequel l'enzyme perd son activité.

L'héparine se détache de ce complexe et redevient disponible pour catalyser une nouvelle interaction enzyme-antithrombine.

Dans la coagulation, les premières traces de thrombine générées catalysent sa propre formation : activation des plaquettes qui sont un support essentiel des interactions des facteurs de la coagulation, activation des facteurs **XI**, **VIII** et **V**.

Ainsi, l'inhibition des premières traces de thrombine retarde considérablement, ou empêche toute génération ultérieure de thrombine. L'essentiel de l'effet anticoagulant de l'héparine peut se résumer à cette propriété.

L'héparine mobilise également l'inhibiteur de la voie extrinsèque ou **TFPI** (*tissue factor pathway inhibitor*), ce qui contribue à prolonger le temps de coagulation, indépendamment de son effet sur l'antithrombine.

Le TFPI, en association avec le facteur Xa, est un inhibiteur du complexe facteur tissulaire-facteur VIIa. Les plaquettes activées libèrent un facteur antihéparinique (facteur 4) qui neutralise l'héparine, in vivo comme in vitro.

C'est pourquoi les prélèvements destinés à surveiller le traitement doivent être acheminés rapidement au laboratoire et traités dans les meilleurs délais.

1.1.3 Propriétés pharmacocinétiques , conséquences pratiques pour l'utilisation de l'héparine

Après injection d'un bolus intraveineux, le temps de demi-disparition(demi-vie) de l'héparine varie avec la dose administrée.

Il est d'autant plus court que la dose est faible et d'autant plus long que la dose est élevée, jusqu'à tendre vers un plateau. Cette propriété essentielle explique qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la dose d'héparine délivrée et l'effet biologique résultant.

Cette propriété explique également que lorsque le médicament est administré à faible dose par voie sous-cutanée, par exemple dans le cadre d'un traitement préventif (5 000 U, deux fois par jour), sa biodisponibilité apparente est faible, classiquement de l'ordre de 30 %.

À ce régime posologique, la concentration plasmatique du médicament est relativement basse et l'héparine est alors éliminée avec une demi-vie brève, ce qui diminue la biodisponibilité apparente.

À plus forte dose, par exemple pour traiter une thrombose veineuse constituée (15 000 U, deux fois par jour), les concentrations plasmatiques générées sont plus élevées, l'héparine est alors éliminée plus lentement et la biodisponibilité apparente tend vers 100 %.

Aux doses utilisées en thérapeutique, l'HNF est essentiellement éliminée par un système cellulaire de clairance, endothélium et système réticuloendothélial.

Le rein intervient peu dans cette élimination.

L'HNF peut donc être utilisée sans précaution particulière chez l'insuffisant rénal.

Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la réponse anticoagulante à une même dose d'héparine. Cette variabilité résulte de plusieurs facteurs.

- Il peut s'agir d'une variation de demi-vie : pour une dose usuelle utilisée en thérapeutique (50 U/kg), la demi-vie peut varier de 30 à 90 minutes.

- Il peut s'agir d'une hypocoagulabilité variable pour une même concentration d'héparine ; l'héparine en effet se lie de façon non spécifique à d'autres protéines que l'antithrombine. Ce phénomène peut être augmenté en cas de syndrome inflammatoire, par exemple à l'occasion d'une maladie thromboembolique. Un taux de facteur VIII élevé, ici encore souvent observé au cours d'une phlébite ou d'une embolie pulmonaire, peut diminuer l'effet anticoagulant de l'héparine

En conclusion, la dose d'héparine doit être ajustée pour chaque malade en fonction des résultats de la surveillance biologique

1.2 Héparine de bas poids moléculaire

1.2.1 Structure , hétérogénéité et mécanismes anticoagulants

Divers procédés chimiques ou enzymatiques permettent d'obtenir des HBPM à partir de l'HNF.

Leur distribution de PM va de 2 000 Da à 10 000 Da avec un pic de fréquence maximal à environ 5 000 Da.

Les chaînes d'HBPM qui ont un PM supérieur à 5 400 Da catalysent l'inhibition de la thrombine et du facteur Xa, tandis que les chaînes d'HBPM qui ont un PM inférieur à 5 400 Da ne catalysent que l'inhibition du facteur Xa).

Une liaison non spécifique entre la chaîne d'héparine et la thrombine est en effet nécessaire à l'inhibition de cette enzyme.

La proportion de chaînes dont le PM est supérieur ou inférieur à 5 400 Da varie selon la préparation d'HBPM, et cette proportion conditionne le rapport anti-Xa/anti-IIa qui caractérise une préparation donnée .

La Tinzaparine sodique (Innohep*) contient une relativement importante proportion de chaînes dont le PM est supérieur à 5 400 Da et a un rapport anti-Xa/anti-IIa entre 1,5 et 2, tandis que L'enoxaparine (Lovenox*) qui en contient une plus faible proportion, a un rapport anti-Xa/anti-IIa d'environ 3,5.

1.2.2 Éléments de pharmacocinétique : conséquences pratiques

Le temps de demi-vie des HBPM est indépendant de la dose administrée, ce qui est très différent de l'HNF.

Pour les doses habituellement utilisées en thérapeutique, la demi-vie des HBPM est environ deux fois plus longue que celle de l'HNF.

Après administration par voie sous-cutanée, cette demi-vie est d'environ 4 heures. Les HBPM sont pour l'essentiel éliminées par le rein, dans les urines.

Elles se lient beaucoup moins que l'héparine standard aux protéines plasmatiques et il existe moins de variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

Ces propriétés expliquent que :

- la biodisponibilité apparente de la voie sous-cutanée est proche de 100 % quelle que soit la dose administrée ; en conséquence, la voie préférentielle d'administration est la voie sous-cutanée ;
- l'effet biologique d'une dose donnée est prévisible, contrairement à ce qui est observé pour l'HNF ;
- en cas d'insuffisance rénale, il y a risque d'accumulation et de surdosage pour la plupart des HBPM.

1.2.3 Expression des doses, mode d'administration et conduite pratique du traitement

Les doses d'HBPM s'expriment désormais en unités internationales anti-Xa.

Pour une préparation cependant d'enoxaparine (Lovenox*), l'expression des doses continue à se faire en milligrammes : 1 mg de Lovenox équivaut à 100 U anti-Xa.

Les HBPM sont utilisées dans le domaine de la prévention et du traitement des thromboses veineuses et dans le traitement de l'angor instable en association avec un antiagrégant.

Le traitement préventif utilise des doses comprises entre 1 750 et 5 000 U anti-Xa par jour, délivrées en une injection sous-cutanée par 24 heures.

La dose varie selon le niveau de risque et la spécialité utilisée Ce traitement ne nécessite pas de surveillance biologique.

Le traitement curatif utilise des doses adaptées au poids du patient.

La dose calculée s'administre en deux injections sous-cutanées par 24 heures ou, pour certaines HBPM, en une injection sous-cutanée par 24 heures.

L'ensemble des travaux cliniques qui ont permis aux HBPM d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement curatif des thromboses veineuses a été conduit sans surveillance biologique.

Il n'est donc pas nécessaire de surveiller le traitement sauf en cas de risque hémorragique, chez le sujet âgé ou atteint d'insuffisance rénale.

Les HBPM s'éliminent par le rein et il y a risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale.

La surveillance biologique s'effectue au pic d'activité, soit 3 à 4 heures après l'injection lorsque le traitement comporte deux injections par jour ou 4 à 5 heures après l'injection lorsqu'il s'agit d'un traitement avec une seule injection par jour.

Mieux vaut attendre la 48e heure du traitement pour dépister une accumulation et répéter éventuellement l'examen tous les 2 à 3 jours.

Étant donné que les HBPM allongent le TCA de façon très variable. Ce test ne peut pas être utilisé pour la surveillance selon la molécule.

Il est d'usage de demander une héparinémie par méthode anti-Xa. l'héparinémie moyenne produite par la même dose de deux HBPM différentes varie de façon significative.

Chaque produit a donc ses propres règles d'utilisation qu'il convient de respecter scrupuleusement afin d'éviter un surdosage.

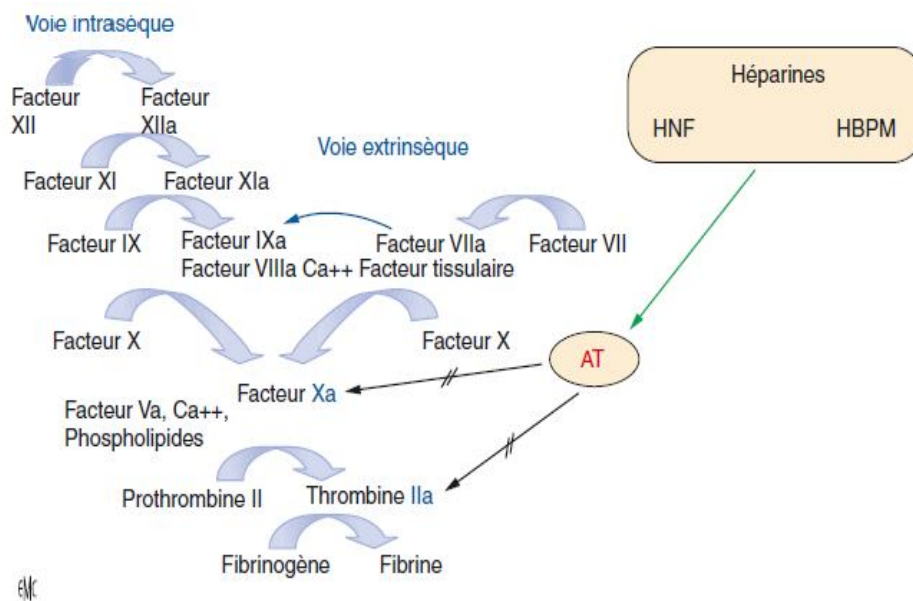


Figure 4 : Cibles principales des héparines sur la cascade de la coagulation

2) Les Anti Vitamine K (AVK) [4]

2.1 Mécanisme de l'effet anticoagulant des AVK

La vitamine K intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X.

La demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2-3 jours (facteurs X, II).

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent seront les facteurs dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue.

Équilibrer un traitement d'AVK demande donc plusieurs jours et en pratique jamais moins de 1 semaine.

2.2 Principales caractéristiques

Les AVK appartiennent à deux grandes classes :

- les coumariniques Apegmone, Coumadine, Sintrom
- les dérivés de l'indanedione Préviscan, Pindione.

Le tableau résume les principales caractéristiques des AVK disponibles en France .

Tableau 2 : Principales caractéristiques des antivitamines-k (AVK) disponibles en France

Medicaments	Demi-vie (heures)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose par comprimé (mg)	Durée d'action après arrêt des AVK (jours)
Demi vie courte				
Acénoucoumarol (Sintrom [®])	8-9	2-10	4	2-3
(Mini-Sintrom [®])			1	
Phénindione (Pinidione [®])	5-10	50-100	50	2-4
Demie vie longue				
Tioclomarol (Apegmone [®])	24	4-8	4	2-4
Fluindione (Previscan [®])	30	5-40	20	3-4
Warfarine (Coumadine [®] 5mg)			5	
(Coumadine [®] 2mg)	35-45	2-15	2	4

On distingue les AVK à demi-vie courte dont l'effet anticoagulant apparaît en 24-48 heures et les AVK à demi-vie longue dont l'effet anticoagulant apparaît en 48-96 heures.

Plus la demi-vie de l'AVK est longue, plus longue est la durée de réversibilité de l'effet anticoagulant après l'arrêt du traitement.

En pratique elle varie de 2 à 5 jours. La posologie conseillée pour les AVK dépend de la molécule utilisée et de la sensibilité du malade au médicament.

Cette sensibilité est imprévisible et la posologie doit être étroitement ajustée en fonction des résultats de la surveillance biologique.

Il existe grossièrement une équivalence thérapeutique entre les comprimés d'AVK appartenant à des classes différentes.

En cas d'instabilité de l'effet anticoagulant, il est recommandé d'utiliser de préférence une molécule à longue demi-vie.

2.3 Surveillance biologique du traitement

Un traitement à AVK se surveille avec le temps de Quick exprimé en INR et non pas en taux de prothrombine.

Le temps de Quick est sensible à l'abaissement de trois facteurs vitamine K-dépendants, les facteurs II, VII et X.

L'INR correspond au rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin élevé à la puissance de l'index de sensibilité international (ISI).

L'ISI exprime la sensibilité du réactif (thromboplastine) utilisé.

La valeur de l'ISI peut varier de 1 pour une thromboplastine sensible à 2,5 pour une thromboplastine peu sensible.

Chez un sujet normal, en l'absence de traitement AVK, l'INR est égal à 1 ou très proche de 1.

Dans la majorité des indications de traitement AVK, l'INR recherché est compris entre **2 et 3**.

Lorsque le test est effectué avec une thromboplastine sensible, le taux de prothrombine est compris entre 25 et 35 %, tandis qu'il est compris entre 35 et 50 % pour une thromboplastine peu sensible.

Le taux de prothrombine varie donc significativement chez un même malade en fonction du réactif utilisé, c'est pourquoi il ne permet pas de surveiller correctement un traitement d'AVK.

Le temps de céphaline activé (TCA) est inutile sauf au cours d'un relais HNF-AVK où il sert à surveiller le traitement par héparine.

2.4 Conduite pratique du traitement

Un traitement d'AVK est souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale.

Dans ce cas, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce qu'un INR supérieur ou égal à deux soit obtenu pendant 2 jours consécutifs.

La dose initiale d'AVK est de **1 comprimé par jour**, pris le soir de préférence à heure fixe.

Cette recommandation est due au fait que le contrôle de l'INR est généralement réalisé le matin, qu'il est possible d'en avoir le résultat dans l'après-midi et de modifier si nécessaire la dose du soir. Le premier contrôle a lieu 36 ou 72 heures après la première prise.

La dose administrée est ajustée par quart de comprimé en plus ou en moins selon le résultat de l'INR mesuré toutes les 48 ou 72 heures pendant cette phase d'équilibration selon que la demi-vie d'anticoagulant est courte ou longue.

La dose d'équilibre peut varier considérablement d'un malade à l'autre, d'un quart de comprimé à 2 comprimés par jour.

Pour un certain nombre d'AVK, des abaques aident le médecin à prédire la dose d'équilibre qui sera nécessaire en fonction de l'INR obtenu par exemple à la 72 heure après le début du traitement.

3) Les anti-agrégants plaquettaires [5]

3.1 Les cibles possibles pour les antiagrégants.

L'activation plaquettaire, quelle qu'en soit l'origine, aboutit à une série de réactions métaboliques complexes parmi lesquelles on peut individualiser certaines étapes, cibles des antiagrégants actuellement utilisés :

- synthèse des prostaglandines pro-agrégantes à partir de l'acide arachidonique constitutif des phospholipides de la membrane ; cette synthèse qui aboutit au thromboxane A2 fait intervenir plusieurs enzymes dont la cyclooxygénase
- sécrétion de l'adénosine diphosphate (ADP) qui est l'un des agents inducteurs de l'agrégation ;
- fixation du fibrinogène sur son récepteur spécifique membranaire, la GPIIb-IIIa qui permet finalement l'agrégation de plusieurs plaquettes entre elles.

3.2 Les médicaments utilisés.

- **L'aspirine** (ASPIRINE UPSA® 325, SOLUPSAN® 160mg , KARDEGIC® 300mg, 160mg, 75 mg.):

Elle inhibe la cyclo-oxygénase plaquettaire (à l'origine de la synthèse de thromboxane A2 pro-agrégant) et endothéliale (à l'origine de la synthèse de prostacycline, antiagrégant).

L'effet sur les plaquettes est irréversible.

Il faut attendre 8 à 10 jours, ce qui est la durée de vie normale des plaquettes, pour que l'effet antiagrégant de l'aspirine ne soit plus détectable. En pratique cependant, le patient récupère une compétence hémostatique 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement.

L'aspirine prolonge modérément le temps de saignement. Il y a eu beaucoup de discussions sur la "bonne dose" d'aspirine à administrer. On s'accorde actuellement à considérer que cette dose est comprise entre 75 et 330 mg par jour.

Des doses plus élevées ne sont pas plus efficaces, mais sont plus mal tolérées sur le plan gastrique. Deux à 3 doses cumulées sont nécessaires pour obtenir le plein effet antiagrégant quand la posologie est inférieure à 125 mg. A la dose de 330 mg l'effet antiagrégant survient en moins d'une heure.

L'aspirine présente aussi un effet antiinflammatoire, qui joue probablement un rôle dans son action préventive et curative des accidents ischémiques artériels.

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : ont le même effet que l'aspirine, sauf que leur action sur les plaquettes est réversible en moins de 24 heures.

- Le seul AINS utilisé en France comme antiagrégant est l'ibuprofène (**CEBUTID®**) à la dose de 1 comprimé de 50 mg toutes les 12 heures.

Le CEBUTID peut être utilisé à la place de l'aspirine ou du TICLID® ou du PLAVIX®, avant une intervention chirurgicale afin d'éviter l'effet rémanent de ces médicaments, par exemple avant une intervention chirurgicale programmée.

Les anti-COX-2 ne sont pas crédités du même effet antiplaquettaire, et la prescription simultanée d'aspirine reste pour le moment nécessaire.

- **Le dipyridamole** (PERSANTINE® cp à 75mg, 4 à 6 /j) :

a un mécanisme d'action complexe ; son effet antiagrégant est peu puissant.
ASASANTINE □ LP : association 200 mg dipyridamole + aspirine 20 mg : 1 gélule 2 fois / j

- **La ticlopidine** (TICLID ®cp à 250 mg) :

C'est un inhibiteur de l'agrégation à l'ADP.

De façon ultime, il diminue la fixation du fibrinogène à son récepteur membranaire, la GPIIb-IIIa. C'est un antiagrégant plaquettaire puissant qui peut être responsable d'allongements importants du temps de saignement.

La ticlopidine manifeste ses effets après un retard de 2-3 jours. Comme pour l'aspirine, l'effet antiagrégant est irréversible, mais le patient récupère une compétence hémostatique acceptable en 3 à 4 jours. La posologie est de 500 mg (2 cp) par jour.

L'administration de ticlopidine peut s'accompagner des signes d'intolérance intestinale sous forme de diarrhée en début de traitement et peut entraîner des neutropénies et des aplasies médullaires réversibles à l'arrêt du traitement. Il est recommandé de surveiller l'hémogramme tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois du traitement.

- **Le Clopidogrel (PLAVIX ® cp à 75 mg, 1 / j).** :

C'est un dérivé de la ticlopidine qui a le même effet anti-agrégant pour une dose 7 fois plus faible.

Sa tolérance digestive et hématologique est meilleure que celle du TICLID.

Son effet peut être observé quelques heures après la prise d'une dose de charge de 300mg.

- Les Anti GPIIb-IIIa : ils sont utilisables par voie IV et présentent un risque de thrombopénie

4) Les Thrombolytiques

4.1 Pharmacologie des thrombolytiques.

Les thrombolytiques convertissent le plasminogène en plasmine. Il en résulte une lyse de thrombus fibrineux et une reperméabilisation plus précoce du vaisseau. La plasmine protéolyse également les facteurs V, VIII et le fibrinogène dont le taux s'effondre au-dessous de 0.5 g/litre

4.2 Les médicaments

4.2.1 La streptokinase (STREPTASE®)

Cet enzyme est extrait des cultures de streptocoque hémolytique. La streptokinase est une protéine étrangère qui détermine l'apparition d'anticorps spécifiques. Les mêmes anticorps peuvent apparaître après une infection streptococcique.

La réponse immune après le traitement atteint son maximum en trois semaines et dure environ six mois. On ne peut donc recommencer un nouveau traitement chez un malade pendant cet intervalle

4.2.2 L'urokinase (ACTOSOLV® urokinase, UROKINASE® Choay)

Cet enzyme est extrait de l'urine humaine ou des cultures de tissu rénal. Contrairement à la streptokinase, le problème de l'antigénicité ne se pose pas.

4.2.3 L'alteplase, le r-tPA (ACTILYSE®).

L'activateur tissulaire ou vasculaire du plasminogène est actuellement produit par des techniques de biologie moléculaire. Il n'y a pas de problème d'antigénicité. La fibrine catalyse l'interaction t-PA –plasminogène. Le t-PA est donc un thrombolytique relativement spécifique du thrombus fibrineux qui épargne le fibrinogène circulant, contrairement à la streptokinase et à l'urokinase.

4.2.4 La Reteplase , r –PA (RAPILYSIN®) et la tenecteplase, TNK-tPA (METALYSE®)

Ce sont des dérivés modifiés de t-PA dont l'élimination est plus lente, ce qui permet de les administrer en bolus au lieu d'une perfusion continue.

Cela simplifie le traitement en urgence de l'infarctus du myocarde.

4.3 Facteurs influençant la thrombolyse

Contrairement à ce qui est observé généralement pour les traitements anticoagulants où l'effet clinique est souvent proportionnel au degré d'hypocoagulabilité, la qualité de la thrombolyse in vivo n'est pas proportionnelle à l'intensité in vitro de la fibrinolyse.

Un certain nombre de facteurs dont certains sont difficiles à prévoir influencent la thrombolyse :

- degré de stabilisation de la fibrine par le facteur XIII, proportion relative des plaquettes et de la fibrine dans la constitution du thrombus,
- ancienneté du thrombus avec le début d'organisation cellulaire,
- accessibilité du thrombus pour la drogue injectée et enfin sa richesse en plasminogène.

Il est classique de dire que plus le thrombus veineux est récent, plus il est sensible à la thrombolyse. En pratique, on retiendra que 8 heures semblent une limite au-delà de laquelle l'indication de la thrombolyse doit être exceptionnelle.

En pathologie coronarienne, une lyse rapide et précoce (dans les 3 heures qui suivent l'installation de l'infarctus du myocarde) est indispensable. Le risque de récurrence immédiate de la thrombose coronaire après thrombolyse est très élevé (10 à 25 % des cas).

La récurrence de thrombose témoigne de la persistance de la lésion coronaire qui a focalisé l'accident initial. Le thrombus plaquettaire développé au contact de la plaque ulcérée, après disparition de sa composante fibrineuse, se retrouve en contact avec le courant sanguin et redémarre un thrombus rouge ; la thrombolyse génère la re-thrombose.

Cela justifie des traitements complémentaires associés :

- aspirine (dès le diagnostic),
- héparine à dose curative sitôt que la fibrinémie est restaurée.

III) Bénéfice et indications des thérapeutiques à visée anticoagulante

1) Principales indications des héparines

1.1- Prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

1.1.1 - Niveaux de risque :

Par risque élevé, on entend les situations cliniques comme la chirurgie orthopédique ou réalisée chez des patients ayant un autre facteur de risque (âge avancé, antécédent de maladie TEV, obésité, cancer, déficit de coagulation) Sans prophylaxie, le risque de maladie TEV est de 20 à 60%. Dans les autres circonstances cliniques, le risque est considéré comme faible, la probabilité d'un événement thrombo embolique est comprise entre 15 et 30%.

Tableau 3 : facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse d'après THRIFT [10].

Risque inhérent au patient	Situation aiguë
Age >40 ans	Traumatisme ou chirurgie particulièrement du pelvis de la hanche des membres inférieurs
Obésité	Cancer particulièrement pelvien, abdominal métastatique
Maladie variqueuse	Défaillance cardiaque
Immobilisation (alitement >4 jours)	Infarctus myocarde récent
Grossesse	Paralysie des membres inférieurs
Post partum	Infection
Forte dose oestrogène	Maladie inflammatoire intestin
antécédent thrombotique veineux	Syndrome néphrotique
Thrombophilie déficit en protéine C, S en AT III résistance à la protéine C activée anticorps anticardiolipine ou anticoagulant circulant	Polyglobulie Dysprotéïnémie Hémoglobinurie paroxystique nocturne Maladie de Behcet
Homocystéïnémie	Homocystéïnémie

Tableau 4 : Incidence des thromboses veineuses chez les patients hospitalisés d'après THRIFT

	Thrombose veineuse profonde	Thrombose veineuse proximale	Embolie pulmonaire fatale
Faible risque	<10%	<1%	0-0,1%
Risque modéré	10-40%	1-10%	0,1-1%
Risque élevé	40-80%	10-30%	1-10%

<i>Risque thrombotique faible</i>	<i>Risque thrombotique modéré</i>	<i>Risque thrombotique élevé</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chirurgie minime (<30 minutes) ; pas d'autre facteur de risque en dehors de l'âge. ➤ Chirurgie majeure (> 30 minutes) âge < 40 ans ; pas d'autre facteur de risque. ➤ Traumatisme minime ou pathologie médicale 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Chirurgie générale majeure, urologique, gynécologique, cardiothoracique, vasculaire ou neurochirurgicale ; âge ≥ 40 ans ou autre facteurs de risque. ➤ Affection médicale grave : du coeur des poumons, cancer, maladie inflammatoire de l'intestin ➤ Traumatisme grave ou brûlures ➤ Chirurgie minime, traumatisme ou maladie chez un patient avec des antécédents de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombophilie 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fracture ou chirurgie orthopédique majeure du bassin de la hanche ou des membres inférieurs. ➤ Chirurgie majeure du pelvis ou de l'abdomen pour cancer. ➤ Chirurgie majeure, traumatisme ou affection médicale chez un patient avec des antécédents de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de thrombophilie. ➤ Paralysie des membres inférieurs (hémiplégie, paraplégie). ➤ Amputation majeure d'un membre inférieur.

Tableau 5 : Niveau de risque de maladie thromboembolique veineuse en milieu médical d'après Fiessinger [11].

Risque aigu	Niveau risque	Risque lié au malade
Affections médicales bénignes	1	Aucun
Insuf. cardiaque décompensée insuf respiratoire sévère cancer évolutif sepsis sévère syndrome néphrotique maladie intestinale inflammatoire maladie systémique syndrome myéloprolifératif déshydratation sévère oblitération artérielle aiguë ischémie critique membre inf.	2	Age > 40 ans obésité insuffisance veineuse, varices alitement récent > 4 jours grossesse post partum contraception oestro progest anticoagulant circulant anticorps anticardioline
Paralysie membre inférieur infarctus myocarde aigu	3	Antécédents thromboemboliques Thrombophilie (PC,PS,ATIII,FV)

1.1.2 - HNF

Depuis 1973, 5 études ont été conduites pour évaluer l'efficacité de l'HNF [11, 12,13, 14, 15] (Tableau 1). Ces études ont été conduites sur des populations relativement hétérogènes.

Dans un petit essai ouvert, Gallus montre chez 26 patients, une réduction du nombre de thromboses détectées par un test au fibrinogène marqué, après 11 jours d'HNF administrée en 3 injections sous-cutanées par jour [13].

L'HNF 5 000 UI toutes les 8 heures en sous-cutané a été évaluée dans un essai randomisé en ouvert chez 100 patients âgés de 40 à 80 ans, hospitalisés pour une insuffisance cardiaque ou une pneumopathie infectieuse [14]. Un test au fibrinogène marqué était utilisé pour détecter la survenue d'une thrombose : 13 patients étaient positifs (26%) dans le groupe contrôle, versus 2 patients (4%) dans le groupe héparine ($p < 0,01$).

L'efficacité de l'héparine sodique et calcique (5 000 UI toutes les 12 heures) dans la prévention de la maladie veineuse thrombo-embolique a également été évaluée contre placebo chez 234 patients à haut risque [11]. Dans cette étude, une thrombose diagnostiquée par test au fibrinogène marqué était notée chez 19% des patients sous placebo, 12% des patients recevant l'héparine sodique et 8% des patients recevant l'héparine calcique.

Plus récemment, un essai randomisé a inclus 791 patients admis en unité de soins intensifs [12]. Un examen ultrasonore tous les 3 jours a détecté une thrombose chez 31% des patients sous placebo et chez 11% des patients traités par HNF.

Enfin, un large essai randomisé en ouvert, a inclus 11 693 patients de plus de 55 ans, hospitalisés pour une pathologie infectieuse aiguë essentiellement pulmonaire ou cutanée, et qui ont reçu soit 5 000 UI d'HNF en sous-cutané toutes les 12 heures pendant 21 jours au plus, soit aucun traitement [15]. Une embolie pulmonaire vérifiée par autopsie comme cause du décès est rapportée chez 15 patients (4,9%) parmi les 304 décès (5,3%) dans le groupe HNF contre 16 patients (4,8%) parmi les 333 décès (5,6%) dans le groupe contrôle.

Ainsi, l'HNF en 2 ou 3 injections réduisait le risque de MTEV symptomatique ou asymptomatique. Compte tenu de l'hétérogénéité des données, le niveau de preuve ne peut être optimal (niveau de preuve 2)

Tableau 6 : Heparine vs contrôle en cas d'affection médicale aiguë [9].

Auteurs	N	Héparine	Comparaison	Méthode diagnostique
Gallus, 1973 [13]	26	HNF faible dose x 3, 11 jours	Ouvert	FUT
Belch, 1981 [14]	100 (insuffisance cardiaque, pneumonie)	HNF 5 000 x 3, 14 jours	Ouvert	FUT
Cade, 1982 [4]	234 (pts à haut risque)	HNF 5 000 UI x 2	Double aveugle	FUT
Gardlund, 1996 [15]	11693 (infection)	HNF 5 000 UI x 2, 21 jours	Ouvert	Clinique
Kapoor, 1999 [5]	791 (soins intensifs)	HNF 5 000 UI x 2, versus placebo	Double aveugle	US

FUT : test au fibrinogène marqué

US : ultrasonographie

1.1.3 - HBPM :

17 méta-analyses ont été réalisées et recensées dans une publication récente [16].

Et ont montré que les HBPM sont au moins aussi efficaces que les HNF, avec même un niveau de prévention supérieur de 15%. Ce résultat est constant quel que soit le type de risque et de chirurgie (prothèse de hanche, chirurgie abdominale ou traumatologie). Deux doses sont utilisées en fonction du risque, en une seule injection par jour (voir tableau).

Tableau 7 : Doses des différentes HBPM en fonction du risque

Produit	Indication	Dose (UI anti Xa)	Héparinémie (UI anti Xa)
Fraxiparine	Prévention, risque bas	3000	0.25-0.35
Lovenox	Prévention, risque bas	20 mg	0.10-0.20
Fragmine	Prévention, risque modéré	2500 UI	0.15-0.25
Clivarine	Prévention, risque modéré	1750 UI	0.10-0.20
Fraxiparine	Prévention, risque élevé	40-60 mg	0.25-0.35
Lovenox	Prévention, risque élevé	40 mg	0.30-0.40
Fragmine	Prévention, risque élevé	5000 UI	0.35-0.45
Clivarine	Prévention, risque élevé	4200 UI	0.25-0.35
Fraxiparine	Traitement curatif	100 UI/kg/12h	0.50-1.00
Lovenox	Traitement curatif	1 mg/kg/12h	0.50-1.00
Fragmine	Traitement curatif	100 UI/kg/12h	0.50-1.00
Clivarine	Traitement curatif	175 UI/kg/12h	0.50-1.00

1.2 - Traitement de la maladie thromboembolique veineuse

1.2.1 - Avec les HNF, la dose quotidienne est comprise entre 500 et 600 UI/kg/jour, à adapter en fonction du TCA (peut varier entre 400 et 800UI/kg/jour). Elle peut être administrée par voie sous cutanée ou IV continue avec des résultats équivalents. La surveillance du TCA se fait sans horaire particulier en cas de perfusion continue, à mi-chemin entre 2 injections en cas d'injections IV discontinues ou en cas de voie sous cutanée. Quand la voie IV continue est choisie, le premier test se fait 4 à 6 heures après le début du traitement, l'objectif est d'obtenir un TCA entre 2 et 3 fois celui du témoin. Habituellement, le TCA et l'héparinémie sont bien corrélés, sauf en cas de présence d'un allongement spontané du TCA (dysfibrinogénie, anticoagulant circulant, déficit en facteur XII...)[17].

1.2.2 - Les HBPM sont de plus en plus utilisées car démontrées plus efficaces, plus sûres et plus simples d'emploi. La méta analyse de Leizorovicz (1994) a rassemblé 2050 patients, montrant une réduction du risque d'embolie pulmonaire de 50% et une diminution de 35% des accidents hémorragiques par rapport à la calciparine. Du plus, l'étude de Lensing (1995) a montré qu'aucune adaptation de posologie n'était nécessaire avec les HBPM.

1.2.3 - Les HBPM permettent également le traitement à domicile des TVP (énoxaparine 1 mg/kg/jour). L'utilisation des HBPM est également validée en cas d'embolie pulmonaire sans signe de gravité.

1.2.4 - Durée optimale du traitement et relais avec les AVK : il faut effectuer le relais rapidement, entre le première et le 5ème jour, de façon à équilibrer le traitement AVK et pouvoir interrompre l'Héparine avant le 8ème ou

9ème jour. Ce traitement héparinique court permet d'éviter la survenue de thrombopénies induites par l'héparine.

1.3 - Traitement de l'embolie pulmonaire

Quelles possibilités de traitement anticoagulant ?

Les différentes modalités de traitement anticoagulant initial ont fait l'objet de plusieurs consensus ,américain [18] ou européen , et plus récemment des recommandations françaises de bonne pratique [19]. L'objectif principal du traitement est d'obtenir une anti- coagulation efficace le plus rapidement possible ,ce qui justifie pour l'instant le traitement biphasique débutant par un traitement parentéral avec relais par les AVK.

▪Critères de choix entre héparine non fractionnée,héparine de bas poids moléculaire et fondaparinux et recommandations

L'HNF, les HBPM et le fondaparinux sont équivalentes pour le traitement initial des EP à risque faible ou intermédiaire [20]. Cependant, pour des raisons de commodité d'emploi et d'un risque de TIH plus faible ,les HBPM et le fondaparinux sont recommandés en première intention [19].

Tableau 8 : niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon la Haute autorité de santé française (HAS)

P'ANAES – HAS Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1 :</u> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2 :</u> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3 :</u> - Etudes cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
<u>Niveau 4 :</u> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Synthèse et recommandations

Traitement des embolies pulmonaires [19].

Un traitement par HNF, HBPM ou fondaparinux est recommandé pour réduire le risque de récurrence des événements thrombo-emboliques veineux (Grade A).

L'HNF intraveineuse

- doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou par la mesure de l'activité anti-facteur X activé (Grade B) ;

- représente à ce jour le traitement recommandé chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) et pour les patients instables ou susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement (Accord professionnel).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HNF n'a pas été démontrée. Compte tenu de l'incidence et de la gravité potentielle des TIH, cette surveillance reste recommandée (Accord professionnel).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF (Grade A), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi,
- de l'absence d'adaptation des doses à des tests d'hémostase,
- d'une réduction du risque de thrombocytopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).

L'utilité de la surveillance régulière de la numération plaquettaire sous HBPM n'a pas été démontrée. Compte tenu de la rareté de l'incidence des TIH, une surveillance systématique ne paraît pas indispensable (Accord professionnel). Sous fondaparinux, il est recommandé de ne pas réaliser de surveillance systématique (Grade B).

En France, l'AMM est accordée pour la tinzaparine dans le traitement initial des embolies pulmonaires symptomatiques hémodynamiquement stables avec ou sans TVP et pour l'énoxaparine dans le traitement des TVP avec ou sans embolie pulmonaire.

Il est recommandé de débiter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, en cas de forte probabilité clinique, le traitement peut être débuté dans l'attente des tests diagnostiques objectifs (Accord professionnel).

Un alitement systématique n'est pas recommandé ; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible (Grade B).

1.4 - Syndromes coronariens aigus et angioplastie

- Dans l'angor instable, plusieurs essais thérapeutiques ont prouvé la supériorité des HBPM sur les HNF (Essence, FRIC, FRISC I et FRISC II) [21]. Le traitement doit être associé à un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine et anti GP IIb/IIIa en cas de signe de gravité) et éventuellement un geste de revascularisation précoce. La dose d'HBPM en cas d'angor instable est de 1 mg/kg/12 heures d'énoxaparine.

- Dans l'infarctus du myocarde, l'héparine permet de diminuer le risque de ré-occlusion coronaire après une stratégie de reperfusion (médicamenteuse ou instrumentale). Le traitement héparinique doit être limité à 2 jours, sa prolongation ultérieure n'est pas nécessaire. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'intérêt des HBPM en association avec les thrombolytiques et les anti GP IIb/IIIa.

- En angioplastie coronaire : l'HNF est utilisée au cours de l'angioplastie coronaire, généralement à une dose entre 50 et 150 UI/kg, en bolus. Très souvent, aucune reprise de l'héparine n'est nécessaire. Les HBPM pourraient bien remplacer les HNF dans l'avenir.

1.5 - Autres Indications

- Thromboses artérielles : le traitement anti thrombique est moins important que le traitement anti-agrégant plaquettaire dans la thrombose artérielle.

- Circulations extra corporelles : Protocoles d'utilisation des HNF et de neutralisation bien codifiés.

- Pendant la grossesse : l'HNF remplace les AVK pendant les premier et 3ème trimestres. Les HBPM n'ont pas d'AMM dans cette indication, bien qu'aucun effet tératogène n'ai été rapporté.

2) Indications des AVK [6].

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

2.1 Fibrillation auriculaire

Tout d'abord, il faut rappeler que chez les sujets de moins de 65 ans présentant une fibrillation auriculaire (FA), le traitement recommandé est l'aspirine s'il n'y a pas de facteur de risque additionnel.

Les AVK sont utilisés chez les sujets de plus de 65 ans en FA ou chez les sujets plus jeunes s'il existe une association à des antécédents d'accidents cérébraux ischémiques, à une hypertension artérielle, à une insuffisance cardiaque, à un diabète ou encore à un rétrécissement mitral. [7].

Le traitement est prescrit à vie ou tant que dure la FA.

Si celle-ci peut être réduite, les AVK sont bien entendu arrêtés. Pour les sujets de plus de 75 ans, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué, en fonction de l'état physiologique du patient et de sa capacité à suivre correctement son traitement, ou de son entourage s'il ne peut pas se prendre en charge lui-même.

Dans notre série de patients, la patiente C.F (Observation n : 3) était porteuse d'une valvulopathie mitrale et d'une ACFA, toutes les deux rendant impératives la prescription d'AVK au long cours. Sur ce terrain particulier, une erreur dans la prise médicamenteuse a été à l'origine d'une hémorragie intracérébrale.

La survenue de cette complication a rendu la gestion de l'anticoagulation délicate.

D'un côté, l'existence d'une valvulopathie mitrale et de l'ACFA rendaient impératives la poursuite de l'anticoagulation, de l'autre côté, le risque d'aggraver l'hémorragie cérébrale était réel.

Notre conduite a été d'interrompre l'anticoagulation étant donné la localisation profonde et le volume important de l'hémorragie cérébrale. Cependant, la patiente a présenté un état de choc cardiogénique fatal qui aurait pu être du à un thrombus intracavitaire ou à des troubles du rythme cardiaque.

2.2 Prothèses valvulaires

Les AVK sont prescrites chez les porteurs de prothèse valvulaire cardiaque.

Les prothèses mitrales sont plus emboligènes que les prothèses aortiques, ainsi que les prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses.

En cas de bioprothèses, la durée du traitement (INR compris entre 2 et 3) est d'environ 3 mois. En cas de prothèse mécanique, le traitement est permanent en ciblant un INR entre 3 et 4,5 dans la majorité des cas

L'aspirine à la dose de 100 mg/j, associée aux AVK, réduit significativement le risque d'embolie mais augmente le risque hémorragique.

Cette association ne doit donc être décidée qu'en cas d'échec des AVK utilisés seuls, en toute connaissance des risques, après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque. Le dipyridamole (400 mg/j) est moins efficace que l'aspirine dans cette indication.

2.3 Prévention de la maladie thromboembolique veineuse

Plusieurs essais thérapeutiques ont montré que les AVK prévenaient efficacement les thromboses veineuses postopératoires. La cible thérapeutique doit être un INR compris entre 2 et 3.

Toutefois, la longueur de la période d'équilibration, en pratique 8 jours, la sensibilité individuelle imprévisible des malades, le risque d'interaction médicamenteuse pendant la période périopératoire expliquent que cette méthode de prévention ne soit en pratique que très peu utilisée en France, au profit de l'héparine sous-cutanée.

Chez la femme atteinte d'un cancer du sein métastatique ou chez un malade porteur d'un cathéter central, de très faibles doses d'AVK ciblant un INR à 1,6 réduisent significativement l'incidence des thromboses veineuses.

2.4 Traitement de la maladie thromboembolique veineuse et de l'embolie pulmonaire

En l'absence de contre-indication, les AVK sont prescrits en relais de l'héparinothérapie initiale.

L'introduction des AVK s'effectue entre le 1er et le 5e jour du traitement héparinique avec des résultats cliniques équivalents[8].

La qualité du relais est importante. Il ne faut pas baisser la dose d'héparine tant que l'INR n'est pas supérieur à 2.

Les deux médicaments sont donc associés pendant le temps nécessaire, en pratique 3 à 6 jours. La cible thérapeutique doit être un INR compris entre 2 et 3.

La durée du traitement varie selon le siège distal ou proximal de la thrombose, la notion d'embolie pulmonaire, son caractère spontané ou provoqué, la notion de récurrence spontanée.

Une première thrombose veineuse proximale spontanée nécessite typiquement une durée de traitement comprise entre 3 et 6 mois. Une embolie pulmonaire est traitée pendant 6 à 12 mois. Des récurrences multiples sur terrain thrombophilique font discuter un traitement au long cours[9].

3) Indications des antiagregants [5]

3.1 Prévention d'accidents ischémiques artériels.

Les accidents ischémiques artériels (vasculaires périphériques, cérébraux ou coronariens) ont presque tous comme origine la constitution de thromboses plaquettaires chez des sujets athéroscléreux.

L'administration d'antiagrégants plaquettaires a pour but de diminuer l'ensemble des complications thrombotiques de l'athérosclérose.

3.2 - prévention primaire d'accidents ischémiques artériels.

L'aspirine à la dose de 325 mg un jour sur deux peut être proposée à des sujets de plus de 50 ans porteurs d'un nombre important de facteurs de risque vasculaire (hypercholestérolémie, diabète...). Dans cette indication, bien qu'elle ne diminue pas l'incidence de mortalité cardio-vasculaire, elle réduit le risque de survenue d'un infarctus du myocarde d'environ 45%.

L'administration d'aspirine à des sujets porteurs d'une hypertension artérielle mal contrôlée doit cependant être évitée car elle pourrait s'accompagner d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique.

3.3 - traitement d'un accident aigu et prévention des rechutes après un premier accident ischémique artériel.

- Pathologie ischémique myocardique

Dans ce type de pathologie l'aspirine représente l'antiagrégant de choix. L'aspirine est extrêmement efficace dans la prévention de l'infarctus au cours de l'angor instable en association avec l'héparine.

Elle réduit d'environ 20% la mortalité cardiovasculaire lors de la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, que celui-ci soit ou non traité par agents fibrinolytiques. L'aspirine semble par ailleurs potentialiser l'effet bénéfique du traitement fibrinolytique.

Les anti GpIIb/IIIa sont utilisés en cardiologie dans les syndromes coronariens aigus, avant ou pendant les procédures d'angioplasties, pour éviter la thrombose, en association avec l'aspirine et l'héparine.

Dans les suites d'infarctus du myocarde l'administration d'aspirine ou de clopidogrel (PLAVIX) au long cours est indiquée car elle diminue de 20 à 30% la récurrence d'accidents thrombotiques artériels et de 10% la mortalité cardiovasculaire.

- Pathologie ischémique cérébrale

L'aspirine est efficace dans la prévention de récurrences d'accidents ischémiques transitoires ou permanents. Elle réduit de 20 à 30% la mortalité et la fréquence des récurrences d'ischémies cérébrales.

Le TICLID, le PLAVIX et l'ASASANTINE sont un peu plus efficaces que l'aspirine dans cette indication.

- Artériopathie chronique des membres inférieurs

Les antiagrégants plaquettaires, aspirine, TICLID®, PLAVIX® sont indiqués chez des sujets porteurs d'artériopathie chronique des membres inférieurs. Le TICLID® semble améliorer la symptomatologie clinique de l'artérite.

Chez ces patients à haut risque d'accidents thrombotiques, les antiagrégants réduisent le risque de survenue d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral.

3.4 Situations chirurgicales

* L'aspirine est :

- recommandée dans les suites d'angioplastie (coronaire ou périphérique) ou d'endartériectomie, moins pour limiter la sténose secondaire que pour réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire.

- indiquée chez les sujets porteurs de greffons vasculaires de faible diamètre (≤ 6 mm) implantés dans la circulation artérielle périphérique.

- indiquée chez les porteurs de bioprothèses cardiaques, (l'anticoagulation est justifiée dans les 3 premiers mois)

- parfois associée au dipyridamole, en particulier dans la prévention d'occlusion des pontages aorto-coronariens.

* L'association du dipyridamole à forte dose (450 mg/j) à un antivitamine K est utile pour réduire significativement la fréquence des embolies sur prothèse valvulaire.

* Quoique certains essais thérapeutiques aient démontré l'efficacité de l'aspirine ou de l'association aspirine-dipyridamole dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires dans cette indication doit rester l'exception. L'héparine demeure le médicament de choix.

3.5 Cas particulier : Thrombocytémie essentielle.

Au cours de l'hyperthrombocytose des syndromes myéloprolifératifs, il n'est pas rare d'observer des douleurs diffuses des membres inférieurs et des extrémités.

L'aspirine, administrée tous les 2 ou 3 jours, supprime cette symptomatologie qui est la conséquence d'un trouble de la perfusion microcirculatoire secondaire à une agrégation intracapillaire.

IV) Risques liés aux anticoagulants en pratique courante

1) Problèmes communs à l'HNF et aux HBPM [22].

1.2. Complications non hémorragiques des héparines

1.2.1. Thrombopénies induites par l'héparine (TIH) de type II

Il existe un risque de thrombopénie induite par l'héparine (HNF et moins fréquemment HBPM), d'origine immunologique dite de type II potentiellement grave, en raison du risque de complications thrombotiques.

1.2.1.1. Critères cliniques de suspicion d'une TIH de type II

- Diminution de 30 à 40 % de la numération plaquettaire par rapport à un chiffre antérieur. (Attention, dans certains cas, la numération plaquettaire peut se maintenir à une valeur normale, c'est-à-dire supérieure à $150 \times 10^9/l$ si le chiffre de départ était élevé).
- Chronologie de survenue en moyenne 5 à 10 jours après l'introduction de l'héparine (maximum 3 semaines) mais parfois plus précoce en cas de traitement antérieur par l'héparine.
- Survenue, paradoxale, d'accidents thromboemboliques alors que le patient est sous traitement anticoagulant,
- Résistance clinique ou biologique au traitement anticoagulant,
- Absence d'autre cause de thrombopénie, telles que par exemple, autres prises médicamenteuses, processus infectieux évolutif, notion d'une carence vitaminique, de transfusions récentes
- Normalisation de la numération plaquettaire dans les 3 à 5 jours qui suivent l'arrêt de l'héparine.

1.2.1.2. Conduite à tenir

Devant une suspicion clinique forte de TIH, il faut :

- ❖ Contrôler la numération plaquettaire
- ❖ interrompre toute héparinothérapie (y compris les rinçures héparinées des cathéters, des dispositifs implantables ...) sans attendre les résultats des tests biologiques si ceux-ci ne peuvent être réalisés que de manière différée.
- ❖ Ne pas transfuser le patient en plaquettes, ce geste étant inutile et dangereux
- ❖ Réévaluer l'indication du traitement anticoagulant et s'il est nécessaire de le poursuivre envisager une substitution thérapeutique
- ❖ Le diagnostic définitif de TIH sera ensuite établi de manière rétrospective sur l'évolution des plaquettes à l'arrêt de l'héparinothérapie et sur les tests biologiques éventuellement répétés sur plusieurs jours.
- ❖ Déclarer l'incident au Centre de Pharmacovigilance.

1.2.1.3. Diagnostic biologique de confirmation

La confirmation du diagnostic, souvent rétrospective, fait appel à deux types de tests complémentaires

- les tests fonctionnels recherchant un état d'activation plaquettaire en présence d'héparine.
- les tests immunologiques recherchant les anticorps anti PF4-héparine.

1.2.1.4. Prévention de la TIH

Le meilleur traitement des TIH est sans aucun doute leur prévention qui peut être obtenue par :

- L'administration d'héparine sur un temps bref. Il faut recommander, si la pathologie et le terrain sous-jacent le permettent un relais précoce aux antivitamines K, en particulier dans la maladie thromboembolique veineuse.

- une utilisation préférentielle des HBPM dans toutes les indications où elles ont été validées car elles sont moins immunogènes

- la surveillance régulière (2 à 3 fois par semaine) de la numération plaquettaire dès le 5^{ème} jour de traitement; cette surveillance peut passer à 1 fois par jour pour les patients présentant un risque élevé de TIH (chirurgie vasculaire, cardiologie...). En cas de traitement antérieur par héparine, il convient de débiter la surveillance de la numération plaquettaire dès le premier jour de traitement. On souligne l'importance de disposer d'une numération plaquettaire avant la mise en route du traitement héparinique mais aussi juste après le geste chirurgical si le traitement héparinique est prescrit pour une chirurgie.

1.2.1.5. Dans quelles circonstances doit-on instaurer un traitement antithrombotique de substitution

La TIH étant une situation à fort risque de thrombose il est recommandé de substituer l'héparine par un autre anticoagulant chez tout patient suspect de TIH jusqu'à normalisation du chiffre des plaquettes. Cette substitution s'avère bien entendu obligatoire en présence d'un processus thrombotique ou d'une situation à risque de thrombose (post op, alitement et facteurs de risque de TVP,)

1.2.1.6. Ce qu'il ne faut pas faire

- un relais par HBPM lorsque la TIH est survenue sous HNF (90 à 100 % de réactivité croisée selon l'HBPM)
- Introduire les AVK à la phase aiguë sans traitement anticoagulant associé. Les doses de charge en AVK sont interdites (risque de nécrose cutanée).
- Transfuser des plaquettes (inutile et dangereux)

1.2.1.7. Quels sont les traitements de substitution ?

Deux molécules sont actuellement disponibles en France et ont obtenu une AMM dans la prise en charge des TIH :

Orgaran

Cette molécule bien que proche de l'héparine est beaucoup moins immunogène. Elle peut être administrée après avoir vérifié l'absence de réactivité croisée à l'aide d'un test fonctionnel. Elle ne dispense pas d'une surveillance plaquettaire. La surveillance de l'activité anti-Xa est généralement inutile sauf en cas de risques d'accumulation (notamment insuffisance rénale, patients âgés) ou de risque hémorragique élevé.

Refludan

Il s'agit d'une antithrombine directe sans aucune analogie avec l'héparine. Ses modalités d'administration répondent à des règles strictes. La surveillance biologique de ce traitement est indispensable et nécessite un test de coagulation approprié. Elle peut être à l'origine de réactions anaphylactiques mortelles lors d'une deuxième administration à distance de la première. Il convient avant toute prescription d'un traitement par Refludan de rechercher une précédente

exposition du patient à une hirudine- Le traitement par Refluidan ne devra être initié que dans une structure permettant de traiter un choc anaphylactique

1.3 Autres Complications non hémorragiques des héparines

L'administration par voie sous-cutanée d'héparine peut entraîner la survenue de nodules fermes au point de ponction disparaissant en quelques jours. Ils traduisent un processus inflammatoire et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Rares manifestations allergiques cutanées ou générales susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du médicament.

Ostéoporose dans les traitements au long cours.

Elévation transitoire des transaminases.

Quelques cas d'hyperkaliémie. Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont comme les héparines (HNF et HBPM) susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

Il faut être vigilant lors de prescription simultanée à l'héparine

Hyperéosinophilie.

1.2 Complications hémorragiques des héparines

Fréquence

La fréquence des hémorragies graves lors d'un traitement curatif par héparine est d'environ 5 %, soit environ 3 fois plus que celle observée lors d'un traitement préventif.

Principaux facteurs de risque

▶ intensité de l'anticoagulation (traitement curatif surtout). durée du traitement au-delà de 10 jours (en chirurgie générale et en traitement curatif d'une thrombose)

▶ âge (risque augmenté chez les patients âgés en particulier >75 ans, notamment en raison de l'élimination rénale ralentie)

▶ le sexe (les accidents plus fréquents chez les femmes âgées)

▶ non-respect des modalités thérapeutiques conseillées

▶ mauvaise qualité du suivi par les tests de coagulation

▶ autres pathologies associées :

▶ traumatismes récents

▶ lésion cérébrale ou digestive méconnue, susceptible de saigner

▶ insuffisance hépatique

▶ insuffisance rénale : les HBPM sont éliminées exclusivement par voie rénale. L'utilisation d'HBPM est donc **contre-indiquée** en traitement *curatif* dans l'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de la créatinine < 30 ml/min). Dans ce cas, l'**héparine** non fractionnée peut être utilisée. (Cette mesure ne s'applique pas à la situation particulière de la dialyse qui est une indication octroyée à certaines spécialités). La prescription d'HBPM est déconseillée à doses curatives dans l'insuffisance rénale légère à modérée

(clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min). Par ailleurs, l'utilisation des HBPM en traitement *préventif* reste **déconseillée** dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Il convient donc d'évaluer systématiquement la fonction rénale des patients âgés de 75 ans ou plus avant d'instaurer un traitement par HBPM. Elle se calcule à partir de la créatininémie et est ajustée par l'âge, le poids et le sexe ($[140 - \text{âge(ans)}] \times \text{poids(kg)} / 0.814 \times \text{créatininémie} (\mu\text{mol/l})$). Cette formule est valable pour les sujets de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

- ▶ modifications extrêmes du poids. Dans ces cas il est conseillé de surveiller biologiquement tout traitement par HBPM

- ▶ gestes invasifs. Toute ponction pleurale, péricardique ou artérielle (intégrée ou non aux actes de cardiologie interventionnelle) peut se compliquer d'hématome ou d'hémorragie in situ. De rares cas d'hématomes intrarachidiens ont été rapportés lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale. Ces événements ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable dont des paralysies prolongées ou permanentes. L'utilisation d'HBPM fait l'objet de précautions d'emploi lors de rachianesthésie. Si une anesthésie péridurale est envisagée, il convient de suspendre le traitement héparinique, au plus tard dans les 12 heures qui précèdent l'anesthésie, pour un traitement préventif. Des critères précis de reprise du traitement par héparine et de surveillance sont à respecter.

- ▶ traitements associés : aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée de façon absolue, toutefois certaines associations augmentant le risque hémorragique sont déconseillées: aspirine aux doses antalgiques, antipyrétiques

et anti-inflammatoires, AINS par voie générale, Dextran 40. Certaines associations nécessitent des " précautions d'emploi " comme l'association AVK et anti-plaquettaires. Il convient de les connaître afin de les éviter ou de renforcer la surveillance. Les risques d'interaction sont d'autant plus à craindre qu'il s'agit d'un traitement curatif (quel que soit l'âge du patient), et/ou d'un sujet âgé (quelle que soit la dose d'HBPM utilisée). En toutes circonstances, ces associations médicamenteuses, si elles sont réalisées, nécessitent un suivi clinique (et biologique si nécessaire) particulièrement rigoureux.

Principaux types

- Gingivorragies, épistaxis, ménorragies, hématuries sont souvent peu graves.
- Les hématomes musculaires (cuisses, jambes...) associent douleur, tuméfaction, dysesthésies et nécessitent parfois un drainage.
- Les hémorragies digestives peuvent être de gravité très variables. Outre les hémorragies extériorisées, on voit parfois des hémorragies de la paroi intestinale qui se traduisent par une (sub)occlusion.
- L'hématome de la gaine des droits provoque une douleur des droits pouvant simuler une défense avec, à la palpation, une masse ferme inchangée par la contraction volontaire, en regard d'un des droits. L'hématome du psoas associe une douleur abdominale et/ou lombaire, parfois une anémie aiguë ou une fièvre, un psoïtis fréquent (flexion partielle de la cuisse sur le bassin, avec douleur lors des tentatives d'extension de la cuisse), parfois des signes de compression du nerf crural ou de ses racines (hypoesthésie de la face antérieure

de la cuisse avec abolition ou diminution du réflexe rotulien, parésie du quadriceps) et une masse ilio-inguinale à la palpation.

□ Le diagnostic d'hémorragie rétropéritonéale est évoqué devant des signes généraux d'hémorragie, une douleur violente dans la fosse iliaque ou lombaire associée à un météorisme et des vomissements, et la palpation d'un empatement et d'un contact de la fosse lombaire. Elle est potentiellement grave.

□ Les hémorragies oculaires, les hémarthroses, sont souvent graves par leurs conséquences immédiates ou leurs séquelles.

□ L'hématome intra-rachidien se manifeste par une compression médullaire ou une rachialgie sévère initialement isolée aiguë, brutale en coup de poignard.

Les hémorragies cérébrales sont toujours graves, avec une mortalité importante.

□ Les accidents asymptomatiques peuvent se traduire seulement par un tableau d'anémie. Cette symptomatologie impose de rechercher un surdosage thérapeutique : TCA > 3 fois le temps témoin, ou héparinémie (activités anti IIa ou anti Xa) trop élevée par rapport à l'indication. Des examens seront entrepris selon l'importance de la chute du taux d'hémoglobine (examen neurologique, échocardiographie, échographie abdominale, scanner cérébral ou thoraco-abdominal, endoscopie digestive...), à la recherche d'un hémopéricarde, d'un hématome intracérébral, du psoas, des grands droits...

2) Complications liées aux avk

2.1 Complications non hémorragiques

Grossesse et allaitement

Avec tous les antivitamines K, un syndrome malformatif a été décrit dans l'espèce humaine dans environ 4 % des grossesses exposées au 1er trimestre (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires); quelques rares cas d'anomalies du système nerveux central ont été rapportés chez des enfants exposés in utero aux 2ème et 3ème trimestres. La possibilité de perte embryonnaire ou foetale est rapportée pendant toute la durée de la grossesse. En conséquence, l'administration d'AVK est contre-indiquée durant la grossesse. L'allaitement est contre-indiqué durant le traitement.

Autres complications

□ **manifestations immunoallergiques** : avec les indanediones (Pindione et Préviscan). Le tableau clinique peut associer différents symptômes : oedème, prurit, manifestations cutanées, cytopénie, insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire, fièvre, hyperéosinophilie qui peuvent être isolées et constituer chacune le premier signe du développement d'un état d'hypersensibilité.

- **atteinte hépatique.**
- rarement **pneumopathie interstitielle.**
- rarement **vascularite cutanée** volontiers très purpurique, stomatite.
- diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée.
- alopecie, rare.

- nécrose cutanée localisée peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur la protéine S, rare.

2.2 Complications hémorragiques

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

Dans la littérature **les hémorragies digestives** sont considérées comme la complication la plus fréquente, les résultats de l'étude ISCOAT (Italian Study on complications of oral anticoagulant) ont montré un taux de 30,4%.

Une autre étude faite par 4 cliniques allemandes d'anticoagulants, a rapporté le taux à 36,7% [23, 24, 25]. L'hémorragie digestive révèle une lésion organique dans plus de deux tiers des cas.

- **Les hématomes intramuraux** et mésentériques sont plus rares et leur topographie préférentielle est proximale, duodénale, et surtout jéjunale.

- **Les localisations coliques**, particulièrement sigmoïdiennes, sont exceptionnelles [26,27]. Douze cas d'hématome du colon sont rapportés dans la littérature avec seulement quatre localisations sigmoïdiennes [27].

En association au saignement intrapariétal et intramésentérique, peut apparaître un saignement intraluminal, intra ou rétropéritonéal [28]. Les douleurs abdominales et l'obstruction intestinale (généralement partielle), sont les symptômes habituels. L'INR est souvent augmenté au delà des marges thérapeutiques. Cependant, les anticoagulants peuvent être responsables des hématomes intramuraux avec un INR légèrement augmenté ou même normal [27].

Le diagnostic repose sur l'échographie, le scanner et l'endoscopie digestive [26, 27].

-L'hématome de la gaine du psoas est généralement lié à un accident de surdosage. Le danger est la compression du nerf crural. Il peut nécessiter une intervention chirurgicale en urgence. - 35 -

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

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

-Les hémorragies intracrâniennes : sont certes rares, mais sévères.

Dans l'étude ISCOAT [25] elles présentent 17,4% des cas. Dans l'étude des cliniques allemandes d'anticoagulants, elles représentent 36,7% des cas[23].

L'hémorragie intracrânienne est la complication la plus grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital, le taux de mortalité est d'environ 60% [30].

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

V) Cas particulier des hémorragies intracrâniennes spontanées sous anticoagulants

Les AVCh comprennent les hémorragies intracérébrales, les hématomes extracérébraux et les hémorragies sous-arachnoïdiennes (HSA), et sont spontanés ou post-traumatiques. En France, l'incidence annuelle des hémorragies intracérébrales spontanées est de 15 à 19 pour 100 000 habitants, ce qui représente environ 10% de l'ensemble des AVC [32].

- Les traitements anticoagulants (héparine, AVK) sont responsables de 8 à 12 % des AVCh, principalement intracérébraux, loin derrière les autres causes d'hémorragies intracérébrales spontanées (HTA, angiopathie amyloïde, malformations artério-veineuses).

La responsabilité de l'aspirine dans la survenue d'un AVCh n'est pas établie. Il n'y a pas de localisation cérébrale préférentielle des AVCh liés aux anticoagulants, contrairement aux AVCh secondaires à l'HTA (noyaux gris centraux, tronc cérébral).

-Le risque relatif d'AVCh est de 0,5-1% par patient-année en cas de traitement anticoagulant au long cours (> 3 mois) pour cause médicale : fibrillation auriculaire, prothèse valvulaire cardiaque, infarctus du myocarde, maladie mitrale, MVTE [31] [30] [33]. Il est admis que la mise sous AVK d'un patient multiplie par 10 le risque de survenue d'un AVCh. Ce risque est d'autant plus élevé que les patients sont âgés (> 75 ans), hypertendus, avec un fort niveau d'anticoagulation (INR > 3) et ayant un antécédent d'AVC ischémique [34].

La survenue d'un AVCh lié aux anticoagulants est évidemment la complication la plus redoutable : 50% des patients décèdent au cours du premier mois de l'AVCh, et 61% dans les deux premières années [32] [34] [35].

Des facteurs influençant directement la mortalité ont été identifiés : essentiellement le volume de l'hématome quand il dépasse 30 ml [36], mais aussi le niveau initial de conscience, l'âge du patient, l'existence de tares associées (HTA, diabète).

L'impact du traitement anticoagulant a été montré récemment dans une cohorte de 435 patients admis pour un AVCh, dont 23,4% prenaient un traitement par AVK [37]. Leur mortalité à trois mois a été significativement plus importante que ceux qui ne prenaient pas d'AVK (52% versus 26%) ; les facteurs indépendants liés à une surmortalité ont été la prise d'AVK, un âge supérieur à 70 ans, la présence d'un diabète, un fort niveau d'anticoagulation (INR > 3) [37].

Les AVCh liés aux anticoagulants sont de volume plus important que les AVCh liés à d'autres causes, et continuent d'accroître leur taille en l'absence de traitement adéquat [34].

Enfin, le traitement par AVK aggrave la mortalité après traumatisme crânien même modéré (Glasgow > 8) [38].

Trois questions se posent lors de la prise en charge de ces patients :

1- Faut-il antagoniser l'anticoagulation ?

2- Par quels moyens antagoniser l'anticoagulation

3- Quand ré-introduire les anticoagulants et/ou anti-thrombotiques ?

1 -Faut il antagoniser l'anticoagulation ?

La survenue d'un AVCh chez un patient étroitement dépendant d'un traitement par AVK est un dilemme thérapeutique.

Mais faute d'essais cliniques, la conduite thérapeutique sera basée sur la balance bénéfice-risque liée à l'arrêt ou la poursuite du traitement anticoagulant. Dans la pratique, la gestion thérapeutique de ces patients doit être distinguée en deux phases : immédiate et secondaire.

En cas d'AVCh chez un patient sous AVK, l'objectif thérapeutique immédiat est double :

- lutter contre l'augmentation du volume de l'hématome,
- offrir des conditions optimales d'oxygénation cérébrale.

Bien que la mortalité de l'AVCh lié aux anticoagulants soit élevée, la rapidité de mise en route du traitement est soulignée par tous comme étant déterminante. Ainsi, la normalisation de l'INR :

(INR < 2) dans les 24 premières heures de l'AVCh a été le meilleur paramètre associé à une stabilisation du volume de l'hématome intracrânien [39].

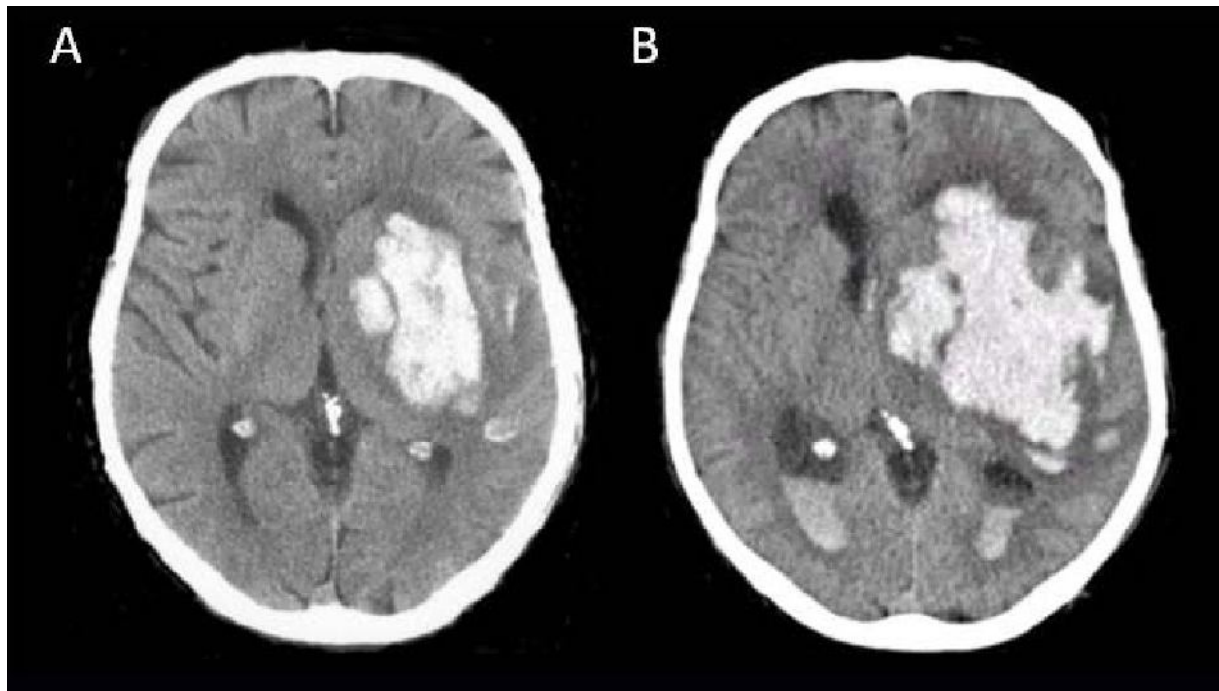


Figure 6 : Exemple d'expansion hémorragique avec rupture intraventriculaire entre le scanner initial (A) et celui réalisé à la 8e heure devant une dégradation neurologique . La rupture intraventriculaire est un facteur reconnu de mauvais pronostic.

1.1 Pourquoi un traitement rapide ?

Il est clair que la rapidité de prise en charge des hématomes intra cérébraux HIC, quelque soit le statut de l'hémostase, est un des éléments pronostics majeurs qui pourrait, par une prise en charge bien codifiée, être très facilement amélioré.

➤ Plusieurs études ont démontré que la moitié des patients sous anticoagulants et qui présentent un hématome spontané décèdent durant les 30 premiers jours (tableau)

Tableau9 : Mortalité précoce dans les hémorragies cérébrales associées aux anticoagulants

Reference	Method	No. of central nervous bleeds	% (No.) of 30-day mortality
Hart et al, ³ 1995	Literature review, 15 studies, 1982-1994	454	60 (272)
Neau et al, ⁴ 2001	Case series	79	44 (35)
Sjoblom et al, ⁶ 2001	Medical record review	151	54 (82)
Rosand et al, ⁷ 2004	Prospective case series	102	52* (53)
Berwaerts et al, ⁸ 2000	Case series	42	44 (35)
SPIRIT trial, ¹⁰ 1997	Randomized trial	27	43 (18)
Sjalander et al, ¹¹ 2003	Case series	48	44 (21)
Gage et al, ¹² 2001	Medicare cohort	~200	52 (104)
Pooled data		1103	53† (602)

*Three-month mortality.

†SD ± 7.

Le délai de correction et la profondeur de l'anticoagulation étant les deux principaux facteurs pronostics, on comprend l'importance de la rapidité de la normalisation de la coagulation.

Il existe de nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et radiologiques qui rendent compte de l'importance du délai de traitement dans le devenir des HIC.

Il y a déjà 25 ans, l'étude de Seelig et al. [40] démontrait qu'après quatre heures de délai, la mortalité des patients victimes d'hématomes sous-duraux augmentait de 30 à 90 %.

Plus récemment, des études d'imagerie précoce et répétée ont mis en évidence qu'il existe, dans les premières heures, une augmentation de taille des hématomes intraparenchymateux de **30 à 50%** [41]. augmentation corrélée à la mortalité.

En effet, le volume de l'hématome est le plus puissant facteur pronostic de mortalité à 30 jours [42].

Donc, « chaque minute compte lors des HIC sous AVK » [43].

Outre le traitement symptomatique que nous ne détaillerons pas ici, associant les mesures de lutte contre l'hypertension intracrânienne et le maintien d'une pression de perfusion cérébrale suffisante, ainsi qu'une éventuelle évacuation chirurgicale, la situation que nous décrivons se distingue par l'existence d'un traitement simple et rapide capable de ralentir, voir stopper l'hémorragie, limitant ainsi morbidité et mortalité.

➤ L'étude CHANT [44] s'agissait d'un essai multicentrique randomisé ayant inclus 300 patients

Dans une cette étude, 56 % des patients sous AVK avaient une augmentation de plus de 33 % du volume de leur hématome contre 26 % pour ceux sans AVK.

De plus, il y avait une surmortalité dans le groupe AVK (62 %) par rapport au groupe sans AVK (17 %). La prise d'AVK semble donc être un facteur de mauvais pronostic lors de la survenue d'un hématome cérébral ce qui conforte encore plus les arguments en faveur d'une antagonisation précoce .

Chez nos malades , nous avons procédé à une antagonisation de l'anticoagulation dans les cas 2 et 3, soit dans l'objectif de préparer les malades en vue d'une intervention chirurgicale (obs 2) , soit compte tenu de l'importance de l'hémorragie cérébrale (obs 1 et 2) .

1 .2 Est ce qu'une antagonisation de l'anticoagulation a un impact sur la mortalité ?

Les données de la littérature sur l'impact des agents d'antagonisation sur la mortalité des patients sont en général des études rétrospectives ayant évalué si l'antagonisation par PFC, Vitamine K, PPSB avaient réellement un effet sur la mortalité des patients

▪ **Berwaerts et al** [45] ont étudié 68 patients présentant une hémorragie intracérébrale sous AVK (HIA) , dont 19 n'ont reçu que de la vitamine k 11 ont bénéficié de l'association vitamine K +PFC , 5 ont reçu les PFC seuls , 3 patients ont reçu la vitamine k + PFC + PPSB , 2 patients ont reçu les PPSB seuls ,et 26 patients n'ont reçu aucun traitement (attitude expectative) , les auteurs n'ont noté aucune différence dans la mortalité entre les malades ayant reçu l'antagonisation et ceux qui n'en ont pas bénéficié .

▪ **Sjoblom et al** [46] ont réalisé une étude similaire en 2001, avec analyse rétrospective de 136 patients avec une HIA, comparant l'effet des différentes méthodes d'antagonisation, et qui ne mettait pas en évidence la supériorité d'une des méthodes par rapport aux autres.

▪ **Huttner et al** [47] on traité 55 patients présentant une HIA par différentes méthodes d'antagonisation (vitamine k, PPSB, PFC seul ou en association).

Ils ont conclu à une baisse significative de l'extension de l'hématome intracérébral dans le groupe traité par PPSB surtout **si l'INR était normalisé dans les 2H**

Tableau résumant les études évaluant l'impact des différents agents d'antagonisation sur la mortalité

Table 5 Studies investigating the available anticoagulation reversal agents' impact on patient survival

Author	Study type	Patient population	Intervention	Result	Grade [14]
Berwaerts et al. 2000	Retrospective	68 patients with WAICH	19 patients received vitamin K only, 11 vitamin K + FFP, 5 FFP, 3 vitamin K + FFP + factor IX, 2 vitamin K + factor IX, 2 factor IX, and 26 were treated with an "expectant attitude"	No significant difference in mortality rate among patients who had been reversed with any combination of reversal agents or had not been reversed	Low
Sjoblom et al. 2001	Retrospective	136 patients with WAICH who received some form of reversal	Either single therapy or combinations of vitamin K, factor IX, FFP, or no therapy was administered	No evidence that any treatment strategy was superior to the others	Moderate
Huttner et al. 2006	Retrospective	55 patients with WAICH	Compared vitamin K, PCC, and FFP alone or in some combination	Incidence and extent of hematoma growth were significantly lower in the PCC-treated group. If the INR was normalized within 2 h then FFP and PCC influence on hematoma growth were similar	Low
Goldstein et al. 2006	Retrospective	69 patients with non traumatic WAICH with INR > 1.4	Patients received no therapy, FFP, vitamin K, or combination	Patients whose INR was successfully reversed within 24 h had a shorter time from diagnosis to first dose of FFP (90 vs. 210 min). Shorter time to vitamin K as well predicted INR correction. Every 30 min of delay in the first dose of FFP was associated with 20% decreased odds of INR reversal within 24 h. No ED intervention was associated with improved clinical outcome	Moderate

L'étude de YASAKA et al en 2003 [39] a apporté plus de lumière sur le sujet, en analysant 47 patients sous AVK ayant développé un épisode aigu d'hémorragie intracérébrale.

L'antagonisation a été réalisée dans les 24 h chez 36 patients, alors que ce délai n'a pas été respecté chez les 11 patients restants.

Dans le premier groupe la taille de l'hématome a augmenté chez 10 patients, mais elle est restée inchangée chez les 26 patients restants.

Dans le 2^{ème} groupe qui a reçu l'antagonisation après 24H la taille de l'hématome ne s'est pas modifiée.

Les chiffres d'INR ont été corrigés immédiatement chez les malades ayant reçu le PPSB (11), par contre le reste des 36 malades ayant reçu d'autres méthodes d'antagonisation (PFC, Vitamine K) la correction de l'INR s'est faite de manière progressive.

L'analyse multivariée a montré que des chiffres **INR < 2.0** à l'admission ou après correction dans les 24h par PPSB ont permis une prévention de l'extension de l'hématome

(OR 0.069, 95%CI 0.006-0.789, p = 0.031).

Une valeur de **INR >2.0** dans les premières 24H semble un facteur prédisposant de l'extension de l'hématome intracérébral.

► En conclusion l'ensemble des études ont rapporté que l'antagonisation après une hémorragie intracérébrale sous AVK permet une correction plus rapide de l'INR et décroît fortement l'expansion de l'hématome intracrânien. [48-49]

2- Quel moyen d'antagonisation ?

2.1 Le complexe prothrombinique humain (PPSB)

-Il s'agit d'un médicament dérivé du plasma communément appelé PPSB pour prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B.

-Le produit contient les facteurs suivants: Prothrombine (37 UI/ml), Proconvertine (25 UI/ml), facteur de Stuart (40 UI/ml), facteur antihémophilique B (25 UI/ml), d'où son nom PPSB. Il contient également de l'héparine. Il existe des flacons à 10 et 20 ml [50].

- Il est habituel, pour des raisons historiques de décrire les posologies en « équivalent facteur IX ».

La posologie recommandée en cas d'accident hémorragique lors d'un traitement anticoagulant oral bien conduit (TP < 40% ou INR entre 2 et 3,5) est de 20 à 40 UI/kg d'équivalent facteur IX.

Comme 1 ml de solution équivaut à 25 UI de facteur IX, la posologie à retenir est de 25 UI/kg soit 1 ml/kg.

En pratique, la solution finale reconstituée ne dépasse donc que rarement les 100 ml. L'administration des facteurs se fait par voie intraveineuse.

Il est traditionnellement recommandé une injection lente (4 ml/min, soit 15 à 20 min). et en l'absence de choc, une injection plus rapide, intraveineuse directe, est possible dans les cas d'urgence.

Le pic d'activité apparaît immédiatement après l'injection [51]

Devant les urgences hémorragiques extrêmes comme les HIC, cela permet non seulement la restauration immédiate des troubles liés au traitement AVK mais aussi l'organisation, sans tarder, de la chirurgie s'il y a lieu.

Les patients sous AVK, qui ne disposent pas à l'image des hémophiles de l'antidote à domicile, peuvent espérer une fois arrivés à l'hôpital une réversion rapide de leur anticoagulation pour n'avoir aucune perte de chance et profiter de la même qualité et rapidité de prise en charge que des patients hémorragiques sans trouble chronique de l'hémostase.

2.2 Vitamine K

L'administration de vitamineK est essentielle et s'explique par les propriétés pharmacologiques des facteurs de coagulation.

Avec une demi-vie de cinq heures, le facteur VII est le facteur limitant la durée d'action de l'association de facteurs exogènes [52]

La vitamine K, active à partir de cinq à six heures après son administration [53] prend le relais des facteurs exogènes pour permettre le maintien d'une hémostase correcte à partir de la cinquième ou sixième heure.

La dose de vitamineK permettant l'obtention durable d'une hémostase normale à partir de la cinquième heure après administration est de 5 à 10mg pour les recommandations [53] [54] [55] [56] .

La variabilité d'action de la vitamineK apparaissant imprévisible, la recommandation, pour une réversion complète, de 10 mg apparaît la plus raisonnable (HAS, 2008).

L'utilisation de la voie entérale permet, lorsqu'elle est disponible, de s'affranchir de la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique pour une même efficacité [56]

2.3 Plasma frais congelé [57]

Le PFC est un produit sanguin labile préparé à partir de dons de sang, il est exclusivement prélevé par plasmaphérèse. Il est congelé dans un délai inférieur à 24 heures à une température de moins de 25°C et peut être conservé pendant un an après la date du prélèvement.

Le plasma décongelé doit être transfusé immédiatement, au plus tard dans les 6 heures. Le taux minimal de facteur VIII est de 0,7 UI/ml après décongélation.

Le plasma contient environ 20% d'anticoagulant. La règle de compatibilité transfusionnelle est inverse de celle applicable aux concentrés globulaires.

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

Le seul but de la transfusion de plasma est l'apport de protéines de coagulation

Trois grands domaines pathologiques sont concernés:

- les coagulopathies de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation,
- les hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation
- les déficits complexes rares en facteur de coagulation, quand les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles. En

pratique, seul le facteur V n'existe pas actuellement en fraction coagulante.

Le PFC est également indiqué dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopenique par échanges plasmatiques.

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

2.4 Efficacité de l'antagonisation par vitamine k , PPSB et PFC

L'efficacité des PPSB à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études.

❖ Dans une étude, réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et al ont montré que l'administration des CCP permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passe de 6,1 à 1,5 [53, 58].

❖ Les PPSB sont plus efficaces que les PFC pour corriger l'INR, comme l'a montré

Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à celles des PPSB pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [59].

La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe PPSB puisque seulement 1 patient sur 6 dans le groupe PFC avait un INR corrigé sous le seuil de 1,5. La correction était aussi plus rapide: 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC.

❖ Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de **Boulis et al**[60], réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée par TDM, 2 traitements ont été comparés: vitamine k et PFC versus vitamine k, PFC et PPSB .

Comme précédemment la correction dans le groupe des patients recevant les PPSB était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas.

✓ Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence, les PPSB n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux PFC.

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

L'administration de vitamine k seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6ème heure, comme l'illustre l'étude de **Yasaka** concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [39].

Par conséquent, un traitement par vitamine k seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un **mauvais choix**.

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

Une autre étude de **Yasaka** montre que l'administration des PPSB doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine k pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6ème heure [61].

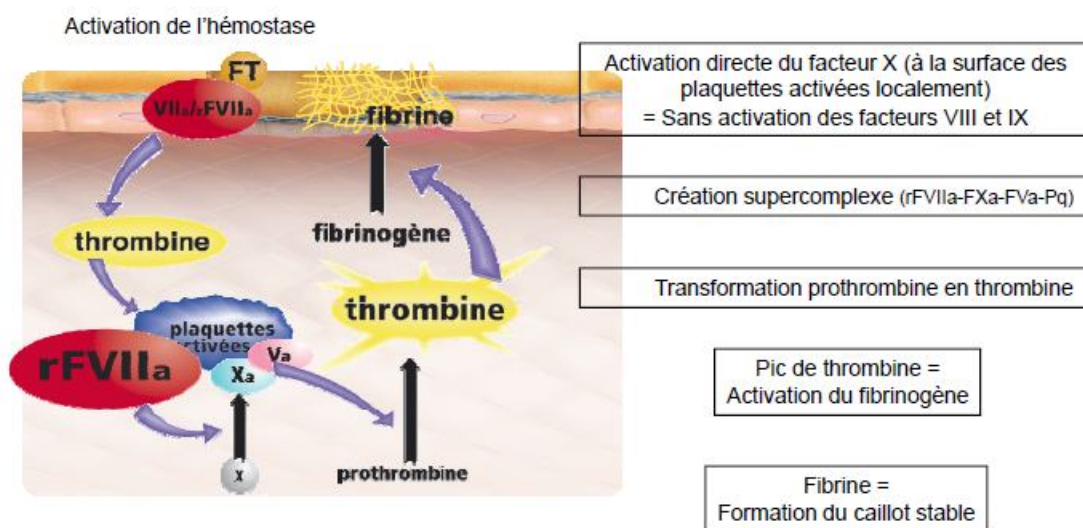
❖ En ce qui concerne la voie d'administration, la méta-analyse de **Dezee et al** [62] conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie cutanée .

Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactoïde, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas possible.

2.5 Intérêt du facteur VII recombinaut

- Mode d'action -

Fortes doses de FVIIa (100 fois les doses endogènes)
 = Action par des voies distinctes de l'hémostase physiologique
 ≠ Traitement substitutif



Von Depka, Int Care Med 2002

Le facteur VII activé possède de puissantes propriétés hémostatiques.

Il initie la production de thrombine (facteur III) en interagissant avec le facteur tissulaire pour produire la fibrine (facteur II).

Il interagit aussi avec le facteur X présent à la surface des plaquettes. Il initie donc la coagulation et assure la stabilité du clou plaquettaire .

Les effets du rFVIIa paraissent à la fois facteur tissu dépendants et facteurs tissu indépendants, avec un effet retard par l'activation du facteur X et des plaquettes permettant d'amorcer les phénomènes hémostatiques par la stabilisation de la fibrine.

Indications AMM

Le facteur 7 activé (FVII a) a obtenu l'AMM principalement pour le Contrôle des épisodes hémorragiques ET la prévention des saignements per et post-opératoires

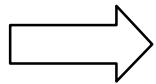
- **Hémophiles avec anticorps**

(car pas besoin des facteurs VIII et IX pour exercer son action hémostatique) 90 µg/kg par 3 h jusqu'à obtention de l'hémostase [63]

- Thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps rendant inefficace la transfusion plaquettaire (car rôle sur l'accélération de l'activation plaquettaire) 90 µg/kg par 3 h jusqu'à obtention de l'hémostase [64]

- Patient porteur de déficit en facteur VII (par utilisation de la voie normale de la coagulation) 15 à 20 µg/kg par 4-6 h jusqu'à obtention de l'hémostase [65]

Indications hors AMM



• **Hémorragie intracérébrale** : de nombreux cas cliniques + 1 étude multicentrique randomisé en double aveugle versus placebo ont mis en évidence que l'utilisation du F VII a 4 h après début du saignement réduit de façon significative ce dernier ainsi qu'une baisse de la morbi-mortalité à 3 mois [66]

• **Obstétrique** : hémorragie de la délivrance en impasse thérapeutique (depuis 2000 : 128 cas recensés en Europe) [67]



• **Antagonisation des traitements anticoagulants** :

- Quelques cas cliniques ont prouvé l'efficacité du FVII a dans l'antagonisation des accidents aux anticoagulants notamment aux AVK et HBPM , néanmoins le cout très élevé du produit et le manque de recul par rapports aux autres produits présents sur le marché (PPSB ,Vitk) limite son utilisation actuelle dans le domaine . [68] [69]

-Les nouveaux anticoagulants, **dabigatran** , **rivaroxaban** (Xarelto®) et apixaban (Eliquis®,) ont montré qu'ils pouvaient constituer une bonne alternative aux antivitamines K, notamment du fait de la diminution des hémorragies graves dont font partie les hémorragies intracrâniennes.

De nombreuses études montrent qu'il est possible d'obtenir une réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran et du rivaroxaban grâce au **facteur VII recombinant activé** qui n'est pas un antagoniste spécifique mais qui a toutefois montré dans cette étude une normalisation des tests d'hémostase, lorsqu'il est administré à la bonne dose. (90 µg/kg) [70]

L'ajout de PFC permet de réduire l'utilisation continue du rFVIIa [71]

La dose utilisée pour inverser l'effet anticoagulant est très faible par rapport à celle utilisée au cours de l'hémophilie du fait que cette dernière est renouvelable toutes les 2 heures [71]

Chez les patients volontaires ayant un INR > 2 sous anticoagulants, des doses de rFVIIa < 5µg/kg normalisent l'INR pendant une période de 12 heures [71] [72]

L'étude faite par Julian et al sur une petite série faite de quatre patients montre l'effet bénéfique de ce facteur dans l'inversion de l'effet anticoagulant à l'aide d'une dose préopératoire de 1200 µg correspondant à 16 à 22 µg/kg associée au PFC, ce qui a permis la normalisation de l'INR en préopératoire. Cet effet n'a pas nécessité de doses postopératoires pour le maintien de la normalité de l'INR [71]

Une autre étude faite par Erhadtsen et autres chez des individus en bonne santé recevant l'Avoine, a démontré que l'administration du rFVIIa à des doses s'étendant de 5 à 320 µg/kg avec succès a normalisé l'INR et que l'effet a duré plus longtemps avec de plus grandes doses [72] [73]

L'usage du rFVIIa a certains avantages et certains inconvénients :

Avantages : [74]

Bonne efficacité : Une réduction de la croissance de l'hématome intracérébral et de la mortalité

- Une inversion rapide de l'effet anticoagulant, une étude faite par Sorensen et al concernant 6 patients sous AVK au long cours, dont l'inversion de l'effet anticoagulant par le rFVIIa à des doses étendues

de 10 à 40µg/kg s'est réalisée dans un délai de 10 minutes après l'administration

- Action rapide localisée à l'emplacement des dommages vasculaires
- Administration d'un faible volume
- Evite la transmission potentielle des virus pathogènes

Inconvénients [75]

- Une plus grande incidence des évènements thrombo-emboliques
- Coût élevé estimé à 1100 dollars .

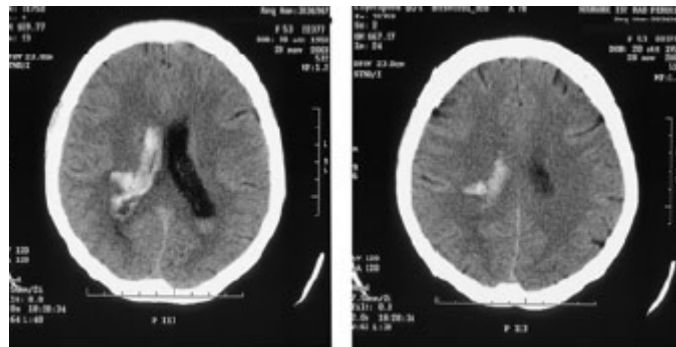
DONNEES RECENTES DE LA LITTERATURE CONCERNANT L'UTILISATION DU rFVIIa DANS L'ANTAGONISATION DES HEMATOMES INTRACEREBRAUX SOUS ANTICOAGULANTS

• - Une étude italienne réalisée en 2007 [76] rapporte le cas d'une patiente porteuse d'une valve mitroaortique sous AVK admise pour hématome intracérébral (INR 3.22)

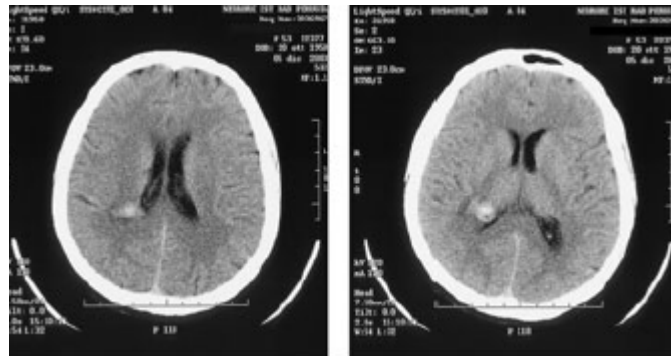
La patiente a bénéficié de 10mg de vitamine K + **un bolus de rFVIIa suivi d'une perfusion continue.**

Un contrôle effectué 15 min plus tard a montré une correction de l'INR avec réduction de la taille de l'hématome aux images TDM

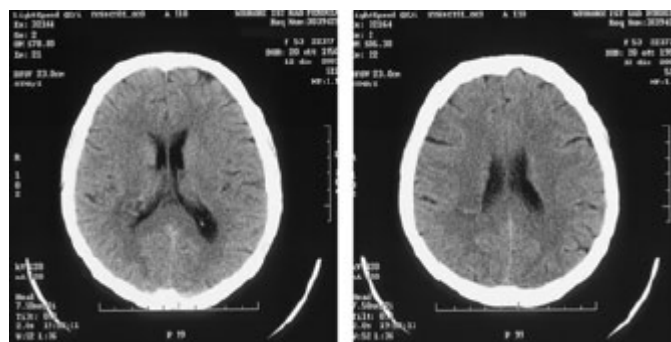
Aucune dysfonction de valve ni de thrombus intracardiaque n'a été notée



*TDM cérébrale réalisée a J1 montrant une hémorragie tu thalamus
Avec inondation ventriculaire*



TDM a J7 montrant une réduction de l'hémorragie intracérébrale



J14 = Réduction significative de l'hématome , absence d'hydrocéphalie

• – Une étude Clinique américaine phase II réalisée en février 2007 a réuni 399 patients [77]

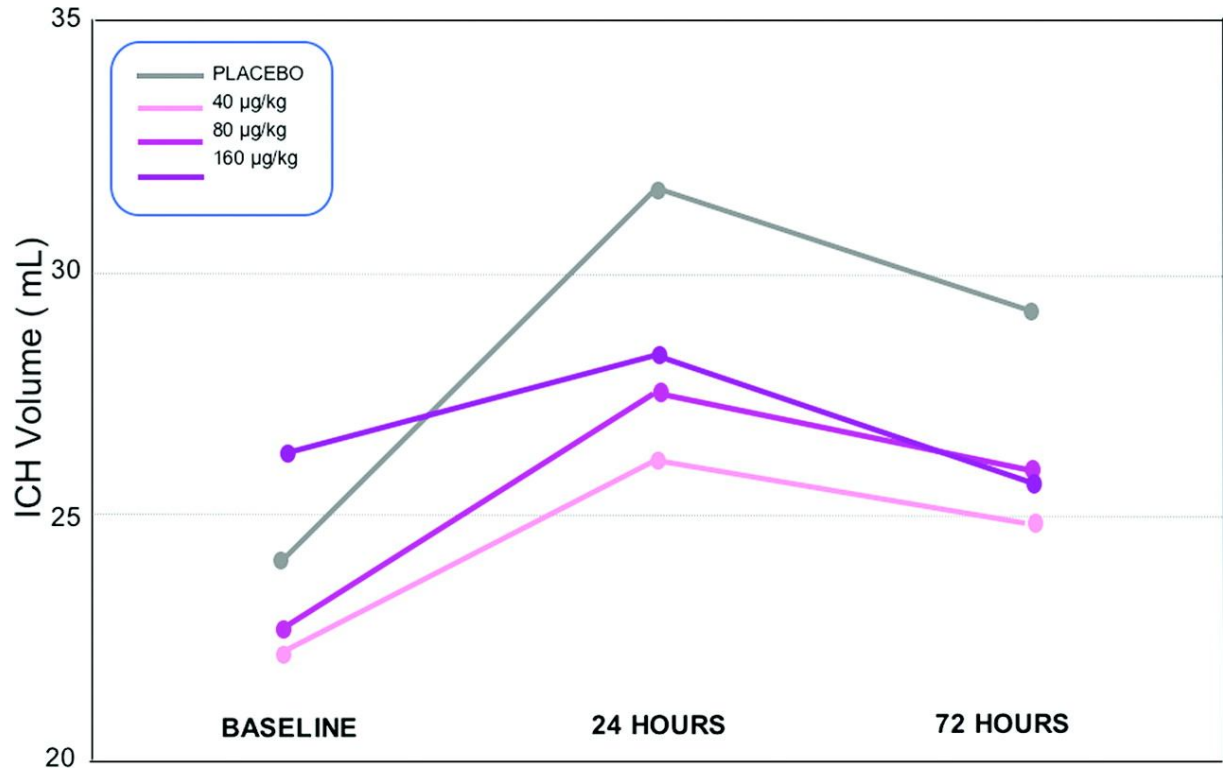


Figure 5 = Evolution du volume de l'hématome chez les patients ayant reçu le rVIIa vs placebo

La figure ci-dessus montre le volume estimé de l'hématome intracérébral , au départ de l'étude , à 24h puis à 72h après administration de 3 différentes doses du rFVIIa .

Résultats : -Le pourcentage d'expansion de l'hématome était de 34% dans le groupe placebo et de 13% chez le groupe traité par rFVIIa

Le volume de l'hématome a augmenté d'une moyenne de 10,7 ml chez le groupe placebo contre 4.4 mL chez le groupe rFVIIa .

Conclusion: l'administration précoce de rFVIIa réduit le saignement cérébral et améliore le pronostic vital et fonctionnel, en dépit d'une faible augmentation du risque de complications thromboemboliques.

Une Etude phase III (the FAST [rFVIIa in Acute Hemorrhagic Stroke Treatment] Trial) est en cours

•Lors de la conférence d'actualisation de la société française d'anesthésie et réanimation de 2012 [78] le traitement hémostatique des hématomes spontanés et notamment par le rFVII a a été abordé et a conclu que Même si les essais cliniques et une méta-analyse ont montré que l'utilisation du facteur VII recombinant (rFVIIa) limite l'expansion hémorragique, ceci se fait au prix d'une augmentation significative des complications thromboemboliques et surtout sans bénéfice clinique net.

Actuellement, les études SPOTLIGHT (Spot Sign Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy;) et STOP-IT (Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study;) sont en cours de recrutement en utilisant le « spot sign » du scanner afin de sélectionner les patients les plus à risque d'expansion et qui pourraient bénéficier du rFVIIa.

►En attendant les résultats de ces études, le rFVIIa n'est actuellement pas recommandé afin de limiter l'expansion hémorragique en pratique clinique.

2.6 Recommandations d'experts

➤ 1)

Tableau 8 résumant les différentes recommandations d'experts d'après une revue de la littérature réalisée en 2007 par Mayo Clin Proc [79]

Question	Expert 1	Expert 2	Expert 3†	Expert 4†	Expert 5†	Expert 6	Expert 7
1. How can anticoagulation best be reversed (INR=2.5)?	rFVIIa and vitamin K	rFVIIa if deteriorating; FFP and vitamin K otherwise	rFVIIa, FFP, and vitamin K	FFP or PCCs and vitamin K	PCCs and vitamin K	PCCs and vitamin K	PCCs and vitamin K

2)

Tableau 11 différentes recommandations actuelles dans l'antagonisation des hémorragies cérébrales sous AVK

<i>Recommandations</i>	<i>Définition du saignement</i>	<i>Antagonisation choisie</i>
Australian society of thrombosis and haemostasis[80]	Hémorragies graves incluant les hémorragies cérébrales	-arrêt des AVK -Vitamine k (5-10mg) -PPSB (25 à 50UI/kg) -PFC (150-300ml)
British committee for standards in hematology [81]	Hémorragies graves incluant les hémorragies cérébrales	-Vitaminek+PPSB
European stroke initiative [82]	Hémorragies intracérébrales associées aux anticoagulants	- Normalisation de l'INR par PFC ou PPSB et ajout de Vitaminek par IV
AHA/ASA [83]	Hémorragies intracérébrales sous AVK	-Vitaminek + -PPSB ou PFC ou rFVIIa
ACCP [84]	Hémorragies intracérébrales sous Anticoagulants menaçant le pronostic vital	- Normalisation de l'INR par PPSB ou rVIIa + perfusion de vitamine K 10 mg en IVL

3)

Parmi les différentes alternatives possibles (plasma frais congelé – PFC –, vitamine K ou facteurs VII a ou PPSB) et malgré différentes controverses (Tableau) l'association **vitamineK+ PPSB** est la plus performante dans une telle situation

Cette association est le traitement « *gold standard*» recommandée par tous les experts lors des hémorragies sévères menaçant le pronostic vital, en premier lieu les HIC [79] [80] [81] [82] [83] [84]

2.7 En pratique

Les produits doivent être disponibles sur le lieu d'arrivée de ces patients (urgences, accueil neurochirurgical), cette facilité d'accès est demandée dans les recommandations françaises

Récentes (HAS, 2008).

Conservé à l'air ambiant, le PPSB ne nécessite pas de précaution particulière et un accord avec la pharmacie permet facilement d'avoir au moins un lot de traitement disponible dans le service.

Attendre l'INR d'admission du patient n'est pas obligatoire pour traiter.

Ce qui est impératif c'est d'avoir fait le diagnostic d'hémorragie car il existe des accidents ischémiques (risque résiduel estimé à 1% par patient par an) même en cas de traitement AVK bien conduit.

Après certitude diagnostique, le traitement doit être démarré sans attendre.

Soit l'INR d'admission est connu (INR récent du patient ou machine délocalisée présente aux urgences) et les doses de PPSB pourront être calculée à partir de cet INR (de 20 à 40 UI/kg d'équivalent facteur IX),

Soit l'INR d'admission n'est pas disponible rapidement (délai de transport et de mesure), les risques hémorragiques sont importants et une dose probabiliste de 1 ml/kg de PPSB (25 UI/kg) est recommandée (HAS, 2008).

Dans tous les cas, le PPSB est associé à 10 mg de vitamine K.

Après injection, l'effet du PPSB est instantané. Un contrôle après traitement sera prélevé. En effet, il est nécessaire de vérifier que l'INR soit inférieur à 1,5 (TP > 50 %), zone où la coagulation est considérée comme efficace. Si ce n'est pas le cas, un complément sera calculé à partir de la valeur de l'INR après traitement.

Il est nécessaire de bien comprendre qu'en cas de délai d'obtention d'un INR d'admission trop grand (30–45 min), il est plus logique de donner une dose probabiliste cherchant à normaliser la coagulation plutôt que d'attendre un examen alors que l'hémorragie continue.

il ne faut pas non plus retarder une intervention vitale comme la levée d'une compression cérébrale dans l'attente de ce contrôle. Cette façon de faire qui prend fortement en compte l'urgence d'arrêter le saignement et l'urgence éventuelle de procéder à la chirurgie permet d'espérer limiter la perte de chance des patients hémorragiques sous AVK (HAS, 2008).

Il est important de se rappeler que le traitement substitutif d'urgence, le PPSB, a une durée d'action sur l'hémostase **de cinq heures**, dépendante de la

demi-vie du facteur VII, et doit donc être impérativement associé à l'apport de vitamineK(10 mg).

La vitamineK permet, en cinq à six heures, la production endogène hépatique des facteurs de la coagulation qui pérennise la correction de la coagulation après la fin de l'action du PPSB.

Il est donc impératif de prescrire un contrôle de l'INR cinq à six heures après correction pour démontrer que le relais par les facteurs hépatiques endogènes produits à l'aide de la vitamineK a bien eu lieu.

Le risque de resaignement cinq heures après le PPSB est important en cas d'oubli de la vitamineK dans le traitement initial [85]

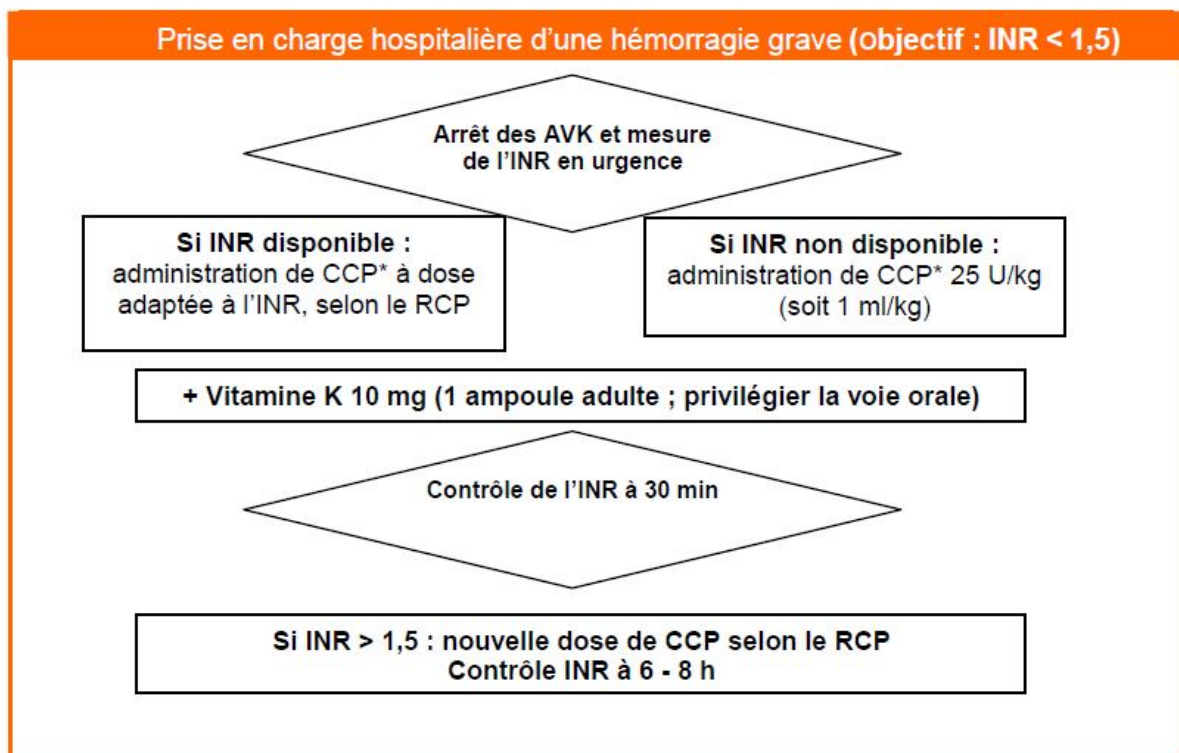


Figure 6 = Prise en charge de l'hémorragie cérébrale sous AVK selon la HAS 2008

(CCP = concentré de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB).

L'administration accélérée des CCP est possible en cas d'extrême urgence.

Dans notre série , 2 patients ont bénéficié d'une antagonisation de L'anticoagulation .

Chez le premier malade (observation 2) , l'antagonisation a été réalisée par une injection de 5mg de vitamine k associée à une transfusion de 5 unités de PFC (PPSB non disponible) .

Ceci a été efficace avec normalisation de l'INR permettant l'admission au bloc opératoire pour évacuation chirurgicale de l'hématome intracrânien.

Cependant le cas particulier de ce malade est l'existence d'une embolie pulmonaire datant de moins d'un mois ce qui pousse à la prudence dans les suites de l'antagonisation du traitement anticoagulant tant le risque thrombotique est important .

Chez la deuxième malade (observation 3) la localisation profonde de l'hématome et son volume important ont rendu l'indication de l'anagonisation impérative en dépit du risque de thromboses .

Ceci conforte les données de la littérature [43] [44] [45] préconisant la normalisation de l'INR dans les 2h vu le risque élevé de récurrence dans les premières heures associé aux hémorragies cérébrales sous AVK.

2.8 Antagonisation des anti agrégants plaquettaires

Il n'existe pas d'antidote spécifique des antiagrégants plaquettaires. La seule possibilité thérapeutique envisageable en cas d'hémorragie grave est la transfusion de plaquettes

Une Etude rétrospective monocentrique a été réalisée en 2009 [86]

•Chez 368 malades avec hématome intracérébral dont 121 étaient sous aspirine. 53 ont bénéficié de la transfusion de plaquettes et 68 d'un simple contrôle biologique .

Aucun effet de la transfusion de plaquettes ni sur la mortalité, ni sur le pronostic neurologique n'a été noté

La desmopressine (Minirin®) a reçu une AMM dans le traitement des complications hémorragiques liées à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires.

Le Minirin® s'administre en intraveineux lent sur 15 à 30 minutes, à la dose de 0,3 à 0,4 µg/kg.

La dose doit être réduite à 0,2 µg/kg chez le sujet âgé et chez les patients qui présentent des problèmes cardiovasculaires, ce qui est pratiquement constant chez les malades sous antiagrégants plaquettaires.

Le Minirin® agit en augmentant les taux de facteur Willebrand et de facteur VIII coagulant (les taux initiaux sont multipliés par 4).

Aux doses utilisées, on observe un effet vasodilatateur systémique avec une chute transitoire de la tension artérielle et une tachycardie réactionnelle, ce qui a un effet délétère chez le coronarien.

il n'y a pas d'études qui valident l'intérêt en traitement prophylactique ou curatif. [87]

2.9 Neutralisation des héparines [88]

HNF

L'effet de l'héparine peut être neutralisé par une injection intraveineuse de **sulfate de protamine** :

1 mg de protamine (100 unités anti-héparine) doit être administré pour chaque fraction de 100 unités d'héparine supposée être en circulation.

La dose variera en fonction du temps qui sépare l'injection d'héparine du moment où l'on désire faire la neutralisation.

La protamine est administrée par voie intraveineuse lente, en plusieurs minutes, pour éviter tout effet secondaire (hypotension, dyspnée, flush, hypertension artérielle pulmonaire éventuellement associée à une défaillance du ventricule droit).

L'injection de protamine peut être fractionnée et renouvelée toutes les deux ou trois heures jusqu'à la douzième heure en cas d'utilisation d'héparine administrée par voie sous-cutanée. Dans tous les cas, il faut se méfier d'un surdosage en protamine, qui entretiendrait le risque hémorragique.

En effet, la protamine possède un effet anticoagulant qui lui est propre.

HBPM

Le sulfate de protamine neutralise totalement l'activité anti-IIa, mais partiellement l'activité anti-Xa. Il est donc plus difficile de neutraliser une héparine de bas poids moléculaire qu'une héparine non fractionnée.

Les doses de sulfate de protamine recommandées sont identiques à celles qui sont utilisées pour l'héparine non fractionnée.

La durée de vie plus longue des héparines de bas poids moléculaire justifie la fragmentation des doses de l'antidote en plusieurs injections successives, ou son administration en perfusions continues .

Tableau 12 Synthèse thérapeutique des accidents aux anticoagulants

		Conduite à tenir
Antivitamine K	INR < 5, pas de saignement	Supprimer la prise
	INR > 5 et < 9 sans signe de saignement ou saignement mineur	Supprimer une ou deux prises d'AVK. Contrôle rapproché de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible. Autre possibilité : Vit. K per os 1 mg, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible
	si risque hémorragique plus important	Vit. K per os 1 à 2,5 mg ou 0,5 à 1 mg en perfusion d'une heure, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible
	INR > 9 sans saignement	Vit. K per os 2 à 5 mg, supprimer une prise, contrôles rapprochés de l'INR. Reprise des AVK à une dose plus faible
	si manifestation hémorragique grave ou correction rapide nécessaire	Vit. K 10 mg en perfusion d'une heure ± PPSB (Kaskadil® 20 UI·kg ⁻¹ de facteur IX), ± PFC (10 à 20 mL·kg ⁻¹)
Héparine non fractionnée		Sulfate de protamine : 100 UAH neutralise 100 UI. Perfusion lente. Contrôle TCA et temps de thrombine. À renouveler en cas de rebond.
Héparine de bas poids moléculaires		Sulfate de protamine : 100 UAH pour 100 UI anti-facteur Xa d'HBPM ± PFC (car activité anti-Xa incomplètement neutralisée)
Danaparoïde	pas d'antidote spécifique	Interruption du traitement ± PFC ± plasmaphérèse si hémorragie incontrôlable
Hirudine, Pentasaccharride, Mélagatran	pas d'antidote spécifique	
Inhibiteurs des fonctions plaquettaires	si hémorragie menaçante	Concentrés plaquettaires standard (CPS) 1 unité pour 7 kg de poids. Discuter antifibrinolytique si chirurgie.

VI) Quand ré-introduire les anticoagulants et /ou antithrombotiques ?

Lors de l'hémorragie cérébrale initiale , l'arrêt de toute anticoagulation est indiscutable dans un premier temps , par la suite c'est la gestion de l'indication initiale de l'anticoagulation qui pose problème .

D'un coté la gravité de reprise de l'hémorragie intracérébrale est indiscutable. De l'autre coté certaines indications de l'anticoagulation curative sont impératives et ne souffrent aucun retard .

Le délai de reprise de l'anticoagulation curative reste variable selon les études et peut aller de 2 jours à 3 mois.

Le dilemme de reprise de l'anticoagulation curative se pose principalement pour les patients porteurs de Prothèses valvulaires mécaniques, et chez les malades souffrant de troubles de rythmes (ACFA) et chez les victimes d'un Accident thrombo embolique aigu : Phlébite et embolie pulmonaire .

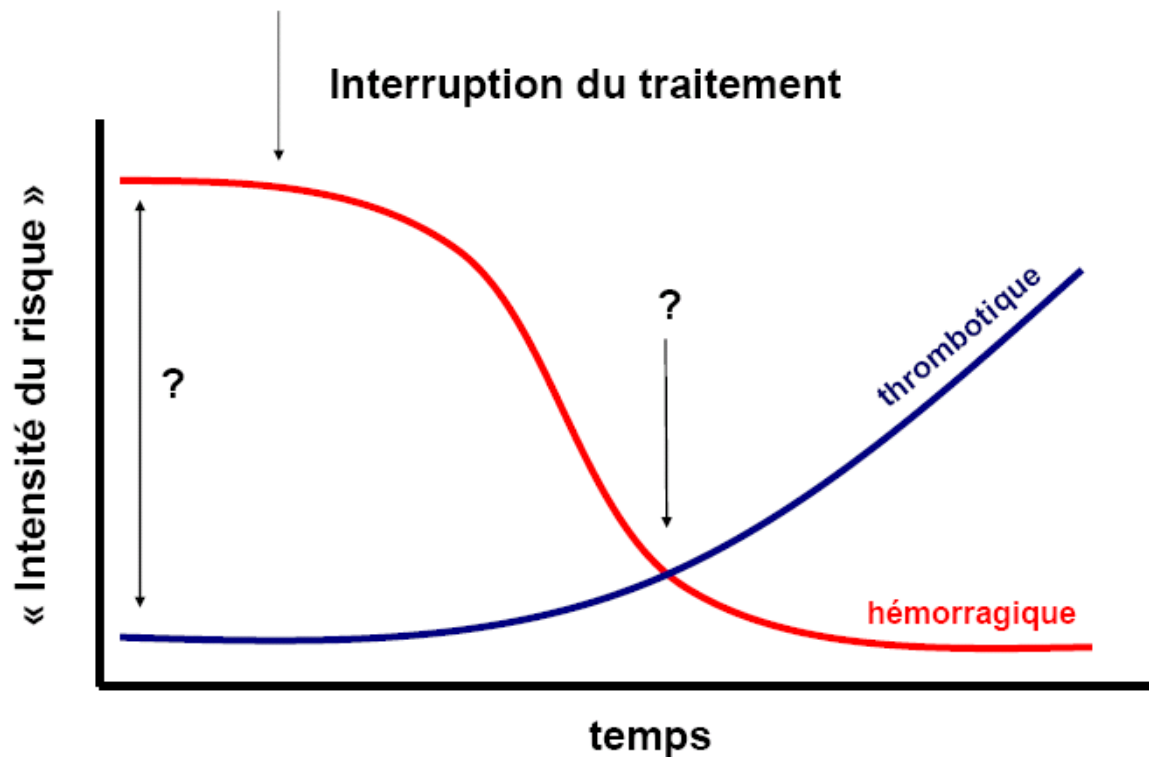


Figure 7 La prise en charge d'un patient traité par anticoagulants et victime d'une hémorragie cérébrale nécessite une évaluation de la balance entre le risque thrombotique et le risque hémorragique. Car dès l'arrêt du traitement, le risque hémorragique diminue logiquement mais au profit d'une augmentation significative du risque thrombotique. La balance entre ces 2 facteurs est essentielle pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités : poursuite, arrêt du traitement avec ou sans relais et l'antagonisation en urgence.

6.1 Moyens temporaires :

Certains moyens peuvent aider à retarder la prescription des anticoagulants sans pour autant faire courir au patient un risque thrombo-embolique .

Il s'agit principalement du FILTRE CAVE (FC) et de la compression pneumatique intermittente (CPI)

6.1.1 Le filtre cave :

Les FC permettent de réaliser un obstacle mécanique à la migration des embolus vers la circulation pulmonaire constituant ainsi une prévention efficace de la formation ou de la récurrence de l'EP chez des patients atteints d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale [89] [90]


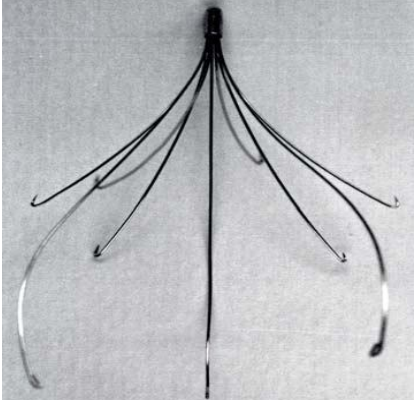
Technique de pose



La pose du filtre cave est réalisée en salle d'angiographie sous anesthésie locale par abord veineux jugulaire, fémoral ou basilique.

Une cavographie est indispensable à la recherche d'anomalies de la veine cave inférieure (duplication, thromboses, dilatation) et pour le repérage des veines rénales.

Différents types de filtres :

	Type	Peut être laissée place à vie	Peut être retiré	Doit être retiré
Filtre permanent		oui	non	non
Filtre temporaire		non	oui	oui

Les FC temporaires sont actuellement préférés aux FC permanents.

Ils sont retirés le plus rapidement possible lorsque le risque thromboembolique est écarté

Et que l'anticoagulation a pu être reprise, le plus souvent dans les deux semaines suivant la pose.

Les FC ne dispensent pas d'une reprise rapide de l'anticoagulation, d'autant qu'ils n'ont aucune action sur la prévention de l'extension, de la récurrence et des séquelles des TVP [91].

Indications :

L'indication de pose de filtre cave souffre d'une Littérature pauvre laissant libre cours aux opinions les plus diverses avec des pratiques disparates selon les centres et les opérateurs

Néanmoins des **Indications consensuelles** ont été établies : [92]

✓ EP clinique prouvée et/ou TVP proximale symptomatique et contre indication absolue aux anticoagulants et / ou complication du traitement anticoagulant (hémorragie majeure notamment l'hémorragie intracrânienne) (Chest2C)

✓ Récidive d'EP clinique prouvée ou extension significative de TVP sous traitement anticoagulant bien conduit (Chest2C)

✚ **PELLEGRINI ET AL** rapportent en juin 2012 [93] dans ce contexte l'observation d'un patient de 51 ans qui a présenté une embolie pulmonaire massive avec un état de choc cardiogénique . Une thrombolyse a été réalisée et s'est compliquée d'un hématome sous dural fronto- pariétal ayant nécessité la perfusion de concentrés de fibrinogènes et de plasma viro- inactivé .

En post opératoire , le patient a présenté un choc cardiogénique en rapport avec une embolie pulmonaire prenant naissance à partir d'une thrombophlébite veineuse profonde du membre inférieur .

Un filtre cave (FC) a donc été mis en place au-dessous des veines rénales par voie percutanée fémorale (Fig. 3) avec bonne évolution et régression des phénomènes emboliques .

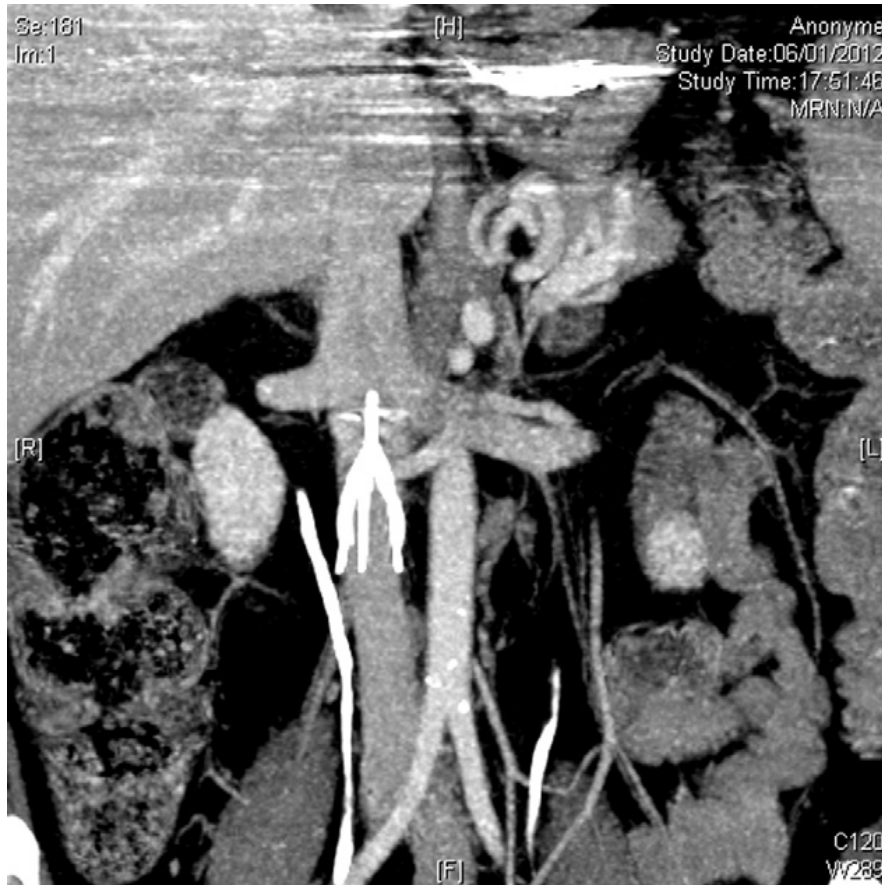


Figure 8 Veinoscanner montrant la disposition du filtre cave

Dans notre série de malades, une seule patiente (observation 5) a bénéficié de la pose d'un filtre cave permanent.

Hospitalisée au service pour hémorragie ventriculaire sur cavernome bulbaire, elle a développé une thrombose veineuse profonde du membre inférieur objectivée par écho-doppler.

Ce cas illustre le double problème d'introduction de l'anticoagulation , surtout que la patiente est porteuse d'un cavernome bulbaire non opéré à haut risque de resaignement ainsi que la localisation profonde de l'hématome(fosse cérébrale postérieure) .

L'étude de la balance bénéfice risque prend ici toute son ampleur, surtout que le risque est double (hémorragique et thrombotique).

D'une part l'évolution d'une phlébite non traitée chez une patiente à haut risque thrombotique est le plus souvent défavorable, avec un risque réel de migration du thrombus et d'embolie pulmonaire pouvant être fatal.

Juguler l'événement thromboembolique semble donc indiscutable.

D'autre part l'hémorragie intracrânienne par sa localisation et sa gravité contre indique une reprise immédiate de l'héparinothérapie curative au risque d'aggraver le saignement .

Dans une revue de 10 études prospectives réalisées entre 1982 et 2000 incluant 1880 patients avec hémorragie intracérébrale qui ont été suivis pendant 3 ans [94]

Le risqué de récurrence de l'hémorragie était estimé a 3%.

Le principal facteur prédictif d'un taux élevé de récurrence était principalement la localisation profonde de l'hématome.

Dans notre situation , le FC a permis de réaliser un obstacle mécanique a la migration des emboles depuis le membre inférieur vers la circulation pulmonaire , constituant une prévention efficace de la formation d'EP chez cette patiente qui a développé une thrombose veineuse proximale .

Cependant l'effet des FC sur la mortalité reste incertain [95] à la différence de l'héparine dont le bénéfice est établi [96] .

Les FC permanents sont associés à une incidence élevée de complications (Thrombose 10%, hématome, infection, migration , perforation de la veine cave inférieure) surtout que la thrombose du FC est un facteur de risque reconnu pour développer une EP [97] .

D'où la supériorité évidente du filtre cave temporaire par rapport au FC permanent mais qui ne sont malheureusement pas encore disponibles au Maroc.

6.1.2 Compression pneumatique intermittente (CPI) [98]

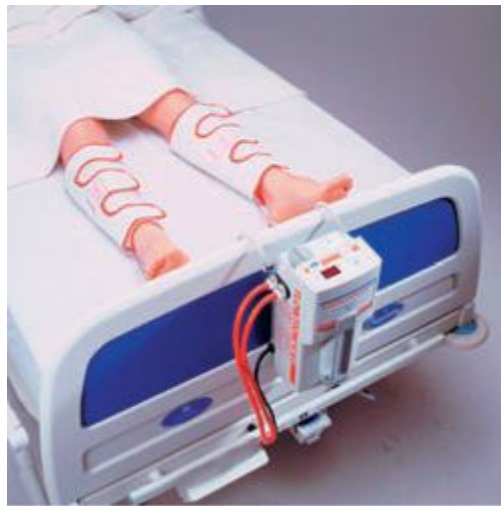


Figure 9 image illustrant le dispositif de la CPI

PRINCIPE :

La compression pneumatique externe a deux effets :

- elle augmente le rythme de la circulation sanguine au niveau des veines, réduisant ainsi la stagnation ;

– elle améliorerait l'activité fibrinolytique et permettrait ainsi de réduire le risque de formation précoce de caillots.

Le système se compose d'une pompe et de deux jambières recouvrant toute la longueur des mollets ou des cuisses, à usage unique :

- il est totalement silencieux ;
- la pompe génère des cycles intermittents , permettant le gonflage alternatif des jambières à chambre unique, à l'aide d'air comprimé ;
- la pompe fonctionne selon un cycle de 60 secondes automatiquement temporisé, se décomposant en un cycle de gonflage d'environ 12 secondes suivi d'un cycle de dégonflage d'environ 48 secondes à chaque jambe , il y a un gonflage toutes les 30 secondes alternativement à droite puis à gauche (la deuxième jambière est gonflée 30 secondes après la première et suit le même cycle de gonflage/dégonflage)
- le système peut être utilisé en même temps que des traitements anticoagulants sur les patients à risque élevé de phlébite ;

les dispositifs qui n'englobent que le mollet semblent mieux tolérés et plus efficaces.

-La compression pneumatique des membres inférieurs permet-elle de diminuer le risque de maladie thrombo-embolique au décours d'une hémorragie intra-cérébrale ?

La littérature dans La prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients ayant une contre-indication à la prophylaxie

médicamenteuse en particulier en cas d'HIP est très pauvre dans ce domaine malgré la taille importante de la population concernée [99]

Les recommandations actuelles d'utiliser chez ces patients les moyens mécaniques de prévention de la maladie thromboembolique veineuse (bas de contention et compression pneumatique intermittente) sont extrapolées d'expériences en milieu chirurgical [100] [101]

Lacut K et al. [102] ont réalisé une étude prospective monocentrique randomisant 152 patients dont 133 étaient évaluables pour le critère principal de jugement (69 BCE et 64 BCE + CPI).

Seuls des TVP asymptomatiques des MI ont été observées dans ce travail, plus souvent dans le groupe BCE que dans le groupe BCE + CPI (15,9 % contre 4,7 % : $P = 0,03$). L'adjonction d'une CPI aux BCE diminuait le risque de TVP asymptomatique avec un risque relatif de 0,29 (IC 95 % : 0,08 - 1,0 ; $P = 0,03$).

Pendant le suivi à 3 mois, un seul patient de chaque groupe a développé un événement thrombo-embolique veineux clinique.

Conclusion de l'étude : L'adjonction d'une CPI aux BCE diminue le risque de survenue d'une TVP asymptomatique des MI à J10 d'une hospitalisation pour hémorragie intracérébrale.

Des études sont nécessaires pour conseiller ce type de prophylaxie à nos malades de réanimation ayant une contre-indication au traitement anticoagulant

6.2 Délai de reprise du traitement anticoagulant après un saignement intracerebral

La décision pour reprendre l'anticoagulation devrait être basée sur l'équilibre entre le risque thromboembolique des patients et leur risque de

saignement [103] ,c'est une décision multidisciplinaire (cardiologue, neurochirurgien, réanimateur) qui dépend du :

- Risque continu thromboembolique [104]
- Risque d'expansion de l'hématome : il est possible que les anticoagulants aggravent le pronostic de l'HIC soit par un volume de l'hématome plus important à l'admission ou par l'expansion de l'hématome pendant l'hospitalisation [105]
- Pour l'HIC spontanée (HICS), l'expansion de l'hématome se produit pendant les 4 premières heures, qui constituent la période critique pour le traitement hémostatique [104] [106]
- Si l'HIC est associée à un traitement anticoagulant au long cours, l'expansion de l'hématome est plus prolongée jusqu'à 24 heures ou même 48 heures, ainsi les patients peuvent tirer bénéfice du traitement hémostatique durant cette période : la dose étant plus élevée que celle des HICS [104] [106]

Le risque de récurrence[107]

dépend de :

- La cause du saignement : elle influence le taux de répétition. Certaines causes telles les malformations vasculaires sont traitables, d'autres sont difficiles à traiter, ce qui entraîne un risque de récurrence élevé.
- La localisation du saignement :
 - HIC lobaire : le taux annuel de répétition est de 15% .
 - HIC hémisphérique profonde : le taux annuel de répétition est de 2,1%

6.2.1 Chez des patients porteurs d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique ou d'une fibrillation auriculaire chronique non valvulaire

Le risque thromboembolique (RTE) attribué aux prothèses valvulaires cardiaques mécaniques (PVMeca) et à certains sous-groupes de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) est tel qu'un traitement anticoagulant oral au long cours s'impose.

Pour les PVMeca, le risque de thrombose de valve et d'embolie, cérébrale le plus souvent, est respectivement de **1,8 % et 6,8 %** par an sans traitement antithrombotique [108].

Ce risque est plus élevé pour les PVMeca mitrales que pour les PVMeca aortiques. Il est également plus important pour les prothèses à bille que pour celles à disque oscillant et à double ailette.

En cas de FANV chronique, certains sous groupes de patients ont un risque annuel élevé de faire un accident ischémique cérébral (AIC). Il est de 12 % par an chez les patients aux antécédents d'AIC et de 5 à 8 % par an chez ceux de plus de 65 ans présentant un des facteurs de risque suivants :

Hypertension artérielle (HTA), dysfonction du ventricule gauche, diabète, coronaropathie.

Dans notre série, la patiente de l'observation 3 présentait une ACFA mais la taille et la localisation de l'hématome ont reporté la ré – introduction des anticoagulants.

Les données de la littérature sont disparates et la majorité des publications rapportent des cas isolés.

-Une équipe française [109] a rapporté le cas d'une patiente de 77 ans porteuse d'une valve mitrale sous 1 comprimé par jour de fluindione (Préviscan[®]) et souffrant également d'une ACFA pour laquelle elle est traitée par digoxine (Digoxine[®]) et amiodarone (Cordarone[®]).

La mise en place d'une prothèse de la hanche étant envisagée, le traitement par AVK est arrêté et remplacé par de l'héparine non fractionnée à dose curative(0,6 ml toutes les 12 heures)

Suite à une chute de sa hauteur la patiente a présenté un état confusionnel avec déficit de L'hémicorps gauche avec à la TDM cérébrale un hématome sous-dural droit avec effet de masse .

La thérapeutique anticoagulante est reprise dès le deuxième jour après l'accident initial, par une: énoxaparine (Lovenox[®]), 80 mg toutes les 12 heures avec reprise des AVK LE 15 ème j .

L'évolution a été favorable avec réalisation d'une échographie transœsophagienne ne montrant pas de thrombi visibles sur la valve .

-Un cas similaire a été rapporté **par l'équipe du département de neurologie de l'hôpital de Boston [110]** à propos d'une patiente de 53 ans porteuse d'une valve mitrale sous AVK et admise pour hématome occipital avec INR initial a 5,8.

Une antagonisation a été réalisé par Vitamine k , PFC ,et rVIIa permettant d'obtenir un INR à 2 . après contrôle TDM , les AVK ont été ré- introduit le 8ème jour . Aucun resaignement ou dysfonction cardiaque n'a été notée .

Deux attitudes sont débattues : l'une préconisant la reprise précoce De l'anticoagulation et l'autre sa reprise différée.

-L'étude de **M. Bertram et al [111]** rapporte une série de 10 patients porteurs d'une PVmeca (moyenne d'âge : 61 ans) admis pour une hémorragie intracrânienne sous AVK (hématome cérébral dans 8 cas, hémorragie méningée dans 2 cas).

Après arrêt des AVK et correction en urgence de l'anticoagulation (vitamine K et/ou plasma frais congelé et/ou PPSB) l'héparine était commencée des J1.

Deux patients (20 % des cas) avec PVmeca aortique, dont l'*international normalized ratio* (INR) était insuffisamment corrigé ($> 1,5$) et le temps de céphalée active (TCA) était à 2 fois le témoin, présentèrent à J3 une récurrence hémorragique cérébrale.

Deux patients (20 % des cas) avec PVmeca mitrale dont l'INR était corrigé et le TCA normal (anticoagulation inefficace) développèrent un infarctus cérébral embolique symptomatique à J4 et J5.

Tous les patients dont le TCA était entre 1,5 et 2 fois le témoin et dont l'INR était corrigé ($< 1,5$) n'eurent aucune complication. Les patients furent suivis pendant un mois.

-De même **Kawamata et al. [112]** ont rapporté une série de 20 patients sous traitement anticoagulant pour valve mécanique ayant présenté une hémorragie intracrânienne.

Les antivitamines K ont été arrêtées et les patients ont reçu une antagonisation par de la vitamine K et PPSB . L'évacuation chirurgicale de

l'hématome a été décidée au cas par cas et un traitement anticoagulant efficace a été repris au troisième jour chez 12 patients.

Si aucun patient n'a présenté de récurrence hémorragique après la reprise de ce traitement, une complication thrombo-embolique, en l'occurrence une thrombose du tronc basilaire, est survenue chez 1 patient malgré l'administration d'héparine non fractionnée.

L'origine valvulaire du thrombus, bien que probable, n'a malheureusement pas été vérifiée.

- **Une étude prospective [113]** a évalué les risques de complications hémorragiques lors de la reprise précoce d'un traitement anticoagulant efficace (par héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire) chez 50 patients admis en neurochirurgie pour saignement intracrânien sous antivitamines K

Chez les 15 patients non opérés, la reprise du traitement anticoagulant dès que l'INR était inférieur à 2 n'a entraîné aucune complication.

Chez les 35 patients opérés, la reprise du traitement 2 jours après l'intervention n'a pas non plus provoqué de nouveau saignement précoce, mais 2 patients ont dû être réopérés au bout de 1 mois. Le très faible taux de complications de cette série plaide pour une reprise précoce du traitement anticoagulant associée à une surveillance clinique et tomodensitométrique étroite.

-Cependant , **Dans la cohorte de T.G. Phan et al. [114] :**

52 patients porteurs d'une PVmeca (moyenne d'âge : 68 ans) ont été admis pour une hémorragie intracrânienne (62 % avaient un hématome cérébral, 30 %

un hématome sous-dural, 6 % une hémorragie méningée, 2 % une hémorragie intraventriculaire).

Ils avaient un haut risque thromboembolique : puisque les deux tiers avaient un antécédent d'AIC (associe a une FA dans un tiers des cas) et des anomalies échocardiographiques potentiellement emboligènes (dilatation de l'oreillette gauche, fraction d'éjection inférieure a 40 %, hypo-kinésie ou thrombus).

Les AVK ont été interrompues pendant une durée médiane de 10 jours (0 à 30 jours).

Une correction de l'INR a la phase aigue par vitamine K et plasma frais congelé a été réalisée chez tous les patients.

Le risque thromboembolique a été évalué au cours du premier mois.

Un patient (2 % des cas) porteur d'une PVmeca aortique a disque oscillant a présente un AIC symptomatique au cinquième jour après l'arrêt des AVK.

Les auteurs rapportent un taux de mortalité précoce élevé (42 % de patients, la médiane se situant au 3e jour), lie en grande partie a l'hémorragie initiale.

❖ Les auteurs concluent que l'interruption des anticoagulants pendant une a deux semaines s'accompagne d'un faible risque embolique chez les patients porteurs d'une PVmeca et a haut risque thromboembolique.

❖ Dans une autre série rétrospective portant sur 26 patients sous traitement anticoagulant pour valve mécanique et survivant à un hématome intracrânien, **Wijdicks et al. [115]** ont noté que, malgré des arrêts du traitement allant de 2

jours à 3 mois, aucune complication thrombo-embolique n'était survenue. Plusieurs patients de cette série étaient considérés à très haut risque de thrombose de valve (valve à bille, en position mitrale) : chez certains d'entre eux, l'arrêt du traitement anticoagulant a duré jusqu'à 3 semaines sans qu'aucune complication n'ait été rapportée. Cependant, la recherche des complications thrombo-emboliques se limitait à des signes cliniques évidents (œdème pulmonaire, déficit neurologique...) sans vérification échocardiographique.

2) La Mayo Foundation for Medical Education and Research [79]

a demandé a 7 experts en cardiologie , neurologie et réanimation de fournir des recommandations quant au délai de reprise des AVK chez les malades porteurs de prothèses valvulaires mécaniques et fibrillation auriculaire non valvulaire , en réalisant une large revue de la littérature de la période allant de janvier 1996 à janvier 2006 et dont voici les résultats :

Question	Expert1	Expert2	Expert 3	Expert 4	Expert 5	Expert 6	Expert7
<u>-Quand réintroduire l'anticoagulation en cas de prothèses valvulaires ?</u>	>7 jours chez la majorité des malades	>7 jours si contrôle TDM normal	5 à 10j	Héparine a faible dose à partir de 48h	10 à 14j	1 à 3j	7J
<u>-Est-ce qu'il ya indication à reprendre les AVK chez les malades souffrant de fibrillation auriculaire</u>	avec prudence	si antécédent d'AVCI	Jamais	si l'hématome est profond	si l'hématome est profond	si l'hématome est profond	en prévention secondaire

Les cas cliniques rapportés ainsi que l'étude de nos malades reflète bien les problèmes qui se posent au clinicien face à un patient qui doit suivre un traitement anticoagulant efficace et qui présente un saignement aigu intracrânien.

les patients porteurs d'une valve mécanique à la différence des bioprothèses doivent recevoir un traitement anticoagulant efficace, le risque thrombotique étant d'autant plus important que la valve se trouve en position mitrale ce qui était le cas dans les 3 observations .

L'INR généralement recommandé se situe entre 3 et 4 mais, quand il est compris entre **2 et 3**, et Sous anticoagulation adéquate, le risque thrombotique des valves mécaniques rejoint celui des bioprothèses [116] et se situe entre 0,1 et 5,7 % par année-patient.

Les publications concernant la prise en charge des hémorragies intracrâniennes chez les patients sous traitement anticoagulant sont rares, généralement rétrospectives et portent sur des séries limitées de patients.

La reprise précoce, avant la 48^e heure, d'un traitement anticoagulant efficace semble donc possible en toute sécurité chez les patients souffrant d'une complication hémorragique intracrânienne, à condition qu'aucune intervention neurochirurgicale ne soit programmée et qu'une surveillance clinique et radiologique étroite puisse être effectuée.

Ceci ne se conçoit qu'en service de soins intensifs, dans une structure disposant d'un service de neurochirurgie.

La nécessité de contrer rapidement les effets du traitement anticoagulant en cas de récurrence hémorragique peut faire préférer l'héparine non fractionnée aux héparines de bas poids moléculaire.

Quatre heures après l'arrêt de la seringue d'héparine non fractionnée, les paramètres de la coagulation sont théoriquement normalisés, alors que la durée d'action d'une héparine de bas poids moléculaire sous-cutanée est de 24 heures ; les effets des deux produits peuvent être contrés par la protamine, mais cette action antagoniste est moins efficace pour les héparines de bas poids moléculaire que pour l'héparine non fractionnée.

Il n'existe pas d'étude comparant l'efficacité des héparines de bas poids moléculaire à celle de l'héparine non fractionnée chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, mais les premières ont montré leur efficacité dans cette indication avec un risque d'effets secondaires hémorragiques probablement moindre qu'avec la seconde et une surveillance biologique nettement moins contraignante [117]

Risques d'une reprise précoce de l'anticoagulation après un accident hémorragique

• **Une équipe espagnole a réalisé une étude rétrospective [118]** de grande envergure sur une période de 10 ans (1997 -2007) regroupant 88 malades sous AVK et qui ont présenté une hémorragie intracérébrale.

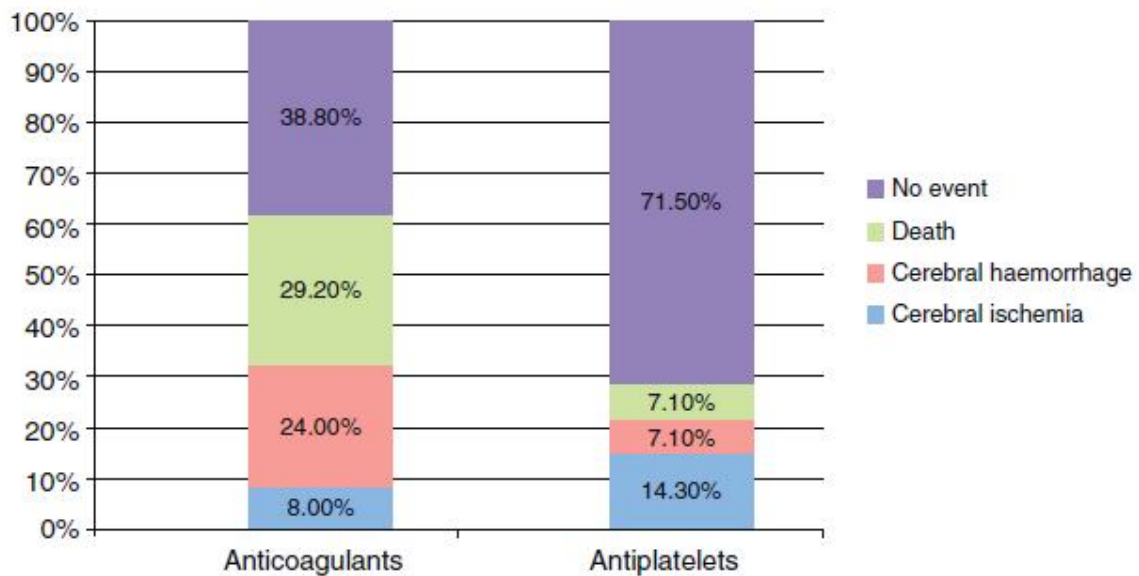
-59% patients prenaient les AVK dans le cadre d'une prévention primaire

-10 % patients présentaient une FA et dont 9 avaient une valve mécanique

-41% recevaient le traitement dans le cadre d'une prévention secondaire d'une pathologie thrombo embolique

-Durant l'étude 18 patients sont décédés à la phase aigue de l'hémorragie cérébrale ,31 ont été perdus de vue

-Le traitement par AVK a été ré introduit chez 25 patients et a été **changé par antiagrégants plaquettaires chez 14 patients**



Distribution des événements entre les différents groupes

•En comparant les événements survenus dans les 2 groupes de malades (groupes ss AVK

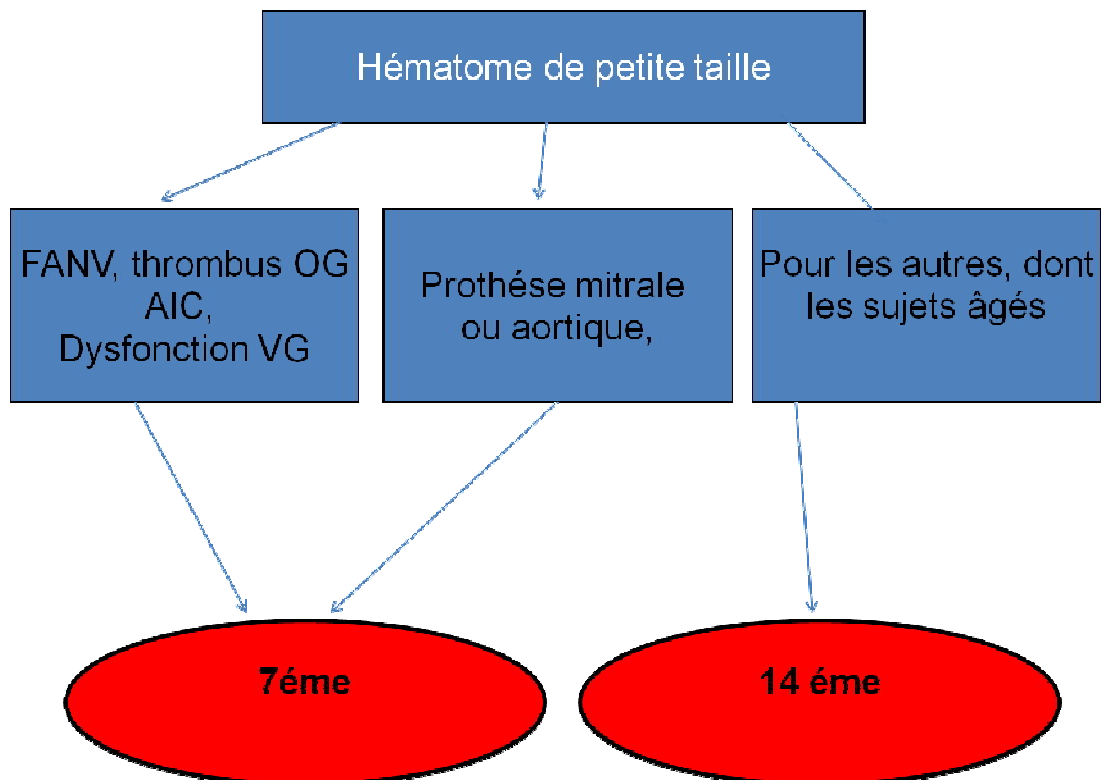
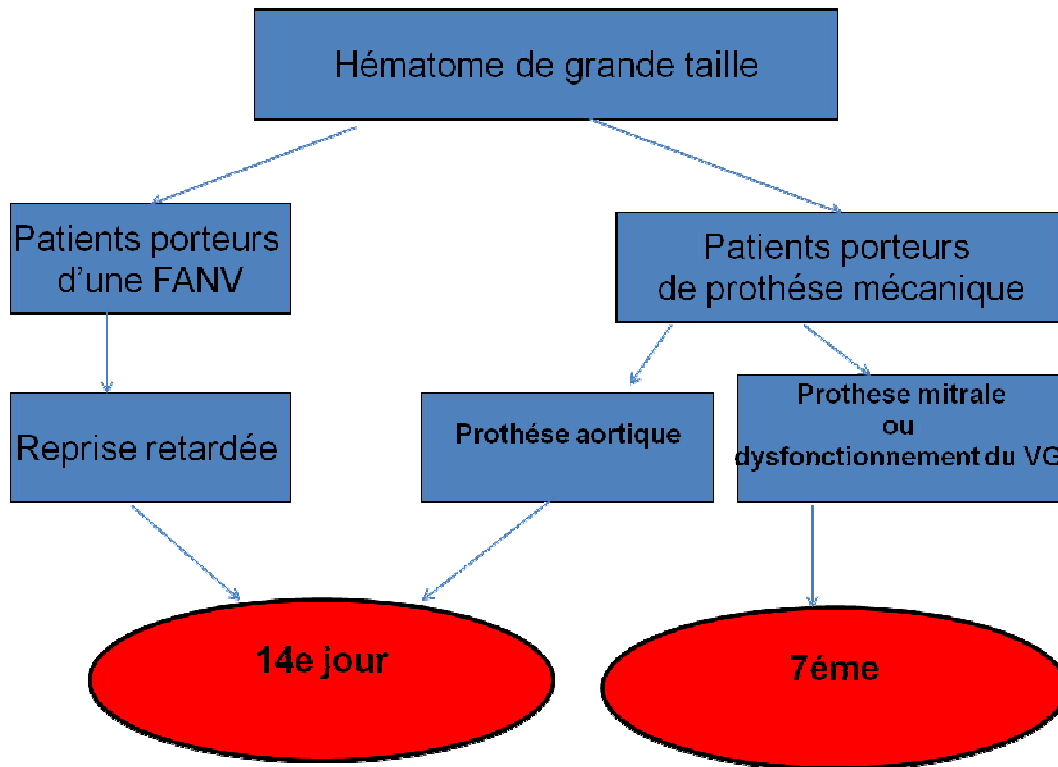
Versus groupes sous antithrombotiques) **les auteurs ont conclu que la réintroduction**

D'AVK après un accident hémorragique augmente de façon significative le risque de resaignement et de morbidité .

Il est actuellement difficile d'établir des recommandations sur la conduite à tenir vis-à-vis du Traitement anticoagulant dans les suites immédiates d'une hémorragie cérébrale chez les Patients porteurs d'une PVmeca ou d'une FANV.

Cela tient au fait que le RTE à l'arrêt des AVK et les facteurs prédictifs du risque d'aggravation hémorragique ne sont pas précisément connus [119] tout en rappelant que le RTE est particulièrement élevé en cas de PVmeca mitrale.

L'idéal serait d'arriver à établir de façon individuelle un risque quantifié prenant en compte le RTE à l'arrêt des AVK et le risque hémorragique à la reprise de l'héparine. Ainsi, pour chaque patient, il serait possible d'établir un rapport bénéfice/risque permettant de définir l'instant propice pour réintroduire le traitement anticoagulant.



6.2.2 Chez des patients ayant développé un événement thromboembolique veineux (EP, Phlébite) :

-Les études évaluant L'incidence de la MTEV après hémorragie intracérébrale semblent limitées aux accidents vasculaires ischémiques avec peu de données disponibles. L'oxford Community Stroke Project avait objective que 3 des 66 patients (5%) ayant développé une hémorragie intracrânienne sont décédés d'embolie pulmonaire au cours des 30 premiers jours. [120]

L'incidence des thromboses veineuse profondes (TVP) symptomatiques survenant dans le 1^{er} mois suivant un AVCh est estimée à 2-3%. Inversement, le risque de la récurrence hémorragique spontanée est d'environ 4,4% par patient-année en cas d'AVCh cortical et de 2,1% en cas d'AVCh non cortical. [121]. Le risque hémorragique supplémentaire lié une héparinothérapie n'est pas connu pour ces patients

Actuellement le traitement de ce type de malades reste quasi empirique se basant sur l'équilibre entre le risque thromboembolique des patients et le risque de resaignement ainsi que la morbidité associée a ce type d'événements en cas de retard thérapeutique .

La thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire de moins d'un mois sont les seules indications qui poussent à la prudence dans les suites d'une réversion d'un traitement anticoagulant tant le risque thrombotique est important [96]

-Dans notre série le patient L.A (observation 1) a présenté une embolie pulmonaire survenant à J4 d'une évacuation neurochirurgicale d'un hématome intracérébral .

Notre attitude a été le début immédiat de l'anti coagulation curative par les HBPM associés aux AVK étant donné le risque vital immédiat lié à l'embolie pulmonaire tronculaire, tandis que le risque d'un resaignement cérébral accessible à une nouvelle intervention paraissait secondaire même s'il reste possible chez ce patient.

Aucune complication n'est survenue et l'évolution a été bonne.

Kearon et Hirsh [122] soulignent le risque majeur de récurrence de la MTEV dans le premier mois suivant l'accident initial, risque diminuant franchement à moins de 10%ultérieurement.

L'absence d'anticoagulation dans un contexte de MTEV récente expose donc à un risque majeur de récurrence. Il est possible de conseiller, en cas de thrombose de moins d'un mois, une reprise progressive de l'anticoagulation avec surveillance clinique étroite du patient. D'abord instaurer une dose isocoagulante après 24 heures puis augmenter vers une dose efficace en quelques jours voire même 48 heures.

L'héparine intraveineuse est alors préférée pour sa capacité de réversion rapide en cas de récurrence hémorragique.

-Chez le patient L.A (observation 2 à, l'hémorragie cérébrale est survenue au 10^{ème} jour de l'anticoagulation pour embolie pulmonaire.

Après évacuation neurochirurgicale de l'hématome intracrânien, l'héparine calcique a été débutée des J1 étant donné que l'embolie pulmonaire n'autorisait pas une fenêtre plus longue d'arrêt de l'anticoagulation. Le patient n'a pas présenté de resaignement cérébral.

-De même Mr A.A (observation 6) a présenté une embolie pulmonaire à J5 d'un AVCH du tronc cérébral. Après une TDM cérébrale qui ne montrait pas de resaignement , l'anticoagulation a été débutée sitôt que le diagnostic d'embolie pulmonaire a été posé avec bonne évolution .

Au-delà de trois mois, la reprise de l'anticoagulation efficace est moins urgente. Elle n'est même plus recommandée après trois mois quand le facteur de risque éventuel a disparu [123]

Cependant les antécédents de MTEV et le Doppler veineux permettront de discuter du réel intérêt d'une reprise d'un traitement efficace ou seulement prophylactique.

Bien évidemment, si la reprise de l'anticoagulation efficace n'est pas obligatoire, la prophylaxie s'impose chez ces patients alités.

Pour chaque réintroduction d'anticoagulation efficace, les facteurs de risque pris en considération seront à comparer aux risques hémorragiques de reprise du saignement. C'est la balance entre ces deux risques qui doit commander les décisions de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne (HAS 2008)

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

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

Chez un patient ayant une pathologie thrombo-embolique artérielle (arythmie complète par fibrillation auriculaire [ACFA])

- l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé

Chez un patient ayant une MTEV :

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

6.3 Quand envisager une prophylaxie thrombo embolique a la phase aigue d'une hémorragie cérébrale ?

La prescription d'héparine pour prévenir la MVTE chez un patient à risque d'hématome intracrânien est un autre dilemme thérapeutique.

Il faut distinguer la prévention de la MVTE (neurochirurgie intracrânienne, traumatisme crânien), et le traitement d'une thrombose veineuse et/ou d'une embolie pulmonaire chez un patient ayant eu un AVCh récent.

En neurochirurgie intracrânienne, l'incidence des TVP détectées par phlébographie est de 20 à 35%, et des TVP symptomatiques de 2,6 à 6% en l'absence de prophylaxie [124]

Des facteurs favorisants ont été identifiés : déficit moteur d'un membre inférieur, tumeur intracrânienne maligne, âge supérieur à 60 ans, large volume tumoral, chimiothérapie, craniotomie de plus de 4 heures.

L'application d'une méthode mécanique (bas de contention, compression pneumatique intermittente) permet de réduire de 50% l'incidence de ces TVP [125]

Cependant, une prophylaxie par HBPM ou par héparine non fractionnée débutée à la 24^e heure postopératoire, pendant 7 à 10 jours, diminue encore le risque de TVP de 50 % [126] [127].

Le risque d'hématome intracrânien n'est pas aggravé par cette prophylaxie, et a une incidence de 3,2% en neurochirurgie majeure et de 0,07% en neurochirurgie mineure [126] [128].

En revanche, l'intérêt d'une prophylaxie débutée en préopératoire n'est pas démontré, voire délétère [129]

Ce tableau présente une synthèse des dernières recommandations dans le domaine :

	Recommandations européennes 2006	Reco US 2007 pour HIPS	Reco US 2008 pour MTE (8e ACCP)	RFE 2010
Moyen	CPI + HBPM	CPI + HBPM	HBPM	CPI
Délai	après 24h	J3-J4	J2	J2



La survenue d'un AVCh lié à un traitement anticoagulant est une complication majeure, qu'il importe de ne pas aggraver par un retard à la correction des troubles d'hémostase ou par une reprise trop précoce du traitement anticoagulant.

A défaut d'un essai comparatif difficile à réaliser dans ce type de pathologie, l'établissement d'un registre prospectif serait intéressant, Il permettrait d'avoir une base de données à partir desquelles on pourrait mieux étudier les variables prédictives du RTE et du risque hémorragique, à condition d'utiliser des paramètres d'évaluation cliniques et paracliniques pertinents et communs aux différents centres.

Ainsi la gestion de l'anticoagulation curative chez un patient ayant présenté une hémorragie cérébrale pose au réanimateur de sérieux problèmes.

Les décisions doivent être personnalisées et discutées au cas par cas en prenant en compte les risques thromboemboliques et hémorragiques chez chaque malade.



RESUME

Titre : Hémorragies cérébrales et indications impératives de l'anticoagulation curative : Gestion de l'anticoagulation, à propos d'une série de cas avec revue de la littérature.

Auteur : Ayad Anass

Mots clés : Anticoagulants. antithrombotiques. neurochirurgie. complications. embolie pulmonaire. phlébite. valve cardiaque.

- L'objectif de notre travail est de mettre l'accent à travers une série de cas et une revue de la littérature sur les différentes difficultés liées à la gestion de l'anticoagulation en cas de survenue d'un hématome cérébral.

- il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 2ans allant de janvier 2010 à Décembre 2011.

- 6 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge variait entre 50 et 68ans avec une moyenne de 51ans. L'indication de l'anticoagulation a été L'embolie pulmonaire dans 4cas, présence d'une valve cardiaque dans 1cas et phlébite dans le cas restant. La prise en charge a consisté en un arrêt des anticoagulants chez tous les patients et la mise en place d'un filtre cave chez une patiente. La reprise de l'anticoagulation a été différée d'un délai allant de 1jour à 10jours.

- on a essayé d'établir une mise au point sur la gestion efficace de l'anticoagulation chez ce type de patients. Les moyens temporaires type compression pneumatique intermittente et filtre cave permettent une fenêtre d'anticoagulation sans pour autant faire courir au patient un risque thromboembolique. Chez les patients porteurs d'une valve cardiaque, il convient de discuter la reprise de l'anticoagulation en fonction de la position de la valve et la taille de l'hématome intracrânien. Dans le reste des situations, le délai de reprise du traitement anticoagulant dépend du risque thromboembolique, du risque d'expansion de l'hématome et du risque de récurrence.

SUMMARY

Title: intracerebral hemorrhage and mandatory indications of curative anticoagulation: Management of anticoagulation, about a series of cases and review of the literature.

Author: Ayad Anass

Keywords: Anticoagulants. antithrombotic. neurosurgery. complications. pulmonary embolism.phlebitis.heart valve

The coexistence of intracranial hematoma and pathology in thrombotic risk poses the problem of the management of anticoagulation.

- The aim of our work is to focus through a series of cases and review of the literature on the various difficulties related to the management of anticoagulation in case of occurrence of a intracerebral hemorrhage .

- This is a retrospective cohort study conducted in surgical Intensive Care Unit of the military hospital Mohamed V of Rabat over a period of two years from January 2010 to December2011.

- 6 patients were included in the study. The age ranged between 50 and 68 years with an average of 51 years. The indication for anticoagulation was pulmonary embolism in 4 cases, the presence of a heart valve in 1 case and phlebitis in the remaining case. Support consisted of stopping anticoagulants in all patients and the establishment of an inferior vena cava filter in one patient. The resumption of anticoagulation was delayed for a period ranging from 1 day to 10 days.

- Through this series of patients and a review of the literature, we tried to establish a focus on the effective management of anticoagulation in these patients. Temporary means like intermittent pneumatic compression and inferior vena cava filter allow the stop of anticoagulation without the thromboembolic risk. In patients with heart valve, We should discuss the resumption of anticoagulation depending on the valve position and the size of the intracranial hematoma. In the remaining cases, the resuming time of anticoagulation depends on the risk of thromboembolism, the risk of hematoma expansion and risk of recurrence.

ملخص

العنوان: نزيف الدماغ والبيانات الإلزامية لمنع تخثر الدم العلاجية: كيفية تدبير منع تخثر الدم، عن سلسلة من الحالات ومراجعة الأدبيات
الكاتب: عياد انس
كلمات البحث: التهاب وريدي صمام القلب، انصمام رئوي، المضاعفات، جراحة الأعصاب، مضادات التخثر.

التزامن بين ورم دموي داخل الجمجمة ومرض يكون سببا في خطر الجلطة؛ يطرح مشكلة تدبير منع تخثر الدم. الهدف من عملنا هو التركيز؛ من خلال دراسة سلسلة من الحالات ومراجعة الأدبيات على الصعوبات المختلفة المتعلقة بإدارة منع تخثر الدم في حالة حدوث نزيف دماغي.

هذه دراسة استرجاعية أجريت في وحدة العناية المركزة الجراحية في المستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط على مدى فترة سنتين من يناير 2010 إلى ديسمبر 2011.

، وقد أدرج في الدراسة المرضى الذين تعرضوا خلال إقامتهم في وحدة العناية المركزة لنزيف دماغي متزامن مع ضرورة تلقيهم لعلاج منع تخثر الدم.

أدرج في الدراسة: حالة 6 مرضى تراوحت . 4 منهم يعانون من الانسداد الرئوي؛ وحالة وحيدة لصمام القلب وتألفت دعم وقف مضادات . التهاب وريدي وفي حالة المتبقية . أعمارهم بين 50 و 68 سنة بمتوسط 51 سنة التخثر في تم تم وقف علاج تخثر الدم لكل المرضى؛ وتتركيب مصفاة الوريد الأكبر لمريض واحد. كما تم تأخير استئناف علاج منع تخثر الدم لمدة تتراوح من 1 يوم إلى 10 أيام.

من خلال هذه السلسلة من المرضى ومراجعة الأدبيات، حاولنا التركيز على الإدارة الفعالة لمنع تخثر الدم لدى هؤلاء المرضى بتوظيف الامكانيات المؤقتة؛ كالضغط الهوائي المتناوب؛ ومصفاة الوريد الأكبر الشيء في حالة المرضى . الذي يمكن من توقيف علاج منع التخثر الدموي دون التعرض لخطر الانصمام الختاري . الحاملين لصمام القلب، ينبغي مناقشة توقيت استئناف علاج منع تخثر الدم اعتمادا على موقع الصمام وحجم النزيف الدماغي . في الحالات المتبقية، فإن توقيت استئناف علاج منع التخثر يتوقف على ثلاث مخاطر .: الانصمام الختاري وارتفاع النزيف أو وخطر تكراره.



Bibliographie

- [1] **J.F schved** Physiologie de l'hémostase , faculté de médecine de montpellier Nimes , Janvier 2007
- [2] **Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités ,**
Encyclopédie médico chirurgicale , 13-022-D-10
- [3] **Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL.**
Heparin, lowmolecular- weight heparins and heparin pentasaccharide:
basic and clinical differentiation.
Hematol Oncol Clin North Am 2003;**17**
- [4] **Simonnet V, Cambus JP, Léger P et Boneu B.** Antivitamines K :
utilisation pratique. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et
Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés),
Hématologie, 13-022-D-50, 2003, 10 p.
- [5] **B. Boneu et JM Fauvel**
PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES
ANTITHROMBOTIQUES 2001
- [6] **Afssaps. Antivitamines K :** fiche de transparence et texte utilisé pour
la rédaction des AMM, 22 janvier 2001.<http://afssaps.sante.fr/>
- [7] **Siebenhofer A, Rakowak I, Klespies C, et al.**
Self management of oral anticoagulation reduces major outcomes in
the elderly.
A randomized controlled trial.
Thromb Haemost 2008;100:1089-98.

- [8] **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al.** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276—315.
- [9] Afssaps. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine, recommandations de bonnes pratiques. Afssaps; 2010
- [10] Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ*. 1992;305(6853):567-74.
- [11] **Cade JF.** High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*.1982;10:448-50.
- [12] **Kapoor, M. C., Kupfer, Y., and Tessler, S.** Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Crit Care Med* 1999 ; 27 (suppl): A165
- [13] **Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, Trebilcock R, O'Brien SE, Carroll JJ.**
Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis.
N Engl J Med.1973;288:545-51.

- [14] **Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR.**
Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin.
Scott Med J.1981; 26:115-17.
- [15] **Gardlund B.** Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group.
Lancet.1996;347:1357-6.
- [16] **Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, Jackson S, Turpie AG, MacKinnon B, Hirsh J, Gent M;** Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators.
Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. JAMA.2006; 296: 935-42.
- [17] **Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW.** Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. N Engl J Med.1992;327:1485-9.
- [18] Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454S—545S
- [19] Afssaps. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine, recommandations de bonnes pratiques. 2010

- [20] **Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F.** Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.*2003;349(18):1695-702.
- [21] **Michel Bertrand, M.D., Graham Turpie, M.D., James Chesebro, M.D., Werner Klein, M.D., Stewart Hillis, M.D**
Les héparines à bas poids moléculaire dans le traitement des syndromes coronariens aigus *Présenté initialement par.* Symposium satellite du 20e Congrès de la Société européenne de cardiologie Vienne, Autriche, du 22 au 26 août 1998
- [22] *M.C. Alessi et P. Ambrosi* Accidents des anticoagulants *Avril 2005*
- [23] **J Fanikos, RPh, MBA, N Grasso-Correnti, BSN, R Shah, BS, N Kucher, MD, and Samuel Z. Goldhaber, MD.** Major bleeding complication in a Specialized Anticoagulation Service. *American journal of cardiology,* 2005; 96: 595-598.
- [24] **Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E.** Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves.
N Eng J Med 1995; 333: 11-17.

- [25] **Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Mannottic C, D'Angelo A et al.** Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy; *Lancet* 1996; 348: 423-438.
- [26] **H. Chtata, A. Alahyane, M. Yaka, M. Oukabli, M. Taberkant, A. Elkirrat.**
Hématome spontané du mésosigmoïde : une complication exceptionnelle des anticoagulants oraux au long cours.
Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009)33, 92-96.
- [27] **Trompetas V, Yettimis E, Varsamidakis N, Courcoutsakis N, Kalokairinos E.**
Endoscopic diagnosis and conservative management of an intramural sigmoid haematoma complicating anticoagulant therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 313-5.
- [28] **Abbas MA, Collins JM, Olden KW, Kelly KA.** Spontaneous intramural smallbowel hematoma: clinical presentation and long-term outcome. *Arch Surg* 2002; 137: 306-10.
- [29] **JM Zini.** Antagonistes de la vitamine k. *Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 4-0210, 1998, 4p.

- [30] **Linkins LA, Choi PT, Douketis JD.** Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 893-900.
- [31] **Sjalander A, Engstrom G, Berntorp E, et al.** Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med* 2003 ; 254 : 434-8.
- [32] **Gere J, Minier D, Osseby GV, et al.** Epidémiologie des accidents hémorragiques cérébraux. *J Neuroradiol* 2003 ; 30 : 291-7.
- [33] **Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P.** Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1322-8.
- [34] **Hart RG, Boop BS, Anderson DC.**
Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. 1995 ; 26 : 1471-7
- [35] **Giroud M, Gras P, Chadan N, et al.**
Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 595-8.

- [36] **Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al.**
Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality.
Stroke 1993 ; 24 : 987-93.
- [37] **Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al.**
The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage.
Arch Intern Med 2004 ; 164 : 880-4
- [38] **Mina AA, Bair HA, Howells GA, et al.**
Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient.
J Trauma 2003 ; 54 : 842-7.
- [39] **Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al.**
Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin.
Thromb Haemost 2003 ; 89 : 278-83.
- [40] **John M. Seelig, M.D., Donald P. Becker, M.D., J. Douglas Miller, M.D., Ph.D., F.R.C.S., F.A.C.S., Richard P. Greenberg, M.D., Ph.D., John D. Ward, M.D., and Sung C. Choi, Ph.D.**
Traumatic Acute Subdural Hematoma — Major Mortality Reduction in Comatose Patients Treated within Four Hours
N Engl J Med 1981; 304:1511-1518 June 18, 1981

- [41] **Brott, T., Broderick, J., Kothari, R., Barsan, W., Tomsick, T., Sauerbeck, L., et al.**, 1997. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28, 1–5.
- [42] **J P Broderick, T G Brott, J E Duldner, T Tomsick and G Huster** Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality *Stroke*. 1993;24:987-993
- [43] **Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P** (2008) Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 39(11):2993–2996
- [44] **Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta JC, Ashwood TJ, Hardemark HG, Svensson HH, Rodichok L, Wasiewski WW, Ahlberg G; CHANT Trial Investigators.** Safety and tolerability of NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke*. 2007; 38: 2262–2269.
- [45] **Berwaerts J, Robb OJ, Dykhuizen RS. et al.** Course, management and outcome of oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *Scott Med J*. 2000;45:105–109

- [46] **Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A. et al.**
Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy (a Swedish multicenter study) *Stroke*. 2001;32:2567–2574. doi: 10.1161/hs1101.098523
- [47] **Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M. et al.**
Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy. *Stroke*. 2006;37:1465–1470. doi: 10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6
- [48] **Rabinstein AA, Wijdicks EM:**
Determinants of outcome in anticoagulation-associated cerebral hematoma requiring emergency evacuation. *Arch Neurology* 2007, 64:203-206.
- [49] **Lee SB, Manno EM, Layton KF, et al:** Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*
- [50] **Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG.** Emergency reversal of anticoagulation after intracranial hemorrhage. *Stroke*. 1992;23:972–977. doi: 10.1161/01.STR.23.7.972.
- [51] **Ostermann H, Haertel S, Knaub S, et al.** Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2007;98:790–7.

- [52] **P Poullin et P Lefevre.** Médicaments dérivés du plasma. *Encycl Méd Chir*, Anesthésie réanimation, 36-730-A-20, 13 p.
- [53] **Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al.**
Efficacy and safety of complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113:371–378.
- [54] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians.
Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).
Department of Medicine, Boston University Medical Center, 88 East Newton Street, Boston, MA 02118, USA. jack.ansell@bmc.org
- [55] **David Keeling , Trevor Baglin , Campbell Tait , Henry Watson , David Perry , Caroline Baglin , Steve Kirchen and Michael Makris .**
Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition .
British Committee for Standards in Haematology
2011 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology
- [56] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
Antivitamines k.
www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK. 03 juillet 2008.

- [57] **H. Gouezec, P. Jego, Pierre Bétrémieux C, Stanislas Nimubona d, Isabelle Grulois.** Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. Transfusion clinique et biologique. Vol 12; 2005; 169-
- [58] **A Godier, G Pernod, P Sié.** Gestion péri opératoire des avk: recommandations
2008. MAPAR 2009, 331-339.
- [59] **Cartmill M, Dolan G, Byrne PO.** Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000; 14: 458-61.
- [60] **Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT.** Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage. Neurosurgery 1999; 45:1113-8.
- [61] **Yasaka M, Oomura M, Ikeno K, Naritomi H, Minematsu K.** Effet of prothrombin complex concentrate on INR and blood coagulation system in emergency patients treated with warfarin overdose. Ann Hematol 2003; 82: 121-3
- [62] **Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG.** Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin k): a meta-analysis. Arch Intern Med 2006; 166: 391-7.

- [63] **Amy D. Shapiro, Gerald S. Gilchrist, W. Keith Hoots, Herbert A. Cooper Dennis A. Gastineau**
Prospective, Randomised Trial of Two Doses of rFVIIa (NovoSeven) in Haemophilia Patients with Inhibitors Undergoing Surgery *Thromb Haemost* 1998; 80: 773–8
- [64] **Hoots WK, Ebbesen LS, Konkle BA, Auerswald GK, Roberts HR, Weatherall J, Ferran JM, Ljung RC**
Secondary prophylaxis with recombinant activated factor VII improves health-related quality of life of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008 May;14(3):466-75.
- [65] **RAYNAUD L 1,2, DABAN JL 2, LIBERT N 2, BORNE M**
FACTEUR VII ACTIVE RECOMBINANT (NOVOSEVEN ®)
,Indications actuelles Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Bégin, St Mandé / Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Val de Grâce, Paris (75) CARUM du 04 avril 2008
- [66] Stephan A. Mayer, M.D., Nikolai C. Brun, M.D., Ph.D., Kamilla Begtrup, M.Sc., Joseph Broderick, M.D., Stephen Davis, M.D., Michael N. Diringer, M.D., Brett E. Skolnick, Ph.D., and Thorsten Steiner, M.D.
Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage .
N Engl J Med 2005; 352:777-785 February 24, 2005 DOI: 10.1056/NEJMoa042991

- [67] Brice, AFAR 2004 - Alfirevic, Obstet Gynecol 2007
- [68] **INGERSLEV j , VANEK t ,CULIC s**
 Use of recombinant FVIIa for emergency reversal of anticoagulation
 Center for hemophilia and thrombosis , University hospital skejby ,
 denmark
 J postgrad Med 2007
- [69] **Wolzt M, Levi M, Sarich TC, Boström SL, Eriksson UG, Eriksson-Lepkowska M, Svensson M, Weitz JI, Elg M, Wåhlander K.** Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2004 Jun;91(6):1090-6.
- [70] Bijsterveld NR, Vink R, van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, Büller HR, Levi M.
 Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol.* 2004 Mar;124(5):653-8.
- [71] **Lin J., Haniga W.C, Tarantino M, Wang J.**
 The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system : preliminary finding.
J Neuro Surg 2003 ; 98 : 737-40.

- [72] **Erhardtsen E, Nony P, De Chavanne M et al.**
The effect of recombinant factor VIIa (Novoseven) in healthy volunteers receiving a acenocoumarol to an international normalized ratio above 2.0.
Blood coagul fibrinolysis 1998 ; 9 : 741-8.
- [73] **Steiner T, Rosand J, Diring M.**
Intercerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy.
Current practices and unresolved questions.
Stroke 2006 ; 37 : 356-62.
- [74] **Mayer S, Brun N, Brodrerick J, Davis S, Diring M, Skolnick B, Steiner T.**
For the Europe, Australia, novoseven intracerebral hemorrhage trial investigations. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage.
N England J Med 2005 ; 352 : 777-85.
- [75] **Maureen A, Pharm S.D, Dayer W.E, Manadging N.M.**
Complications of anticoagulant therapy.
Journal of pharmacy practice 2004 ; 17 : 5-25.
- [76] **S. CONTI, D. LA TORRE, G. GAMBELUNGHE, E. CIORBA, A. IORIO**
CASE REPORT : Successful treatment with rFVIIa of spontaneous intracerebral hemorrhage in a patient with mechanical prosthetic heart valves Clin. Lab. Haem. 2005, 27, 283–285

- [77] **FRED RINCON, MD , ANDRES FERNANDEZ, MD & STEPHAN A. MAYER, MD**
Recombinant activated factor VII for neurological and neurosurgical bleeding emergencies Neurological Intensive Care Unit, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York, NY, USA December 2007
- [78] **L. Velly*, N. Bruder, L. Pellegrini**
HÉMATOMES INTRACRÂNIENS NON TRAUMATIQUES
Le Congrès Médecins. Conférence d'actualisation © 2012 Sfar. Tous droits réservés.
- [79] **MARIA I. AGUILAR, MD; ROBERT G. HART, MD; CARLOS S. KASE, MD; WILLIAM D. FREEMAN, MD; MAJ BARBARA J. HOEBEN, PHARM D, USAF; ROSA C. GARCÍA, RPH; JACK E. ANSELL, MD; STEPHAN A. MAYER, MD; BO NORRVING, MD, PHD, FESC; JONATHAN ROSAND, MD, MSC; THORSTEN STEINER, MD; EELCO F. M. WIJDIKS, MD; TAKENORI YAMAGUCHI, MD; AND MASAHIRO YASAKA, MD**
Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion
Mayo Clin Proc. 2007;82(1):82-92

- [80] **Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM;**
Warfarin Reversal Consensus Group (2004) Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 181(9):492–497
- [81] **Baglin TP, Keeling DM, Watson HG;**
British Committee for Standards in Haematology (2006) Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition—2005 update. *Br J Haematol* 132(3):277–285
- [82] **Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, Juvela S, Marchel A, Chapot R, Cognard C, Unterberg A, Hacke W**
Recommendations for the management of intracranial haemorrhage—part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee.
(2006) *Cerebrovasc Dis* 22(4):294–316 83

- [83] **Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M;**
American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group (2007)
Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group.
Stroke 38(6):2001–2023
- [84] **Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G;**
American College of Chest Physicians (2008) Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice
Guidelines (8th Edition). Chest 133(6 Suppl):160S–198S
- [85] **Vigue B, Ract C, Tremey B**
Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage
Intensive Care Med, 2007;33:721–5.

- [86] **Creutzfeldt C., Weinstein J., Longstreth W., Becker K., McPharlin T., Tirschwell D.** (2009) Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18: 221–228
- [87] **Motter D.**
Prise en charge des accidents hémorragiques liés aux antithrombotiques dans un contexte d'urgence.
Urgences hématologiques. 2003 : 13-26.
- [88] **Siriex D, Olivier P.**
Gestion d'évènements hémorragiques chez les patients recevant un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire. Conférences d'actualisation, éditions scientifiques et médicales. Elseviers SAS et société française d'anesthésie-réanimation. 2002 : 715-29.
- [89] **Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al**
A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409–15.
- [90] **Becker DM, Philbrick JT, Selby JB**
Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992;152:1985–94.

- [91] **Girard P, Tardy B, Decousus H.**
Inferior vena cava interruption: how and when?
Annu Rev Med 2000;51:1–15.
- [92] **Levine M, Raskob G, Beyth R**
Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment:
the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic
Therapy. Chest 2004; 310S.
- [93] **L. Pellegrini , P.-Y. Cordier, G. Lerussi, L. Velly, N. Bruder**
Embolie pulmonaire et hémorragie intracrânienne : existe-t-il encore
des indications de filtre cave ?
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) 731–
733
- [94] **Alvaro Cervera , Sergio Amaro •, Angel Chamorro**
Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage
J Neurol (2012) 259:212–224
- [95] **Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Hoffman LV, Thornton K,
Bass EB.**
Management of venous thromboembolism: a systematic review for a
practice guideline.
Ann Intern Med 2007;146:211–22.

- [96] **Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P**
Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC).
Eur Heart J 2008;29:2276–315.
- [97] **Tardy B, Mismetti P, Page Y, Decousus H, Da Costa A, Zeni F et al.**
Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis: clinical study of 30 consecutive cases.
EurRespir J 1996;9:2012–6.
- [98] **P. Amarenco**
(Centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, Paris)
Compression pneumatique intermittente des membres inférieurs en prévention des thromboses veineuses profondes dans les AVC.
Correspondances en neurologie vasculaire - Vol. IV - n° 2 - octobre-decembre 2004/Vol. V - n° 1 - janvier-mars 2005
- [99] **Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Guyatt G.**
Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors.
Crit Care Med. 2005 Jul;33(7):1565-71.

- [100] **J.L. Diehl A. Mercat**
Prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients de réanimation
Société de Réanimation de Langue Française Réanimation 2001 ; 10 : 456-461
- [101] **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG.**
Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
- [102] **Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, Etienne E, De Tinteniac A, Renault A, Rouhart F, Besson G, Garcia JF, Mottier D, Oger E; VICTORIAh (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute hemorrhage) Investigators.**
Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage Neurology. 2005 Sep 27;65(6):865-9.
- [103] **Crawley F, Bevan D, Wren D.** Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 69 : 396-8.

- [104] **Steiner T, Rosand J, Diringer M.**
Intercerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy.
Current practices and unresolved questions.
Stroke 2006 ; 37 : 356-62.
- [105] **Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA.**
Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke
after intracranial hemorrhage.
Neurology 2001 ; 56 : 773-771.
- [106] **Goldstein J.N, Thomas S.H, Fratantoni V.**
Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of
coagulopathy in warfarin related intracerebral hemorrhage.
Stroke 2006 ; 37 : 151-5.
- [107] **Stollberger C, Finsterer J.**
Antithrombotic therapy after cerebral hemorrhage
Letters to the editor, neurological department Krankenhaus Rudolfstiftung,
Wien, Austria.
- [108] **Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E.**
Thromboembolic and bleeding complications in patients with
mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994;89:635-41.

- [109] **J A Ch RAMORASATA , R M MIANDRISOA , W RATOVONDRAINNY , O KOTONANAHARY, N E RAVELOSON, N RABEARIVONY**
Acute subdural haematoma following overdose of vitamin K antagonist: a case report
Rev. anesth.-réanim. med. urgence 2011; 3(2): 21-24
- [110] **Soojin Park, MD, and Carlos S. Kase, MD**
Re-Anticoagulation after Warfarin-Related Intracerebral Hemorrhage in Patients with Mechanical Heart Valves: The Clinical Dilemma
Department of Neurology, Boston University Medical Center, Boston, MA. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke 5:221-224 © 2005*
- [111] **Bertram M, Bonsanto M, Hacke W, Schwab S**
Managing the therapeutic dilemma: patients with spontaneous intracerebral hemorrhage and urgent need for anticoagulation.
J Neuro Mars 2000
- [112] **Kawamata T., Takeshita M., Kubo O., Izawa M., Kagawa M., Takakura K**
Management of intracranial hemorrhage associated with anticoagulant therapy.
Surg Neurol . 2005. 44 : 438-443

- [113] **Oswald A.M., Djian M.C., Sermet A., Roux F.X**
Utilisation des HBPM ou HNF en neurochirurgie : risque hémorragique.
XX^{es} Journées de neuro-anesthésie réanimation de langue française, Paris. 1998
- [114] **Phan TG, Koh M, Wijdicks EF**
Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk.
Arch Neurol 2000;57:1710-3
- [115] **Wijdicks E.F.M., Schievink W.I., Brown R.D., Mullany C.J**
The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves
Neurosurgery 1998 42 : 769-773.
- [116] **Sabine Roche, Helena Santos**
Prothèse valvulaire mécanique et complications intracrâniennes des anticoagulants
Médecine thérapeutique. Volume 5, Numéro 4, 315-9, Avril 1999, Cas clinique
- [117] **Meurin P., Collet J.P., Montalescot G.**
Intérêt potentiel des héparines de bas poids moléculaire chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique.
Sang Thromb Vaiss , 1998. 10 : 480-487

- [118] **A. Vidal-Jordana, I. Barroeta-Espar, M.P. Sáinz Pelayo, J. Mateo, R. Delgado-Mederos , J. Martí-Fàbregas,**
Intracerebral haemorrhage in anticoagulated patients: What do we do afterwards?
Neurología. 2012;27:136—42.
- [119] **Hacke W.**
The dilemma of reinstating anticoagulation for patients with cardio-embolic sources and intracranial hemorrhage.
Arch Neurol 2000;57: 1682-4.
- [120] **Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, Sandercock P, Bamford J, Burn J, Warlow C.**
Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Cerebrovasc Dis.* 1995;5:26–34.
- [121] **Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A.**
Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? Stroke 2003 ; 34 : 2999-3005.
- [122] **Clive Kearon, M.D., Ph.D., and Jack Hirsh, M.D.**
Management of Anticoagulation before and after Elective Surgery
N Engl J Med 1997; 336:1506-1511May 22, 1997DOI:
10.1056/NEJM199705223362107

- [123] **Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al.**
Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries.
Arch Surg 2002 ; 137 : 696-701.
- [124] **Walsh DC, Kakkar AK.**
Thromboembolism in brain tumors
Curr Opin Pulm Med 2001 ; 7 : 326-31
- [125] **Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al.**
Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults.
Arch Intern Med 2001 ; 161 : 1268-79.
- [126] **Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al.**
Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery.
N Engl J Med 1998 ; 339 : 80-5.
- [127] **Iorio A, Agnelli G.**
Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis.
Arch Intern Med 2000 ; 160 : 2327-32.

- [128] **Gerlach R, Scheuer T, Beck J, et al.**
Risk of postoperative hemorrhage after intracranial surgery after early nadroparin administration: results of a prospective study.
Neurosurgery 2003 ; 53 : 1028-34.
- [129] **Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, et al.**
Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors.
Neurosurgery 1998 ; 43 : 1074-81.

Serment d'Hippocrate

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

- Je traiterai mes 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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 31

**HEMORRAGIES CEREBRALES ET INDICATIONS
IMPERATIVES DE L'ANTICOAGULATION CURATIVE:
GESTION DE L'ANTICOAGULATION
A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS
AVEC REVUE DE LA LITTERATURE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Anass AYAD

Né le 22 Janvier 1988 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Anticoagulants – Neurochirurgie – Valve cardiaque – Embolie pulmonaire –
Phlébite.

JURY

Mr. H. BALKHI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. N. DRISSI KAMILI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. M. GAZZAZ

Professeur de Neurochirurgie

Mr. K. ABOULEALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT & RAPPORTEUR

JUGES