



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2014

THESE N° 43

Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines k aux urgences

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/06/2014

PAR

Mr. **Rachid OUKASSOU**

Né le 19 Juillet 1987 à Tagzirt – Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Antivitamine K – Hémorragie – Facteurs de risque – Prise en charge

JURY

Mme. L. ESSAADOUNI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. H. NEJMI

Professeur Agrégé d'anesthésie – Réanimation

RAPPORTEUR

Mme. S. ELKARIMI

Professeur Agrégé de Cardiologie



JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

" رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ "

صدق الله العظيم



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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.



*LISTE DES
PROFESSEURS*

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie-pathologique	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- reanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- reanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- reanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal (Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- reanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUISS Youssef (Militaire)	Anesthésie- reanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – virology

EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie - réanimation	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie

BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – reanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anésthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- Clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virology
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – reanimation

DEDICACES

Je dédie cette thèse ...



A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure sante, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants

A mes chers Frères et ma chère sœur

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent a jamais.

Merci pour votre présence << éternelle >> a mes cotés

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

À ma grand-mère maternelle

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me porte depuis mon enfance et J'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

A la mémoire de mes grands parents paternels et mon grand père maternel

Puisse Dieu tout puissant, assure le repos de vos âmes par sa sainte miséricorde

A tous mes oncles paternels et maternels et leurs familles

Avec tout mon estime, affection et respect, je vous souhaite sante, bonheur et prospérité A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mes chers amis

Vous partagerez toujours une partie de ma vie et de mon cœur.

Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez

A tout le personnel du service des urgences, Réanimation du CHU Mohamed VI de Marrakech, Pour leur sourire matinal, leur amitié, et leur précieuse collaboration

A l'ensemble de mes professeurs

Nous voudrions vous exprimer notre profonde reconnaissance et gratitude.

A l'ensemble des patients *quels qu'ils soient et particulièrement à ceux qui sont partis en me laissant des leçons de vie.*



REMERCIEMENT

***A Mr le Professeur Hicham NEJMI mon rapporteur de thèse, Professeur d'anesthésie
Réanimation CHU Mohammed VI de Marrakech***

*Vous m'avez éblouie par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, je
Vous remercie pour avoir consacré a ce travail une partie de votre temps précieux, de
m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance.*

***A notre maitre et présidente de thèse Mme le Professeur L. SAADOUNI chef du
Service de Médecine interne et Maladies de système au CHU Mohammed VI de
Marrakech***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre
jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqué2 mais encore plus votre
gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, Mme le Professeur, Notre grand respect.*

***A notre maitre et juge le Professeur S. ELKARIMI, Professeur en
Cardiologie au CHU Mohammed VI de Marrakech***

*Nous vous remercions pour votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien
d'égal que votre compétence. Vous nous faite l'honneur de juger ce modeste travail.*

Soyer assure de notre grand respect.

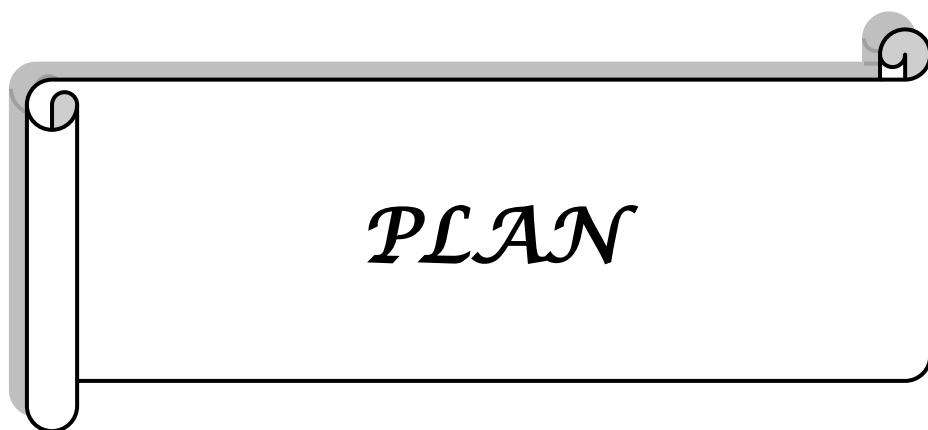


ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATION

AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ACCP	: The American College of Chest Physician
ACFA	: Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
ADO	: Ani diabétique oral
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT	: accident ischémique transitoire
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARAI	: antagoniste du récepteur de l'angiotensine II
AVK	: anti vitamine k
AVC	: accident vasculaire cérébral
CAC	: clinique d'anticoagulant
CCP	: concentrés de complexe prothrombinique
CIVD	: coagulation intra vasculaire disséminée
HAS	: Haute Autorité de Santé
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HNF	: héparine non fractionnée
HTA	: hypertension artérielle
IDM	: infarctus de myocarde
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
INR	: International Normalized Ratio
MTEV	: maladie thromboembolique veineuse
PAS	: pression artérielle systolique
PAM	: pression artérielle moyenne
PFC	: plasma frais congelé
PVM	: prothèse valvulaire mitrale
RVM	: remplacement valvulaire mitral
SAMU	: Service d'Aide Medecine Urgence
SAUV	: service d'accueil des urgences vitales
TCA	: temps de céphaline activée
TP	: Taux de Prothrombine

TVP : thrombose veineuse profonde



PLAN

INTRODUCTION	1
POUR MIEUX COMPRENDRE :	3
I. Physiologie de la coagulation [1] :	4
II. Généralités sur les antivitamines K (AVK) :	6
1. Historique :	6
2. Indications thérapeutiques :	7
3. Propriétés pharmacologiques :	8
3.1 Pharmacodynamie:	8
3.2 Pharmacocinétique	11
4. Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK :	11
4.1 Facteurs métaboliques:	11
4.2 Facteurs génétiques:	12
4.3 Interactions médicamenteuses	12
5. Autres Effets indésirables du traitement par AVK :	13
6. Surveillance biologique du traitement par AVK :	14
6.1 Principe	14
6.2 Paramètres mesurés : TQ, TP, INR :	14
6.3 Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible :	15
6.4 Rythme :	16
MATÉRIEL ET MÉTHODES	17
RÉSULTATS	20
I. Caractéristiques des patients:	21
II. Caractéristiques de l'événement:	28
DISCUSSION	33
I.Epidémiologie :	34
II. Les Manifestations Hémorragiques :	36
III. Classification (Saignement Majeur/Mineur) :	38
VI. Facteurs De Risque Prédicatifs De Saignement Sous AVK	40
1. Score de Beyth et Landefeld	40
2. Intensité de l'anticoagulation (surdosage)	42
3.L'âge :	43

4. Comorbidités :	43
5. Début de traitement :	44
6. Interactions médicamenteuses :	44
7. Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique :	46
8. Le risque hémorragique et variation de l'INR :	47
9. Indication :	48
10. Autres facteurs de risque :	48
V. Prise En Charge Thérapeutique : Enfin Des Recommandations !	49
1. Produits hémostatiques:	49
1.1 Plasma frais congelé :	49
a. Produit [91] :	49
b. Indications :	49
1.2 Concentrés de complexe prothrombinique :	50
a. Composition :	50
b. Applications cliniques [94]:	50
1.3 Vitamine K [96]:	51
a. Propriétés pharmacologiques:	51
b. Applications cliniques:	51
2. Prise en charge thérapeutique: recommandations de l'HAS :	54
2.1 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique :	55
2.2 Conduite à tenir en cas d'hémorragie spontanée ou traumatique :	56
a. Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave	57
b. Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave:	57
2.3 Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme :	59
2.4 Réintroduction des AVK après une hémorragie grave :	59
a. Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne	59
b. Dans les autres cas d'hémorragies graves	60
VI. Prévention des complications hémorragiques sous AVK :	62
1. Respecter les indications des AVK :	62
2. Respecter les contre-indications [46] :	64
2.1 Contre-indications absolues :	64

2. Contre-indications relatives :	64
3. Conduite pratique du traitement	64
4. Situations particulières :	65
4.1 Gestion péri opératoire des AVK [96]:	65
a. Risque hémorragique/risque thrombotique :	65
b. Relais péri-opératoire [96] :	67
c. Synthèse par pathologie pour une chirurgie programmée à risque hémorragique :	69
d. Prise en charge péri-opératoire pour procédure non programmée	70
4.2 AVK et grossesse [106] :	72
a. Effets indésirables :	72
b. Gestion du traitement anticoagulant en obstétrique:	73
5. Autres moyens de prévention :	75
VII. Y a-t-il Des Nouveautés Dans le traitement Anticoagulant ?:	77
1. Nouveaux anticoagulants oraux :	77
1.1 Présentation	77
1.2 Efficacité, indications et avantages potentiels	78
1.3 Risque hémorragique et inconvénients d'emploi :	79
CONCLUSION	82
RÉSUMÉ	84
BIBLIOGRAPHIE	88



INTRODUCTION

Les antivitamines K (AVK) sont des anti-thrombotiques oraux, disponibles depuis plus de 50 ans. Ils sont utilisés pour la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et veineuse.

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

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

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

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



***POUR MIEUX
COMPRENDRE***

I. Physiologie de la coagulation [1] :

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

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

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

La coagulation est faite d'une série de réactions enzymatiques, qui font intervenir les plaquettes et les facteurs plasmatiques de coagulation (**Tableau1**). Ces réactions sont caractérisées par la transformation de proenzymes en enzymes, par protéolyse limitée. Elles ont pour particularité de comporter des interactions moléculaires, protéine-protéine et protéine-surface membranaire, qui ont pour conséquence d'amplifier le processus d'activation et de le localiser au niveau de la brèche vasculaire (schéma 1) [2, 3].

Les réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation de fibrine sont modulées par des inhibiteurs physiologiques. L'équilibre qui existe entre les forces tend à faire coaguler le

sang et les mécanismes qui limitent la coagulation aux seules plaies vasculaires, est fondamental, car il détermine le maintien de la fluidité du sang dans le système vasculaire [1].

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

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

Tableau 1: Les facteurs de la coagulation [1]

nomenclature	synonymes	Lieu de synthèse	Concentration plasmatique $\mu\text{g/ml}$	Demi-vie	fonction
I	Fibrinogène	Hépatocyte Mégacaryocyte	2000-4000	3-4 jours	Substrat
II	Prothrombine	Hépatocyte	100-150	3-5 jours	Zymogène
V	Proaccélérine	Hépatocyte et /ou cellule endothéliale	5-10	12-36 heures	Cofacteur
VII	Proconvertine	Hépatocyte	0,35-0,60	4-6 heures	Zymogène
VII.c	Facteur antihémophilique A	?	?	10-16 heures	Cofacteur
IX	Facteur antihémophilique B	Hépatocyte	3-5	24 heures	Zymogène
X	Facteur de Stuart	Hépatocyte	7-17	36-48 heures	Zymogène
XI	Plasma thromboplastin antécédent (PAT)	?	3-6	2-3 jours	Zymogène
XII	Facteur Hageman	?	30-40	2 jours	Zymogène
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte Mégacaryocyte	20-30	7 jours	Zymogène
Prékalikréine	Facteur Fletcher	?	25-40	?	Zymogène
Kininogène de haut poids moléculaire	Facteur Fitzgerald	?	70-90	?	Cofacteur

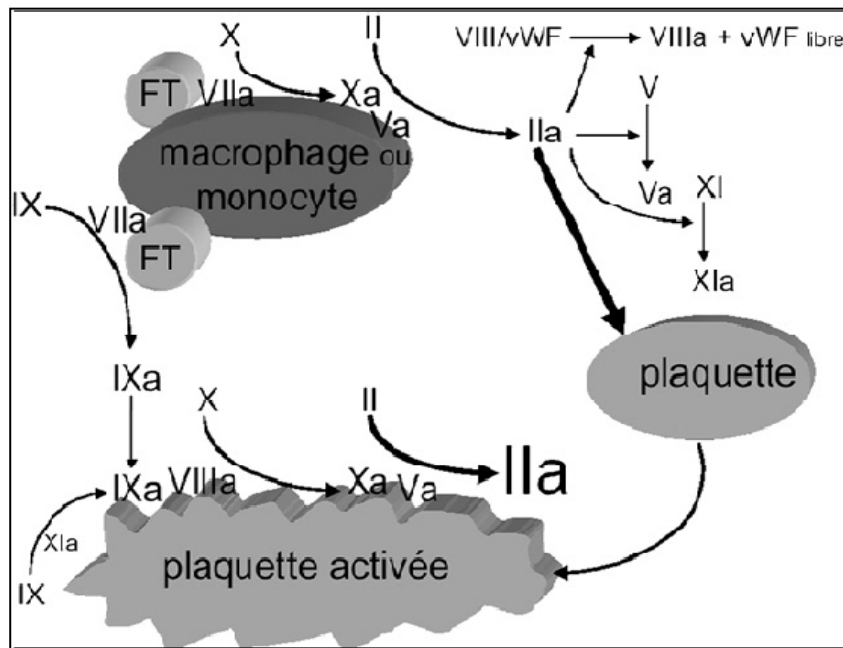


Schéma 1: Schéma de la coagulation [4]

II. Généralités sur les antivitamines K (AVK) :

1. Historique :

Les médicaments antivitamine K ont été découverts par hasard dans les années 1920 aux Etats-Unis, suite à la survenue d'hémorragies spontanées décimant des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (*Melilotus alba*) avarié (5). Le responsable fut identifié en avril 1940 par Campbell et Link (6) : la 4-hydroxycoumarine, baptisée dicoumarol et administrée pour la première fois chez l'humain en 1941 (7). La warfarine, premier AVK de synthèse, vit le jour en 1948 lors de la mise au point d'un raticide provoquant des hémorragies intestinales aiguës fatales chez ces animaux (8). D'une efficacité supérieure au dicoumarol, administrée avec succès chez l'homme à partir de 1955 (9), il faudra pourtant attendre les travaux de l'équipe de Stenflo sur le rôle de la vitamine K dans les mécanismes de coagulation (10), en 1974, pour que son mécanisme d'action soit élucidé. Aujourd'hui, il existe une dizaine de molécules regroupées au sein de deux familles (**tableau 2**). La molécule de référence reste la warfarine, à laquelle sont consacrées la plupart des études disponibles sur les AVK.

Tableau 2. Principaux médicaments AVK disponibles.

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

2. Indications thérapeutiques :

L'anticoagulation orale par AVK constitue le traitement de référence des pathologies thrombotiques. Elle prévient la formation ou l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Selon l'AFSSAPS, les indications validées par des études cliniques ou un consensus professionnel sont les suivantes (11) :

- Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certaines fibrillations auriculaires, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Maladie thromboembolique veineuse : traitement curatif (en relais de l'héparine) et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, prévention (chirurgie de hanche).
- Infarctus du myocarde :
 - o prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) en relais de l'héparine ;
 - o prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde, en cas d'intolérance à l'aspirine.

- Prévention des thromboses veineuses sur cathéter (à faible dose).

Dans la plupart de ces indications, les AVK sont prescrits pour un traitement au long cours (plus d'un an). Les traitements de courte durée (3 à 6 mois) concernent essentiellement la prévention et le traitement des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire.

3. Propriétés pharmacologiques :

3.1. Pharmacodynamie:

Les AVK ont une action anticoagulante indirecte via l'inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (13).

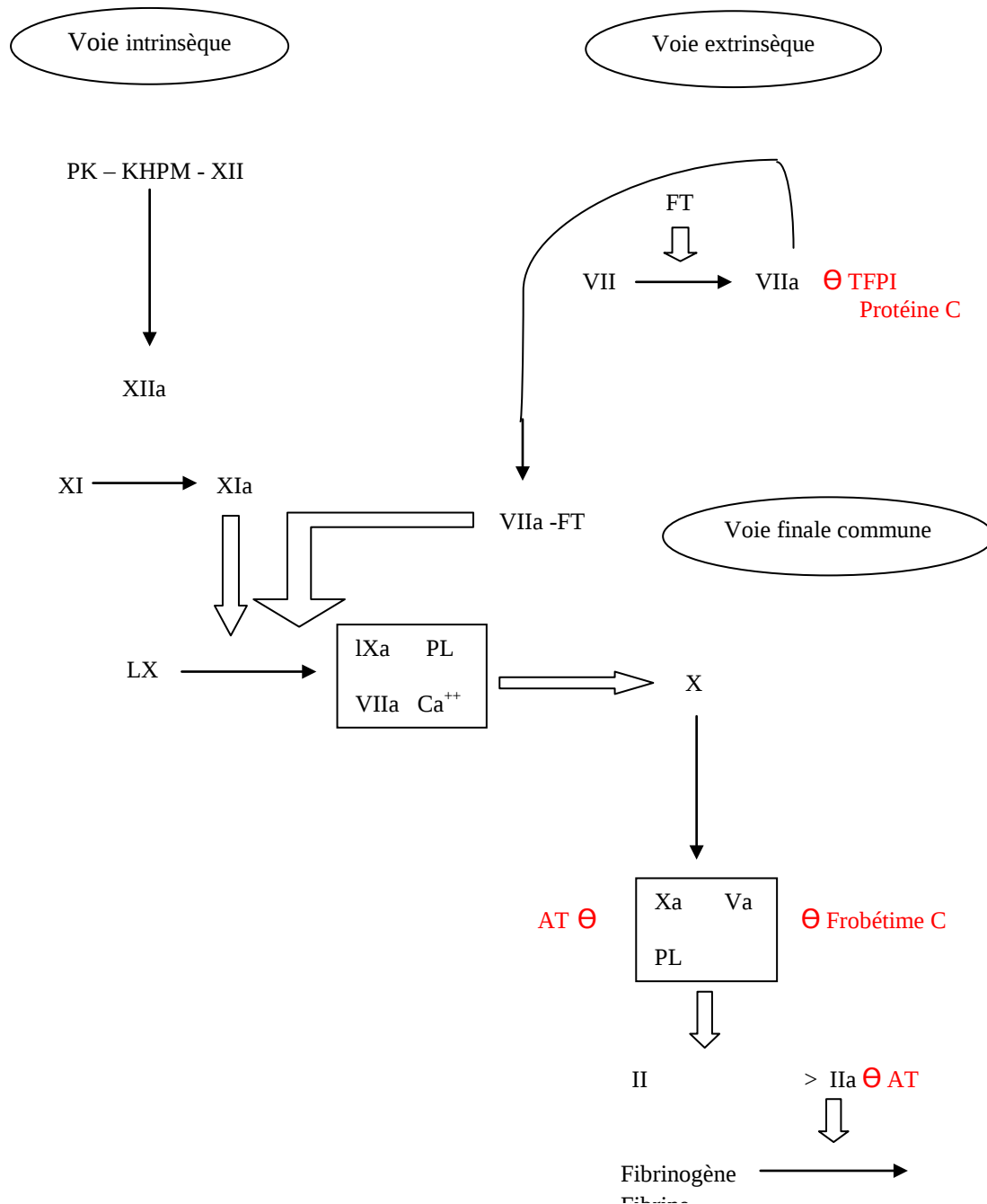
La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation (vitamine K1) ou synthétisée par la flore intestinale (vitamine K2). Elle est absorbée grâce aux sels biliaires.

Sous sa forme réduite, elle intervient dans la synthèse des formes actives de plusieurs facteurs de la coagulation : les facteurs II, VII, IX et X, ainsi que deux inhibiteurs de la coagulation, la protéine C et son cofacteur la protéine S (figure 1). La vitamine K réduite sert de cofacteur pour une carboxylase hépatique qui transforme ces précurseurs inactifs en facteurs biologiquement actifs par gamma-carboxylation, les rendant ainsi capables de se fixer, en présence de calcium ionisé, sur les phospholipides servant de support aux réactions de coagulation.

Les AVK, de structure chimique proche de la vitamine K, entrent en compétition avec celle-ci au niveau du site de fixation de l'enzyme responsable de la synthèse de la vitamine K réduite, une oxyde réductase (13). Ils inhibent cette enzyme et bloquent ainsi le cycle de la vitamine K, empêchant la réaction de gamma-carboxylation. En présence d'AVK, les facteurs de coagulation vitamine K dépendants restent agammacarboxylés : ce sont les PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K), dosables dans le plasma mais biologiquement inactifs.

La demi-vie de ces différents facteurs varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2 ou 3 jours (facteurs X, II). L'équilibre du traitement étant atteint au bout de 4 demi-vies environ, ceci explique que l'équilibre d'un traitement par AVK nécessite plusieurs jours.

Au début d'un traitement par AVK, la diminution précoce et rapide de la protéine C peut induire un état d'hypercoagulabilité transitoire responsable de nécroses cutanées, justifiant l'association initiale à un traitement par héparine.



PK : pré
 KHPM :
 FT : Facteur tissulaire
 X : Facteur de coagulation – Xa : facteur de coagulation activé
 PL : Phospholipides
 TFPI : Tissue factor pathway
 AT: Antithrombine

Figure 1. Cascade de la coagulation.

3.2. Pharmacocinétique

L'absorption digestive des AVK est importante et rapide et s'effectue principalement au niveau de l'estomac et du jéjunum (13). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. Les AVK se lient de façon réversible et très importante à l'albumine (90% à 97%). La fraction libre, qui correspond à la forme active, subit un métabolisme oxydatif hépatique important via les enzymes CYP2C9 et, dans une moindre mesure, CYP3A4 et CYP2C19 du cytochrome P450. L'élimination se fait soit par la bile sous forme de métabolite inactif, soit par voie urinaire sous forme de produit pur lié à l'albumine qui sera filtrée au niveau glomérulaire (13).

La demi-vie des AVK varie selon la spécialité. On distingue classiquement les AVK à demi-vie courte (acénocoumarol) et à demi-vie longue (warfarine, fluindione). Les AVK traversent la barrière hémato-placentaire, et diffusent dans le lait maternel (sauf la warfarine).

4. Facteurs influençant l'efficacité d'un traitement par AVK :

L'anticoagulation orale par AVK est marquée par une grande variabilité inter- et intra individuelle: pour une même posologie, l'effet anticoagulant obtenu sera très variable.

En effet, de nombreux facteurs entrent en jeu dans la modulation de la réponse aux AVK.

4.1. Facteurs métaboliques:

Une alimentation riche en vitamine K1 (choux-fleurs, épinards, abats...) entraîne une diminution de l'effet anticoagulant des AVK. A l'inverse, toute malabsorption (diarrhée, obstruction biliaire), en diminuant l'absorption de vitamine K1 exogène, potentialise l'action des AVK. Un déséquilibre de la flore intestinale (par exemple lors de certains traitements antibiotiques) majore l'action des AVK en diminuant la synthèse endogène de vitamine K2. Les états d'hypoprotidémie sévère majorent l'effet anticoagulant des AVK par le biais d'une augmentation de la fraction libre active. L'insuffisance hépato-cellulaire et l'insuffisance rénale, en diminuant l'élimination des AVK, potentialisent leur action.

4.2. Facteurs génétiques:

Des découvertes récentes ont montré qu'un polymorphisme touchant un seul nucléotide (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) est impliqué dans la réponse thérapeutique à la warfarine, expliquant en partie la sensibilité individuelle à cette molécule. Deux SNP concernent le gène codant pour l'enzyme CYP2C9, qui appartient au système du cytochrome P450 : les variants CYP2C9*2 et CYP2C9*3. Ils résultent en une diminution du métabolisme hépatique de la warfarine, augmentant ainsi sa demi-vie. Les sujets porteurs de ces allèles, à l'état homozygote ou hétérozygote, auront donc une sensibilité accrue à la warfarine et un risque hémorragique majoré (12). Dans une moindre mesure, la présence de ces mutations augmente également les manifestations hémorragiques des patients sous acénocoumarol (15).

Les autres SNP concernent la sous-unité 1 du complexe Vitamine K Oxyde Réductase (VKORC1), cible d'action de la warfarine. Ils sont à l'origine de la production d'enzymes de sensibilité variable à l'inhibition par la warfarine, se traduisant cliniquement par une hypersensibilité ou au contraire une résistance à ce traitement (16).

4.3. Interactions médicamenteuses

Dans une revue systématique parue en 2005, Holbrook et al. (17) ont retenu une cinquantaine de molécules susceptibles d'interagir avec les AVK pour lesquels les niveaux de preuve étaient satisfaisants.

Les mécanismes incriminés sont variés :

- Réduction du métabolisme hépatique : allopurinol, azathioprine, kétoconazole, micronazole, métronidazole (potentialisation)
- Augmentation de la fraction libre du médicament : phénylbutazone, indométacine, salicylés, AINS, fibrates, sulfamides hypoglycémifiants (potentialisation)

- Augmentation du métabolisme hépatique des AVK par effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 : barbituriques, antiépileptiques tels que la carbamazépine ou la phénytoïne, rifampicine, griséofulvine, névirapine, efavirenz (réduction d'effet)
- Diminution de l'absorption digestive des AVK : cholestyramine, sucralfate (réduction d'effet).

L'association des AVK aux antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel) majore fortement le risque hémorragique via l'inhibition de la fonction plaquettaire.

D'autres médicaments ont une influence démontrée sur l'intensité de l'anticoagulation sans que le mécanisme soit parfaitement élucidé : c'est le cas du paracétamol (18) (potentialisation) ou de certaines statines.

En ce qui concerne les antibiotiques (potentialisation), il est difficile de faire la part des choses entre la pathologie causale infectieuse et son traitement. Cependant, certaines molécules sont plus souvent incriminées que d'autres : les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

5. Autres Effets indésirables du traitement par AVK :

Plus rarement, les AVK peuvent être à l'origine de manifestations immuno-allergiques. Leur survenue dans le cadre d'un traitement par un dérivé de l'indanedione impose son arrêt définitif. La clinique est variable (fièvre, éosinophilie, œdème de Quincke, prurit, urticaire, toxidermie, vascularite, cytopénie, atteinte rénale, hépatique ou pulmonaire) ; la guérison sans séquelles est la règle. Encore moins fréquentes, les manifestations immuno-allergiques occasionnées par les coumariniques comprennent des éruptions cutanées allergiques (urticaire, prurit) réversibles après arrêt du traitement, et de très rares cas de vascularite ou d'atteinte hépatique.

Les autres effets indésirables recensés sont une diarrhée pouvant s'accompagner de stéatorrhée, de très rares cas d'arthralgies et d'exceptionnels cas de nécrose cutanée localisée parfois en rapport avec un déficit congénital en protéine C (19) ou S (20).

6. Surveillance biologique du traitement par AVK :

6.1 Principe

Les AVK ont une marge thérapeutique étroite. La posologie optimale ne peut être déterminée à l'avance en raison de leur grande variabilité interindividuelle et les causes d'interférence chez un même patient sont multiples. Un sous-dosage expose au risque de récurrence thrombo-embolique, tandis qu'un surdosage accentue le risque hémorragique. Indispensable, la surveillance biologique d'un traitement par AVK permet de rechercher la dose optimale, c'est-à-dire induisant une activité anticoagulante efficace sans pour autant trop augmenter le risque hémorragique.

6.2 Paramètres mesurés : TQ, TP, INR :

Le temps de Quick (TQ) est un paramètre biologique explorant l'activité anticoagulante des facteurs I, II, V, VII et X (voie extrinsèque et voie finale commune). Il correspond au temps mis par un plasma citraté pour coaguler en présence de thromboplastine calcique, réactif jouant un rôle d'activateur tissulaire de la coagulation. Différentes thromboplastines sont disponibles sur le marché, dérivées de la préparation de référence internationale de l'OMS.

Le taux de prothrombine (TP) correspond à l'expression en pourcentage du temps de Quick du patient par rapport à un groupe témoin. Il s'obtient à partir d'une droite de conversion, appelée droite de Thivolle, construite par chaque laboratoire avec ses réactifs à partir de dilutions successives d'un plasma témoin normal (dont le TP vaut 100%). Le TP permet de diminuer les biais liés aux modes de mesure des différents laboratoires mais il varie en fonction du réactif utilisé.

L'International Normalized Ratio (INR) est un mode d'expression du temps de Quick qui tient compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée pour la mesure du TQ. Adopté en 1983 par l'OMS (21), il est réservé à la surveillance d'un traitement anticoagulant oral par AVK et se calcule par la formule:

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

Avec :

TQ patient : TQ mesuré pour le patient à tester

TQ témoin : TQ du groupe témoin (TP = 100%)

ISI : Indice de Sensibilité Internationale

L'ISI est spécifique de la réactive thromboplastine utilisée. Il varie en sens inverse de sa sensibilité, c'est-à-dire sa réactivité à la baisse des facteurs de coagulation induite par les AVK : plus celle-ci augmente, plus l'ISI diminue. Par définition, l'ISI de la thromboplastine de référence de l'OMS est égal à 1,0.

Grâce à ce mode de calcul, l'INR permet de réduire la variabilité inter-laboratoire puisqu'il est indépendant du réactif utilisé ; en théorie, des INR réalisés dans différents laboratoires sont tout à fait comparables. L'INR physiologique vaut 1. Plus l'INR augmente, plus l'activité anticoagulante est forte. En pratique, il existe un effet anticoagulant dès que l'INR est supérieure à 1,5.

6.3 Niveau d'anticoagulation optimal : l'INR cible :

La valeur d'INR correspondant au niveau d'anticoagulation optimal diffère selon l'indication du traitement. Dans les deux indications principales que sont l'arythmie complète par fibrillation auriculaire et la maladie veineuse thrombo-embolique, plusieurs auteurs ont montré qu'un effet anticoagulant modéré défini par un INR cible compris entre 2,0 et 3,0 le risque de survenue d'évènements hémorragiques majeurs sans diminuer l'efficacité du

traitement sur les manifestations thrombotiques (22–23), en 2008 une métaanalyse de 19 études indiquait que le risque relatif d'hémorragies était de 2.7 lorsque l'INR se situe entre 3,0 et 5,0(14). A l'inverse, une activité anticoagulante faible (INR entre 1,5 et 2,0) était associée à un plus fort taux de récives thrombotiques. L'indication thérapeutique et le type d'AVK n'avaient pas d'influence sur ces résultats.

6.4 Rythme :

Selon le consensus Nord-Américains, le premier contrôle par INR doit être réalisé après les 2 ou 3 prises initiales de l'anticoagulation [24]. Chez les patients hospitalisés, les contrôles seront réalisés tous les jours jusqu'à ce que l'INR soit dans la marge thérapeutique pendant au moins 2 jours successifs, puis 2 à 3 fois par semaine pendant une à deux semaines puis espacé jusqu'à un intervalle ne dépassant pas quatre semaines.

*MATÉRIEL
ET MÉTHODES*

Type d'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée aux services des Urgences-SAMU du centre hospitalier universitaire (CHU) Mohamed VI de Marrakech durant la période Janvier 2012_ Décembre 2013.

Objectif de l'étude:

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

Méthodologie:

L'étude est basée sur la consultation des archives de service des Urgences SAMU du CHU Marrakech. L'exploitation des différents dossiers est faite au moyen d'une fiche d'exploitation comportant les paramètres suivants :

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

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

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

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

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

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

Les mots clés sont: **Antivitamine K, hémorragie, facteurs de risque, prise en charge.**

Critères d'inclusion:

Patients sous AVK admis au service des Urgences SAMU pour accidents hémorragiques.

Critères d'exclusion:

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



RÉSULTATS

I. Caractéristiques des patients:

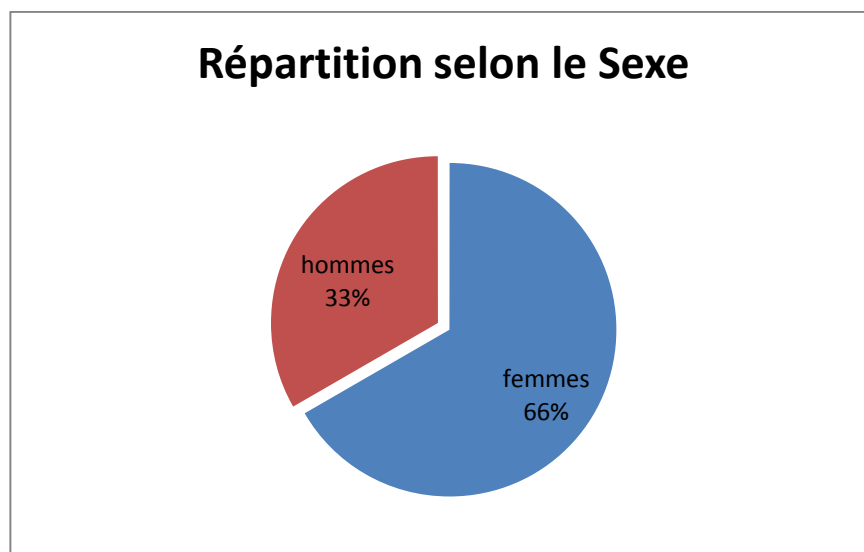
Cette étude concerne 15 cas d'accidents hémorragiques sous AVK admis durant une période de 2 ans Janvier 2012– Décembre 2013. Tous les patients ont été pris en charge initialement au service des Urgences–SAMU puis hospitalisés dans différentes unités de l'hôpital Ibn Tofail. Ainsi 6 cas ont été hospitalisés au SAMU, 6 cas au service de cardiologie et 3 cas en unité de réanimation polyvalente.

o Sexe:

La population étudiée comprenait:

- 10 femmes (67%).
- 5 hommes (33%).

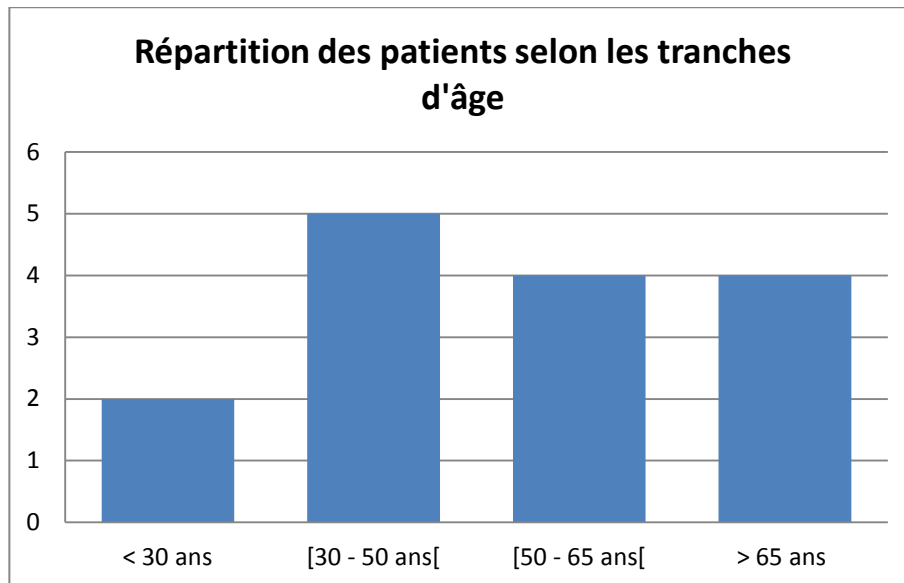
Avec un sexe ratio de 0.5



Graphique1: Répartition selon le sexe.

o L'âge :

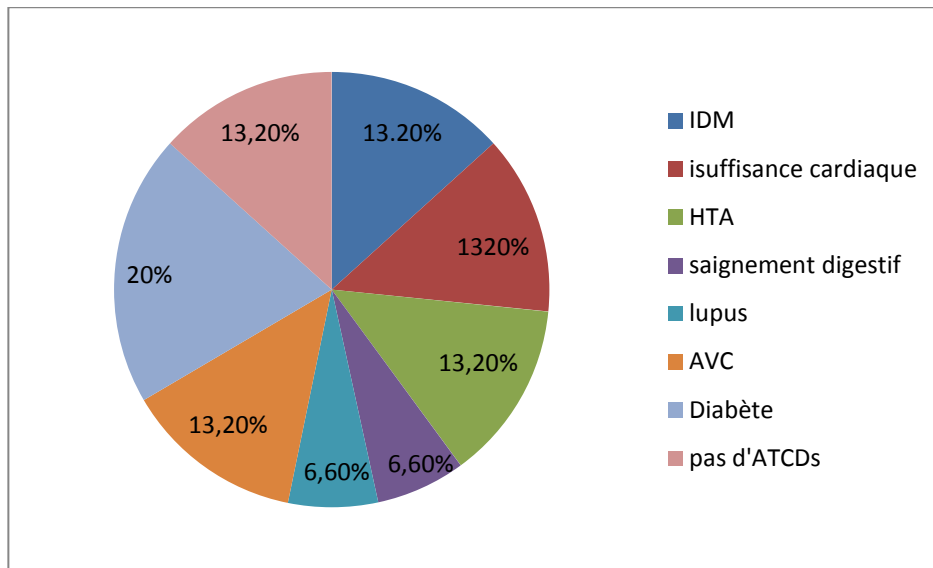
- La moyenne d'âge, tous sexes confondus, est de 54,6 ans [graphique 2].
- La moyenne d'âge chez les femmes est de 50,7 ans.
- La moyenne d'âge chez les hommes est de 63,8 ans.



Graphique 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

o **Les antécédents notables des patients :**

- AVC : 2 cas (13%).
- Diabète : 3 cas (20%).
- IDM : 2 cas (13%).
- Insuffisance cardiaque : 2 cas (13%).
- HTA : 2 cas (13%).
- Saignement digestif : 1 cas (6,6%)
- Anémie: 0 cas
- Lupus : 1 cas (6,6%).
- Pas d'ATCDs : 2 cas (13,2%)

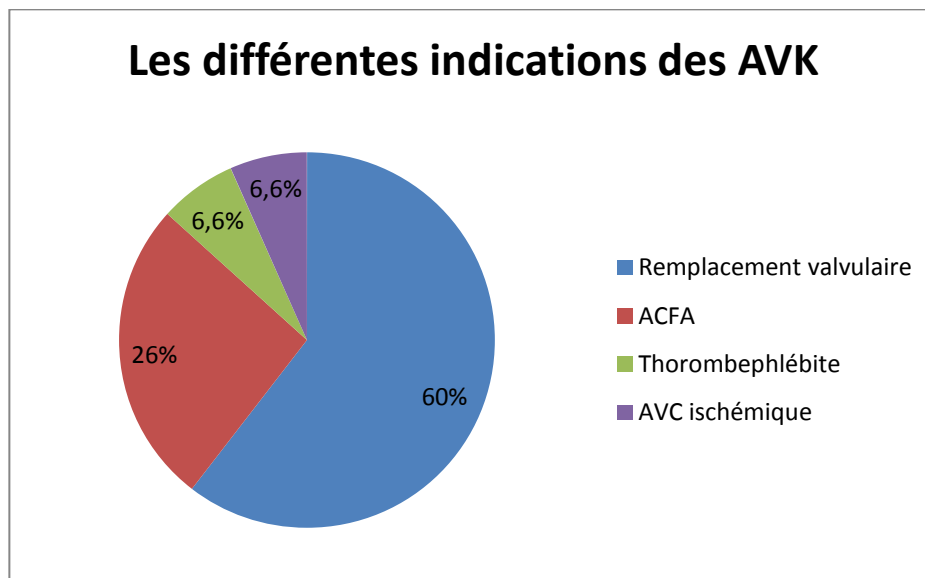


Graphique 3 : Les antécédents notables des patients.

o **Les différentes indications des AVK:**

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

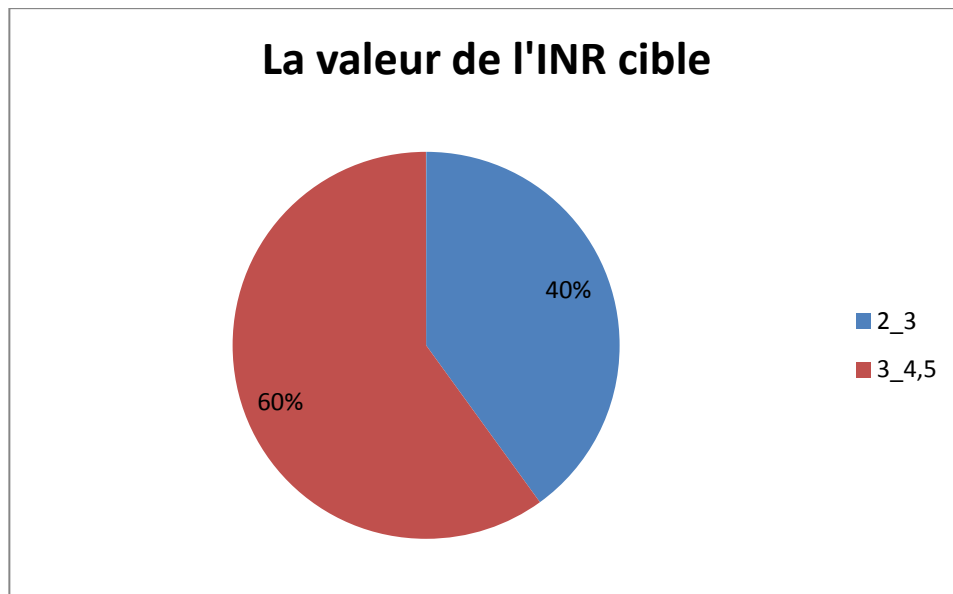
- Remplacement valvulaire: 9 cas (60%).
- ACFA: 4 cas (26,6%).
- Thrombophlébite: 1 cas (6,6%).
- AVC ischémique: 1 cas (6,6%) [Graphique 4].



Graphique 4 : Les différentes indications des AVK.

o **La valeur de l'INR cible :**

- 2-3 : 6 patients (40%).
- 3-4,5 : 9 patients (60%).



Graphique 5 : La valeur de l'INR cible.

o **La fréquence du dosage des INR :**

- 1X/mois.
- 2X/mois.
- 1X/semaine.

(Absence de données)

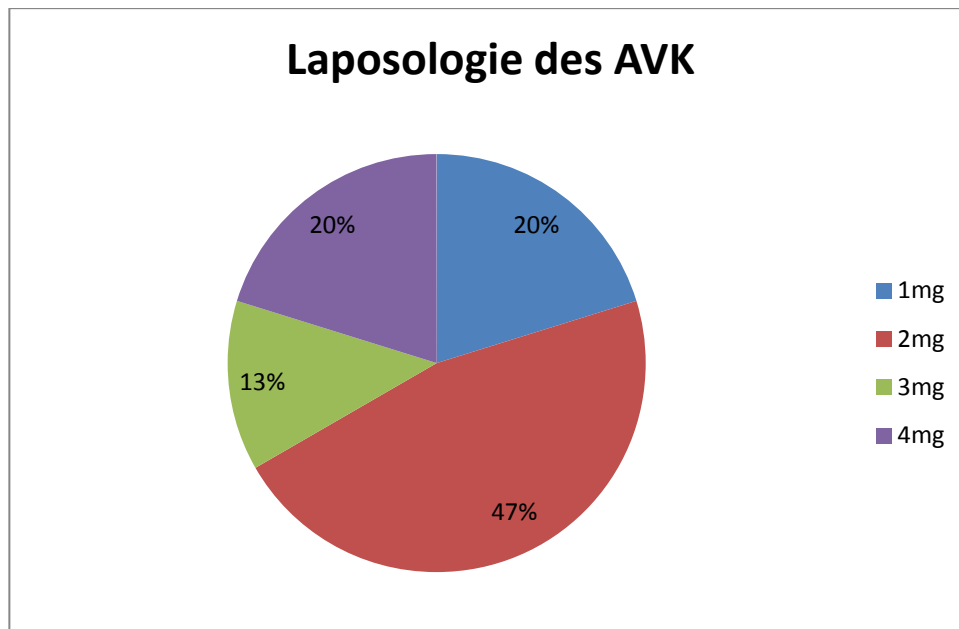
o **La posologie journalière :**

Le seul AVK utilisé était l'acénocoumarol (Sintrom® 4mg). Le seul AVK disponible sur le marché marocain, ainsi les doses étaient comme suit :

- 1mg (1/4 comprimé (cp)) : 3 cas (20%).
- 2mg (1/2 cp) : 7 cas (46%).

- 3mg (3/4 cp) : 2 cas (13%).
- 4mg (1 cp) : 3 cas (20%).

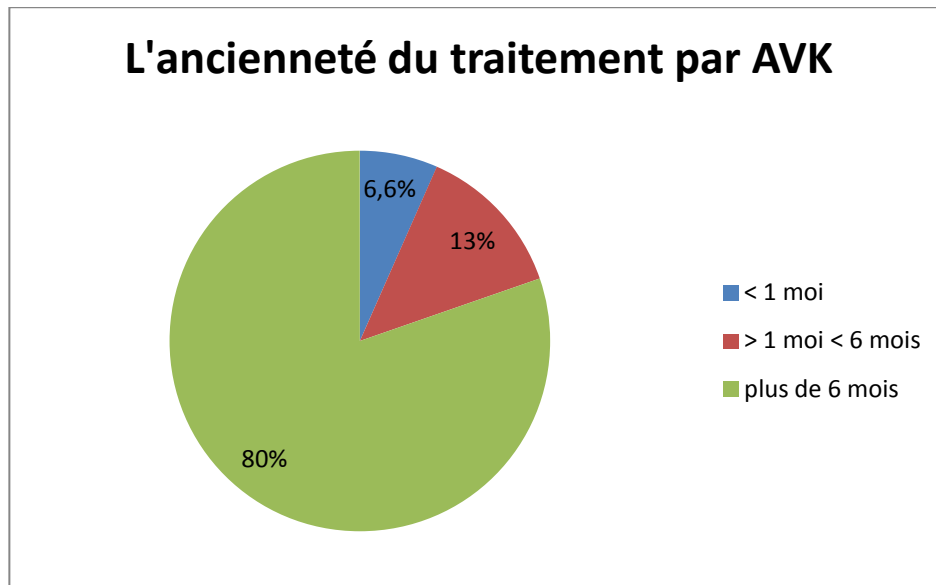
La dose moyenne était 2,33 mg [graphique 6].



Graphique 6 : Les posologies utilisées des antivitamines K.

o **L'ancienneté du traitement par AVK :**

- <1 moi : 1 patient (6,6%).
- Entre 1 moi et 6 mois : 2 patients (13%).
- Plus de 6 mois : 12 patients (80%). [graphique 7].



Graphique 7 : L'ancienneté du traitement par AVK

La durée moyenne de traitement anticoagulant était 25 mois.

o **Score de Beyth et Landefeld:**

Le risque hémorragique est évalué à partir de l'indice de Beyth et Landefeld selon les paramètres: âge > 65ans, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de saignement digestif, comorbidité comme l'infarctus de myocarde, l'anémie, l'insuffisance rénale, ou le diabète. Dans notre série les facteurs de risque retrouvés étaient: (**Tableau 3**)

- L'âge 4 cas (26%).
- L'antécédent d'AVC: 2 cas (13%).
- Le diabète: 3 cas (20%).
- L'insuffisance rénale : 0 cas
- L'antécédent de saignement digestif: 1 cas (6,6%).
- L'IDM: 2 cas (13%).
- Anémie : 0 cas

Tableau 3: Index de Landefeld

	Age 65 ans	ATCD AVC	ATCD saignement	Co-morbidité	Index de Landefeld
Cas 1	-	-	-	-	0
Cas 2	-	+	-	-	1
Cas 3	-	+	-	-	1
Cas 4	+	-	-	+	2
Cas 5	+	-	-	+	2
Cas 6	-	-	-	-	0
Cas 7	+	-	-	-	1
Cas 8	-	-	-	-	0
Cas 9	-	-	-	+	1
Cas 10	-	-	-	+	1
Cas 11	-	-	-	-	0
Cas 12	+	-	-	-	1
Cas 13	-	-	+	-	1
Cas 14	-	-	-	+	1
Cas 15	-	-	-	-	0

10 patients (66%) avaient un risque de saignement modéré (score entre 1 et 2), le reste (5 patients soit 34%) avait un risque faible (score à 0).

Tableau 4 : La fréquence des facteurs de risque inclus dans l'index de Beyth et Landefeld en fonction des complications hémorragiques

	Hémorragie non grave 4 patients	Hémorragie grave 11 Patients
- Age	2 cas	2 cas
- Antécédent d'AVC	0 cas	2 cas
- Diabète	2 cas	1 cas
- IDM	0 cas	2 cas
- Antécédent de saignement digestif	0 cas	1 cas

o **Les traitements associés :**

Les antiagrégants plaquettaires sont les plus fréquemment retrouvés (27%).

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

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

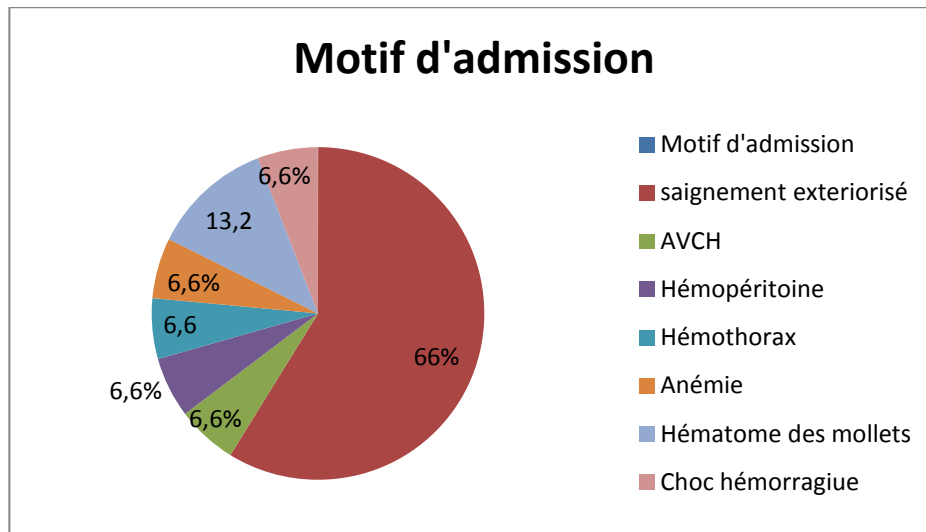
Médicament	Nombre	%
Anti-agrégants plaquettaires	4	27
Diurétique	2	13
ARA II	–	–
ICE	–	–
Cordarone	2	13
Statine	2	13
AINS	2	13
Inhibiteur calcique	3	20
B- bloquant	–	–
Digitalique	–	–
Oracilline	3	20
insuline	1	6.6
ADO	2	13

72.6% des patients étaient poly médicamenteux (3 médicaments ou plus) au moment de l'accident. 16% prenaient un ou deux médicaments et 12% n'en prenaient aucun

II. Caractéristiques de l'événement:

o Le motif d'admission :

10 patients (66%) ont été admis pour saignement extériorisé (méléna, rectorragies, hématuries, gingivorragies, épistaxis, hématurie). 1 patients (6,6%) pour AVC hémorragique (déficit neurologique, altération de l'état de conscience). 1 patient (6,6%) pour hémopéritoine (tableau d'abdomen chirurgical). 1 patient (6,6%) pour hemothorax, 2 patients pour hématome des mollets (grosse jambe douloureuse), 1 patient (6,6%) admis pour anémie et 1 patient (6,6%) patient pour choc hémorragique [Graphique 8].



Graphique 8 : Motif d'admission.

o **Classification des accidents hémorragiques:**

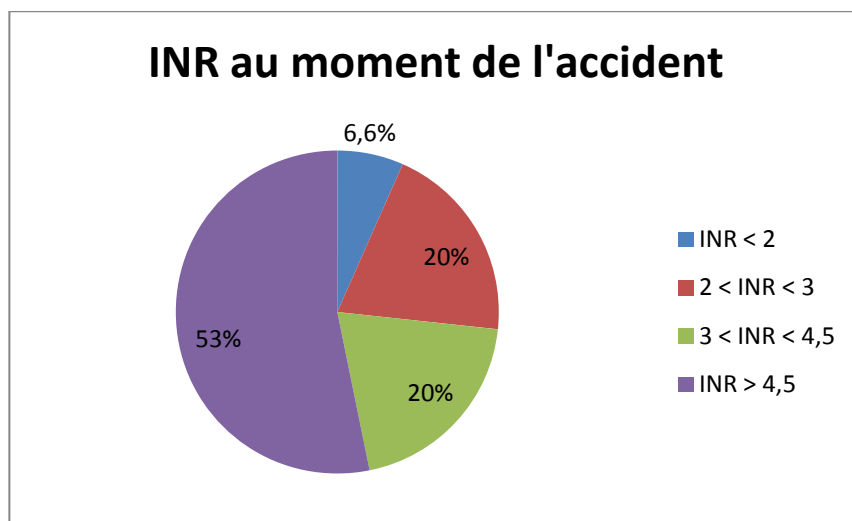
Les complications ont été classées selon la classification des saignements adoptée par l'HAS.

11 cas (72.6%) ont été jugés graves: 1 cas a été admis en état de choc hémorragique. 5 cas (33%) avaient besoin d'une transfusion par des culots globulaires (anémie avec hémoglobine < 7g. 8 patients (53%) avaient des localisations hémorragiques menaçant le pronostic vital (hémorragie intracrânienne, hémorragie digestive aigue) ou fonctionnel (hématome des mollets).

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

L'INR: la moyenne d'INR au moment de l'accident est de 4,98 avec des extrêmes allant de 1,4 à 12,9

- INR < 2 chez 1 patient (6,6%).
- 2 < INR < 3 chez 3 patients (20%).
- 3 < INR < 4,5 chez 3 patients (20%).
- INR > 4,5 chez 8 patients (53%). [graphique 9].



Graphique 9 : INR au moment de l'accident.

- Le TP à l'admission était 33,54% en moyenne.
- Le taux d'hémoglobine à l'admission a été 8,72g/dl en moyenne, les patients qui avaient un taux d'hémoglobine < 7g/dl (5 cas : 33%), ont bénéficié d'une transfusion par des culots globulaires (2,33 culots globulaires en moyenne).

Le lien entre la valeur de l'INR et les complications hémorragiques est exprimé dans le tableau 5 et 6.

Tableau 5 : complications hémorragiques et la valeur de l'INR.

Hémorragie grave (11 cas)	INR
Choc hémorragique (1 cas)	7
Hémothorax (1 cas)	7.8
Hémopéritoine (1 cas)	4.8
Hématomes des mollets (2 cas)	2.9-5
Réctorragies (2 cas)	4.7-3.5
Hématémèse (1 cas)	2.7
Épistaxis important (2 cas)	12.9-2.9
AVC hémorragique (1 cas)	6
Hémorragie non grave (4 cas)	
Gingivorragies (1 cas)	3.6
Hématurie minime (2 cas)	4.1-5
Méléna(1 cas)	1.4

Tableau 6 : Lien entre les complications hémorragiques et la valeur de l'INR.

	Complication non grave	Complication grave
INR dans la fourchette	2cas 50%	4cas 37%
INR infrathérapeutique	1cas 25%	0cas
INR supratherapeutique	1cas 25%	7cas 63%

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

o **la prise en charge thérapeutique:**

- L'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK, chez tous les patients de la série.
- Dans 3 cas l'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK associé à un traitement par le PFC (5 PFC en moyenne) avec transfusion de CG (2,33 en moyenne) et de la vitamine K (8mg en moyenne avec des extrêmes de 5 à 10 mg). Deux patients l'ont reçue par voie veineuse (10 mg en intraveineux) et un par voie orale (5 mg)
- Dans 2 cas, l'accident a conduit à la mise en route de PFC et l'arrêt de l'AVK.
- Dans 2 cas l'accident a conduit à l'arrêt de l'AVK et la transfusion de CG.
- Dans 4 cas l'accident a conduit à la mise en place d'un geste hémostatique : drainage de l'hémothorax (1 cas), méchage hémostatique antérieur et postérieur (2 cas) et une laparotomie d'hémostase chez 1 patient).

o **Prise en charge en fonction de la gravité:**

- En cas d'hémorragie non grave (4 cas): tous les patients ont été traités en milieu hospitalier. Ils ont tous arrêté l'AVK. Aucun patient n'a reçu ni la vitamine K ni le PFC.
- En cas d'hémorragie grave (11 cas): tous les patients ont été hospitalisés avec mise en condition et arrêt de l'AVK. La vitamine K est administrée chez 3 patients (27%). Le PFC est utilisé chez 5 patients (45%). 5 patients (45%) ont été transfusés par GC. 4 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'hémostase.

L'association vitamine K-PFC-CG est utilisée chez 3 patients (27%).

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

Les modalités de prise en charge sont consignées dans le **tableau 7**.

- L'arrêt de l'AVK est observé chez tous les patients indépendamment de la valeur de l'INR. Aucun cas n'a bénéficié de la vit K

Tableau7 : La conduite en cas d'hémorragies non graves selon les valeurs de l'INR

	INR<2 (1 cas)	2<INR<4,5 (2cas)	INR>4,5 (1 cas)
Aucune thérapeutique	0 cas	0cas	0cas
Arrêt des AVK	1 cas	2cas	1 cas
Vit K	0cas	0cas	0cas

o **Reprise du traitement anticoagulant:**

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

o **Evolution:**

L'évolution a été marquée par la survenue de 2 décès (13%) 1 décès suite à une hémorragie intracrânienne et l'autre décès suite un choc hémorragique réfractaire, les autres patients ont évolué favorablement (85%).

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

Selon l'AFSSAPS, le traitement par AVK concernait 580 000 personnes en France en 2000, soit 1% de la population, 900 000 personnes en 2008 (25) et 1,1 million de personnes en 2011, soit plus de 1,8% de la population française. L'augmentation de la consommation d'AVK est aussi reflétée par le nombre de boîtes vendues, qui est passé de 7,6 millions en 2000 à 13,8 millions en 2010 soit un quasi doublement de leur consommation durant cette période (figure 2).

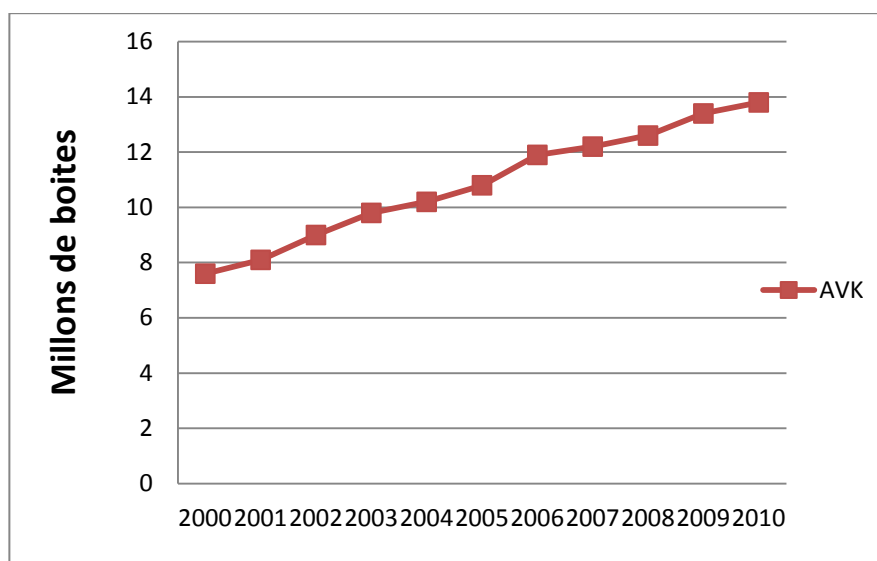


Figure 2 : Évolution des ventes des AVK en France entre 2000 et 2010

Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires sont la principale raison de cette évolution exponentielle [26]. Les principales indications des AVK sont la fibrillation auriculaire, la présence d'une prothèse valvulaire cardiaque et les accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Les AVK permettent de prévenir efficacement la thrombose dans chacune de ces situations avec une efficacité largement supérieure aux autres thérapeutiques, en particulier les agents antiplaquettaires [27].

Alors même que l'index thérapeutique des AVK est faible, leur efficacité est sans égal. L'incidence d'un accident vasculaire cérébral en présence d'une prothèse valvulaire mitrale mécanique passe de 4 % par an sans anticoagulant à 1 % sous AVK [28, 29]. Chez les patients en fibrillation auriculaire, le risque embolique passe de 1,25 % sous aspirine à 0,43 % sous AVK dans une population à faible risque thrombotique, le risque relatif hémorragique restant proche de 1,3 % [30]. Dans une population à plus fort risque, la mortalité à 18 mois d'une angioplastie transluminale chez des patients sous AVK pour une fibrillation auriculaire est plus importante chez les patients sans traitement AVK [31]. Dans le cadre de la pathologie thromboembolique veineuse, le risque thrombotique est nettement diminué par le traitement AVK, une réduction de 80 % étant classiquement évoquée quelque soit le type d'événement [32].

Malgré l'effet protecteur des AVK sur les événements thrombotiques. Toutes les publications montrent que le risque hémorragique sous AVK est majoré. Deux phénomènes sont intriqués : l'augmentation de l'incidence des événements hémorragiques et la gravité accrue. Le saignement sous AVK représente la première cause d'hospitalisation pour cause iatrogène en France (17 000/an) et la troisième au Royaume Uni [33]. L'incidence annuelle des saignements majeurs est estimée à 7 %, et celle des saignements fatals à 1 % [34]. Près de 60 % des hémorragies intracrâniennes survenant sous AVK sont fatales [35]. L'hémorragie intracérébrale, archétype de l'hémorragie sous AVK aux conséquences dramatiques, reste l'événement le plus étudié dans la littérature. Sa prévalence est désormais sensiblement égale à celle de l'hémorragie sous-arachnoïdienne [36]. En présence d'une hémorragie intracérébrale, la prise d'AVK est un facteur de risque indépendant d'expansion d'hématome et de mortalité [37]. De plus, certaines conditions physiologiques ou physiopathologiques tendent à augmenter l'incidence des hémorragies.

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

nombre d'accidents par rapport à l'effectif des patients sous AVK [38]. Il est à signaler que les données nationales ne sont pas disponibles à ce jour.

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

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

II. Les Manifestations 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% [39, 40, 41]. L'hémorragie digestive révèle une lésion organique dans plus de deux tiers des cas. Les hématomes intra muraux et mésentériques sont plus rares et leur topographie préférentielle est proximale, duodénale, et surtout jéjunale. Les localisations coliques, particulièrement sigmoïdiennes, sont exceptionnelles [42, 43].

Douze cas d'hématome du colon sont rapportés dans la littérature avec seulement quatre localisations sigmoïdiennes [43]. En association au saignement intrapariétal et intramésentérique, peut apparaître un saignement intraluminal, intra ou rétropéritonéal [44]. 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 [43].

Le diagnostic repose sur la clinique, l'échographie, le scanner et l'endoscopie digestive [42, 43].

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

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

Les nécroses hémorragiques des surrénales sont des cas rares, pourtant il faut toujours y penser, car elles sont extrêmement graves [45].

Les hémorragies intracrâniennes sont certes rares, mais sévères. Dans l'étude ISCOAT, elles présentent 17,4% des cas. Dans l'étude des cliniques allemandes d'anticoagulants, elles présentent 36,7% des cas. Une autre étude, faite dans le service de l'anticoagulation de Brigham, incluant 2460 patients sous AVK entre l'année 2000 et 2003 a montré que le taux des hémorragies intracrâniennes représente 41% de saignements majeurs sous AVK [39].

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% [46, 47, 48, 49]. Les facteurs de risque de cette complication sont l'hypertension artérielle (facteur majeur), l'antécédent d'un traumatisme récent [50, 51] et l'association d'un antiagrégant plaquettaire [46, 52].

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) [53].

Dans notre série, la localisation hémorragique la plus fréquente était digestive (39.6%) sous forme de méléna, réctorragies, hématurie et 1 cas sous forme d'hémopéritoine. Un seul cas d'hémorragie intracrânienne (avait comme facteur de risque l'HTA, et ne prenait pas d'antiagrégant plaquettaire), Tandis que les autres localisations (hémothorax, ORL, hématurie, hématome des mollets) ne dépassaient pas 13,2% pour chaque localisation.



Photo: TDM cérébrale en coupe axiale montrant un AVC hémorragique capsulolenticulaire avec inondation quadriventriculaire et début de dilatation ventriculaire (cas 6).

III. Classification (Saignement Majeur/Mineur) :

La classification des saignements sous AVK manque d'uniformité, la plupart des auteurs s'accordent à classer ces hémorragies en fatales, majeurs, et mineurs. Ces classifications utilisent des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement

général), biologiques (chute de l'hémoglobine), voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine) [54, 55, 56].

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

Cette inhomogénéité amène certains auteurs à adopter des critères subjectifs et non reproductibles [57]. Il est néanmoins nécessaire de dégager de manière pratique des événements qui vont requérir une révision rapide du traitement anticoagulant. Il s'agit donc de plus d'identifier une situation pour mettre rapidement en œuvre un traitement spécifique que de dégager simplement des critères de gravité, par exemple à but pronostic [58].

Dans notre étude on s'est basé sur la classification de l'HAS avril 2008 [59]:

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

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

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

Dans notre série 72,6% des hémorragies étaient graves selon cette classification.

IV. Facteurs De Risque Prédicatifs De Saignement Sous AVK :

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

L'efficacité des AVK n'est plus ainsi à évaluer à l'échelle collective mais le rapport bénéfice/risque doit être pesé à l'échelon individuel en tenant compte des facteurs de risques hémorragiques propres à chaque patient. Pour avoir les moyens d'évaluer ce rapport, il faudra d'une part, prendre en compte la prévalence du risque thromboembolique. D'autre part, identifier les facteurs de risque hémorragiques et tenter de mettre en place des indices de mesure de risque [24].

1. Score de Beyth et Landefeld

Différents scores, établis en combinant les différents risques liés au traitement et au patient ont été proposés pour prédire le risque hémorragique individuel à l'instauration du traitement. Certains d'entre eux ont été validés par des études prospectives, mais aucun n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique [60].

Un travail réalisé par Beyth et Landefeld a permis de valider un index qui classe les patients en trois niveaux de risque, et de prévoir une incidence en fonction de leur score (figure3). Cet index a le mérite de s'appliquer aux malades tout venants, ce qui n'est pas le cas des études cliniques où les patients sont sélectionnés. Il est facilement mesurable en ambulatoire par le médecin traitant et permet de définir, dès l'instauration du traitement par AVK, les patients nécessitant une surveillance accrue. Néanmoins, il est important de considérer cet index comme un index évolutif qui peut se modifier pendant le suivi des patients [61, 62].

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

L'index de Landefeld est obtenu en additionnant 4 facteurs de risque indépendants. Il permet de classer les patients sous AVK en 3 catégories: risque faible (score 0), risque moyen (1 – 2), risque élevé (3 – 4) et de prévoir une probabilité de saignement hémorragique majeur en fonction de chaque score.

Figure 3: Index de Landefeld(63)

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

0	1–2	3–4
Faible	Moyen	Elevé

Risque estimé de saignement majeur:

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

D'après les résultats de notre étude, l'index de Landefeld s'est avéré utile, les patients qui avaient un risque prédictif de saignement modéré (1 à 2 points) ont présenté plus de complications hémorragiques majeures par rapport aux patients ayant eu un risque prédictif faible.

2. Intensité de l'anticoagulation (surdosage)

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

Des études randomisées, incluant des patients traités par AVK pour une thrombose veineuse profonde, une prothèse valvulaire mécanique, une ACFA, ou un syndrome des anti-phospholipides, ont toutes rapporté une relation entre l'objectif de l'INR et le risque hémorragique [64].

Dans le cadre de la fibrillation auriculaire, le risque hémorragique (quelque soit sa gravité) augmente d'un facteur 30 pour un $INR > 4$ [65]. Concernant la pathologie thromboembolique veineuse et les prothèses valvulaires mécaniques, les hémorragies sont plus fréquentes pour un $INR > 4$ et beaucoup plus fréquentes pour un $INR > 5$ [24, 64, 66]. Chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2, serait associée à une augmentation du risque hémorragique de 50%.

Dans une étude cas témoin, on observe un doublement du risque d'hémorragie cérébrale pour chaque augmentation de l'INR de 1 [30]. Le taux d'incidence annuelle passerait de 0,5/100 patients années ($INR < 4$) à 2,7 (INR entre 4 et 4,5) pour atteindre 9,4 ($INR > 4,5$), soit une augmentation d'un facteur 20 [67, 68].

L'intensité de la coagulation est probablement le plus important facteur de risque d'hémorragie intracrânienne, indépendamment de l'indication de l'anticoagulation, avec un risque augmentant dramatiquement pour un INR supérieur à 4-5 [64].

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

3. L'âge :

La lecture des études qui s'intéressent aux saignements quelque soit leur localisation, sous AVK, montre que la population touchée est une population dont l'âge est en moyenne de 80 ans [60, 68, 69], et ce pour les raisons suivantes: L'altération de la réponse générale aux médicaments, l'insuffisance rénale physiologique, les tares associées, la fragilité vasculaire et endothéliale, la polymédication, le contexte psychosocial, et la fréquence des chutes [70].

Une étude cas-témoin a été réalisée à partir des données de l'étude ISCOAT et publiée en 2000 par Palareti et al. Les cas étaient des patients âgés de 75 ans ou plus et les témoins étaient des patients de moins de 70 ans. Dans cette étude, les patients âgés avaient une incidence d'hémorragies fatales (toutes intracrâniennes) significativement plus élevée. Les auteurs ont remarqué également que les hémorragies intracrâniennes semblaient survenir pour des INR plus bas chez les sujets âgés que chez les jeunes(71). Ainsi, l'âge est considéré comme facteur de risque des hémorragies intracrâniennes.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue des hémorragies était de 54,6 ans.

4. Comorbidités :

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

Les facteurs identifiés sont les suivants: hypertension artérielle, diabète, pathologies cérébro-vasculaires, pathologies cardiaques graves, antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, IDM récent, anémie sévère, présence d'une pathologie néoplasique, insuffisance rénale (créatinine sérique > 1,5 mg /dl) ou hépatique [72, 68, 63].

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

5. Début de traitement :

Classiquement, on constate qu'il existe un risque accru d'événement hémorragique sous AVK à l'instauration du traitement. Ce phénomène est lié au fait que l'INR est moins stable au début de traitement, la détermination de la posologie pouvant être problématique chez certains patients [60].

Dans l'étude ISCOAT [41], le caractère récent du traitement est un facteur de risque, par opposition à un traitement ancien (délai depuis l'instauration inférieur à 90 jours versus supérieur à 90 jours) 15,4% d'événement hémorragique pendant les 90 premiers jours contre 8,7% par la suite. Une étude récente met bien en évidence une augmentation du risque dans les 90 jours suivant le début du traitement, le risque diminuant nettement au-delà [60, 69].

Dans notre série la fréquence des accidents hémorragiques s'est élevée à 80% après 6 mois de traitement (non respect du traitement et de la surveillance)

6. Interactions médicamenteuses :

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

Le métabolisme des AVK, Avec comme résultat final une variation de la concentration plasmatique des AVK (résultat type pharmacocinétique). Dans ce cas, il est possible de contrebalancer les actions de tels médicaments en augmentant ou en diminuant la dose des anticoagulants oraux, parfois même en anticipant les variations lorsque les interférences sont connues.

D'autres médicaments agissent en synergie ou en antagonisme avec les AVK sans en modifier la concentration plasmatique (interaction de type pharmacodynamique). Il s'agit habituellement des antiagrégants plaquettaires et des anti-inflammatoires non stéroïdiens [73].

Dans l'étude SPAFF II, les auteurs ont montré que les patients de plus de 75 ans avaient un risque de saignement hémorragique de 2,9% par an et que ce pourcentage passait à 5,2 par an à partir de 3 traitements associés [74, 75].

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

Les AINS sont associés à une augmentation du risque d'hémorragies digestives par une toxicité directe sur la muqueuse, une altération de la fonction plaquettaire, ou une interaction avec les AVK [76]. Le risque d'hémorragie cérébrale est double lorsque l'on associe aspirine-AVK [46, 77, 78, 79, 80].

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

Donc, le paracétamol peut induire des variations significatives de l'INR chez les patients sous AVK, ce qui augmente le risque de saignement. Cependant, il reste l'analgésique et l'antipyrétique de choix en cas de traitement anticoagulant et cette interaction peut être minimisée par des contrôles de l'INR [81, 82].

Dans notre série 72.6% des patients étaient poly médicamentés (3 médicaments ou plus) au moment de l'accident, 16% prenaient un ou deux médicaments et 12% n'en prenaient aucun

Tableau 8: Interactions médicamenteuses [84]

	Médicaments	
Action potentialisatrice	• Acide acétylsalicylique	• AINS pyrazolé
	• Miconazol	• Nitro 5 imidazolés
	• Diflunisal	• Phénytoïne
	• Androgène par voie orale	• Allopurinol
	• Fibrate	• Sulfaméthoxazole
	• Sulfafurazole	• Sulfaméthizol
	• Chloramphénicol	• Aminoglutéthimide
	• Cimétidine	• danazol
	• Héparine	• Thrombotique
	• Fondaparinux	• Propafénone
	• Hormones thyroïdiens	• Amiodarone
	• Glucocorticoïde (forte dose ou en bolus)	• Céphalosporine
	• Benzbromarone	• Amiodarone
	• Cycline	• Céphalosporine
	• Fluor quinolone	• Econazole
	• Voriconazole	• Itraconazole
	• Macrolide	• Statins
	• Orlistat	• Lopinavir
	• Pentoxifylline	• Tamoxifène
	• Antidépresseurs inhibiteurs	• Torémifène
	• Sélectifs de la recapture de sérotonine	• viloxazine
	• tibolone	
	• Vitamine E	
Action Inhibitrice	• Millepertuis	• Rifampicine
	• Bosentan	• Rifabutine
	• Phénobarbital	• Carbamazépine
	• Primidone	• Névirapine
	• Griséofulvine	• Efavirenz
	• Azathioprine	• 6- mercaptopurine
	• Sucralfate	• Ritonavir

7. Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique :

Il existe une interaction entre l'ingestion de certains légumes riches en vitamine K et le traitement par l'AVK. Cet effet a été mis en évidence pour les choux, les épinards, la laitue, les brocolis et d'autres légumes qui diminuent l'efficacité des AVK par un effet antagoniste. Ce type

d'interaction n'est pas à l'origine d'accident hémorragique, mais parfois à un manque d'efficacité ou à des difficultés d'équilibration. En pratique, il est logique de maintenir une alimentation diversifiée et équilibrée en évitant de trop grands écarts. Ce n'est qu'en cas d'instabilité inexplicquée de l'INR qu'un contrôle strict des apports en vitamines K (40g/kg/j) est conseillé [60].

Tableau 9: Contenu en vitamine K de quelques aliments [85]

Aliments	Vitamine Kµg/%q	Aliments	Vitamine Kµg/%q	Aliments	Vitamine
Lait entier	1	Beurre	50	Bœuf fumé	7,1
Côtelette	7,5	Champignon	6,4	Rouget	3,7
Jambon	7,3	Epinards	108	Sole	3,8
Pain blanc	3,3	Laitue	160	Pâte	3,8
Thon frais	10	Brocolis	33	Mais	3,8
Fromage	5	Chou-fleur	33	Carotte	10
Semoule	3,8	Petits pois	7	Asperge	11
Riz	3,8	Pommes	4,6	Tomates	18
Pain	3	Betteraves	4	Choux	34
Concombres	4	Haricots	14	Framboises	12
Œufs	25	Thon en boîte	11	Huile d'olive	50
Blanc de poulet	4,5	Viande de cheval	6,7	Viande de lapin	4,5
Filet de poisson	4	Pomme de terre	4	Orange	4

8. Le risque hémorragique et variation de l'INR :

Une variation de l'anticoagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen [18]. Il existe en effet une relation entre le temps passé en dehors de la zone thérapeutique et la survenue d'un saignement [60, 83, 87].

Dans notre série, l'INR était en dehors de la marge thérapeutique dans 80% des cas, il était le plus souvent associé à une complication hémorragique grave.

9. Indication :

Dans l'étude ISCOAT [41], les patients sous traitement anticoagulant oral pour une maladie vasculaire artérielle avait une plus grande fréquence de saignements (12,5% patients-année) que les autres, le taux de saignement a été encore plus élevé si les patients porteurs de pathologies cérébro-vasculaires sont considérés isolément (14,5%). Ces résultats confirment le risque particulièrement élevé d'anticoagulants par voie orale chez les patients présentant une maladie artérielle, en particulier les maladies cérébrovasculaires. Les mêmes résultats ont été enregistrés au cours des essais expérimentaux(88) ou des études observationnelles.

Pour d'autres auteurs, l'indication du traitement ne semble pas liée à l'incidence des événements hémorragiques(60).

Dans notre série l'indication la plus fréquente était la prothèse valvulaire (60%) suivie de la fibrillation auriculaire (26%), alors que la littérature montre une prédominance de cette dernière.

10. Autres facteurs de risque :

Le type de molécule ne semble pas lié à l'incidence des accidents hémorragiques. En revanche, certaines caractéristiques génétiques, comme la présence de polymorphismes CYP2C9*2 ou 3*, ou de l'allèle T du gène VKOR-1 pourraient augmenter le risque hémorragique chez les patients traités par AVK. La mauvaise compliance et l'insuffisance d'éducation thérapeutique peuvent être également en cause. Enfin, l'intoxication alcoolique est un facteur de risque encore discuté, tout comme la survenue d'un traumatisme [60, 89, 90].

Dans notre étude, la majorité des patients présentaient au moins un facteur de risque de saignement (âge, surdosage, interaction médicamenteuse...). Il semble donc important de réévaluer de manière régulière le rapport bénéfice / risque du traitement et prendre en compte,

au cours du suivi des patients, tout événement pathologique intercurrent de même l'introduction ou le retrait d'un médicament.

V. Prise En Charge Thérapeutique : Enfin Des Recommandations !

1. Produits hémostatiques:

1.1 Plasma frais congelé :

a. Produit [91] :

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

Le seul but de la transfusion de plasma est l'apport de protéines de coagulation [91].

b. Indications :

Les indications réglementaires ont été publiées au journal officiel dans l'arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du PFC [91,92]. Trois grands domaines pathologiques sont concernés: les coagulopathies de consommation avec effondrement de tous les facteurs de la coagulation, les hémorragies aiguës avec déficit global des facteurs de coagulation, et les déficits complexes rares en facteur de coagulation, quand les fractions coagulantes correspondantes ne sont pas disponibles. En pratique, seul le facteur V n'existe pas actuellement en fraction coagulante. Le PFC est également indiqué dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique par échanges plasmatiques. La posologie est variable, en général comprise entre 10 et 20 ml/kg. Elle dépend du contexte clinique, de l'importance de déficit à corriger. Le bénéfice est apprécié sur l'arrêt des saignements et les résultats des

contrôles biologiques. En cas de transfusion massive de plasma, il est conseillé de perfuser du chlorure de calcium pour prévenir l'hypocalcémie induite par le citrate [91].

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 [93].

1.2 Concentrés de complexe prothrombinique :

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

a. Composition :

Le produit contient les facteurs suivants: Prothrombine (37 UI /ml), Proconvertine (25 UI/ml), facteur de Stuart (40 UI/ml), facteur antihémophilique B (25 UI/ml), d'où son nom PPSB. Il contient également de l'héparine. Il existe des flacons à 10 et 20 ml(94)

b. Applications cliniques [94]:

Kaskadil® (CCP) est indiqué dans la prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit global et sévère en facteurs vitamine K dépendants. Lors des surdosages en AVK, l'administration de la vitamine K s'impose [95]. Les déficits constitutionnels en facteur II et facteur X doivent être traités par le Kaskadil®. La maladie hémorragique du nouveau-né (déficit en vitamine K) n'est pas concernée par ce produit. La posologie et la durée dépendent de la sévérité du déficit, de la localisation des saignements et du caractère préventif ou curatif du traitement. Pour les déficits induits par les AVK, il faut administrer 20 à 30 UI/kg en attendant le délai d'action de la vitamine K, une seule administration est suffisante.

Le produit est contre indiqué au cours de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et chez les patients présentant une allergie à l'un des composants de la préparation [95].

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

1.3 Vitamine K [96]:

La vitamine K1 est la phytoménadione.

a. Propriétés pharmacologiques:

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

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

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

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

b. Applications cliniques:

La vitamine K1, chez l'adulte, est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies par carence en vitamine K, que ça soit une carence d'apport, de résorption digestive ou d'une hypoprothrombinémie. Les carences d'apport sont observées, au cours des antibiothérapies à large spectre prolongées, par destruction de la flore intestinale réalisant la

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

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

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

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

Efficacité des CCP et de vitamine K [97]

L'efficacité des CCP à antagoniser les AVK a été mise en évidence dans plusieurs études. Dans une étude, réalisée chez 20 patients traités par AVK et présentant pour la moitié d'entre eux un saignement majeur et pour l'autre une indication à une chirurgie urgente, Lubetsky et al ont montré que l'administration des CCP permettait une baisse rapide en 10 minutes de l'INR qui passe de 6,1 à 1,5 [97, 98].

Les CCP sont plus efficaces que les PFC pour corriger l'INR, comme l'a montré Cartmill et al dans une étude de cohorte historique comparant l'efficacité des PFC à celles des CCP pour corriger l'INR chez 12 patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne [99].

La correction de l'INR était plus marquée dans le groupe CCP puisque seulement 1 patient sur 6 dans le groupe PFC avait un INR corrigé sous le seuil de 1,5. La correction était aussi plus rapide: 41 minutes versus 115 minutes dans le groupe PFC. Dans l'étude prospective randomisée contrôlée de Boullis et al, réalisée chez des patients traités par AVK et présentant une hémorragie intracrânienne objectivée en TDM, 2 traitements ont été comparés: vitamine K et PFC versus vitamine K, PFC et CCP [100], comme précédemment la correction dans le groupe des patients recevant des CCP était plus marquée et plus rapide que dans le groupe n'en recevant pas. Outre les arguments d'efficacité, le volume liquidien apporté et sa tolérance cardio-vasculaire sont des critères importants à prendre en compte dans le choix des thérapeutiques permettant l'antagonisation des AVK en urgence, les CCP n'exposent pas aux risques de surcharge cardiovasculaire contrairement aux PFC.

La vitamine K corrige lentement l'hémostase d'un patient sous AVK. L'administration de vitamine K seule ne permet qu'une correction très lente et progressive de l'INR après la 6ème heure, comme l'illustre l'étude de Yasaka concernant les accidents hémorragiques majeurs sous AVK [101]. Par conséquent, un traitement par vitamine K seule pour l'antagonisation des AVK en urgence est un mauvais choix. L'association de vitamine K et de CCP permet une correction rapide (puisque la durée d'action des CCP est brève), marquée et prolongée de l'INR. L'étude de Yasaka montre que l'administration des CCP doit toujours être réalisée en association à celle de la vitamine K pour une correction prolongée de l'INR au-delà de la 6ème heure [101]. En ce qui concerne la voie d'administration, la méta-analyse de Degee et al conclut à une efficacité identique de la voie intraveineuse à la voie orale et à leur supériorité sur la voie cutanée [102]. Néanmoins, la voie intraveineuse a comme inconvénient d'exposer au risque anaphylactique, ce qui la réserve par conséquent aux cas où la voie entérale n'est pas possible.

2. Prise en charge thérapeutique: recommandations de l'HAS :

L'élaboration et la publication des recommandations pour la pratique clinique (RCP) vont permettre de redéfinir un cadre strict pour la prise en charge des hémorragies sous AVK.

Cependant toutes les études observationnelles françaises et européennes constatent que le suivi de ces recommandations est réalisé dans seulement 20% des cas [100, 103]. Le non respect des RCP ne porte pas seulement sur le choix des produits (utilisation isolée de la vitamine K, ou de PFC...) mais aussi, sur les doses utilisées de CCP [104].

L'analyse du non respect des RCP laisse apparaître un risque « ressenti » à l'antagonisation plus important que le risque réel. Cette perception exagérée des risques thrombotiques a d'autant plus de poids qu'elle côtoie une relative faiblesse méthodique des études cliniques sur le sujet [104].

Tableau 10: Résumé des recommandations dans différents pays [54]

ACCP*: The American College of Chest Physicians.

Recommandations	Pays	année
- CCP 50UI/kg et vit K 5-10mg IV	Royaume-Uni	1998-2008
- CCP 20-30UI /kg et vit K 5-10 mg	France	2006
- CCP 25-50UI/kg et PFC 300 ml (la préparation en Australie ne contient pas la facteur VII, justifiant le plasma) et 5-10 mg de vit K	Australie	2002 2004
- CCP ou plasma : doses non précisées et vit K 10 mg	Etats - Unis (VI ACCP)	2001
- CCP : doses non précisées et vit K 10 mg	Etats-Unis (VII ACCP*)	2004

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

Les recommandations pour la pratique clinique de l'HAS avril 2008 permettent de clarifier une situation encore mal appréhendée par de nombreux praticiens [59].

2.1 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique :

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

o Mode de prise en charge:

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

L'hospitalisation est préférable s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage de l'existence d'un risque hémorragique à court terme, et des signes d'alerte (la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais).

o Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage

Quelque soit le mode de prise en charge, les mesures du tableau 11 sont recommandées.

Tableau 11: Mesures correctrices en cas de surdosage sous AVK en fonction de l'INR mesuré et l'INR cible [59]

INR Mesuré	Mesures Correctrices	
	INR cible 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2.5 – 3.5 ou 3 – 4.5)
INR < 4	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K	-----
4 < INR < 6	• Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K	• Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
6 < INR < 10	• Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1 / 2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)	• Saut d'une prise • Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR > 10	• Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1 / 2 ampoule buvable forme adulte)	• Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé

o **A faire dans tous les cas:**

- La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.
- Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain. En cas de persistance d'un INR supra thérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.
- La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

2.2 Conduite à tenir en cas d'hémorragie spontanée ou traumatique :

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

a. Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si l'environnement médico-social du patient le permet, ou le type d'hémorragie le permet (épistaxis rapidement contrôlable...).

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

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

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

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

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

o Médicaments utilisés

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

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

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

o **Modalités thérapeutiques recommandées:**

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.

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

A l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut pas être obtenu rapidement. Si le délai prévisible pour obtenir le résultat est important (au-delà de 30 à 60 min), la réalisation d'un INR par microméthode au lit du patient est recommandée, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1,5) doit être réalisée dans le délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé:

- **d'arrêter l'AVK,**
- **d'administrer en urgence les CCP et la vitamine K:**

Concernant les CCP:

- o si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible: administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 ml/kg dans le cas de l'utilisation de CCP dosés à 25 U/ml de facteur IX (préparations disponibles en France).
- o si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit de la spécialité utilisée.
- o la vitesse d'injection: la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 ml/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction (proportion d'INR < 1,5) en seulement 3 minutes.

Concernant la vitamine K: administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quelque soit l'INR de départ.

Contrôles biologiques :

- Réalisation d'un INR 30 minutes après administration de CCP est recommandée
- Si l'INR reste $> 1,5$ une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant les RCP de la spécialité utilisée, est recommandée.
- La mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

2.3 Conduite à tenir chez le patient victime d'un traumatisme :

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

En cas de traumatisme crânien, sont recommandées:

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

2.4 Réintroduction des AVK après une hémorragie grave :

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par HNF ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulant se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

a. Dans le cas d'une hémorragie intracrânienne

- o Chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire mécanique (PVM):
 - l'existence d'une PVM impose la reprise d'une anticoagulation au long cours.

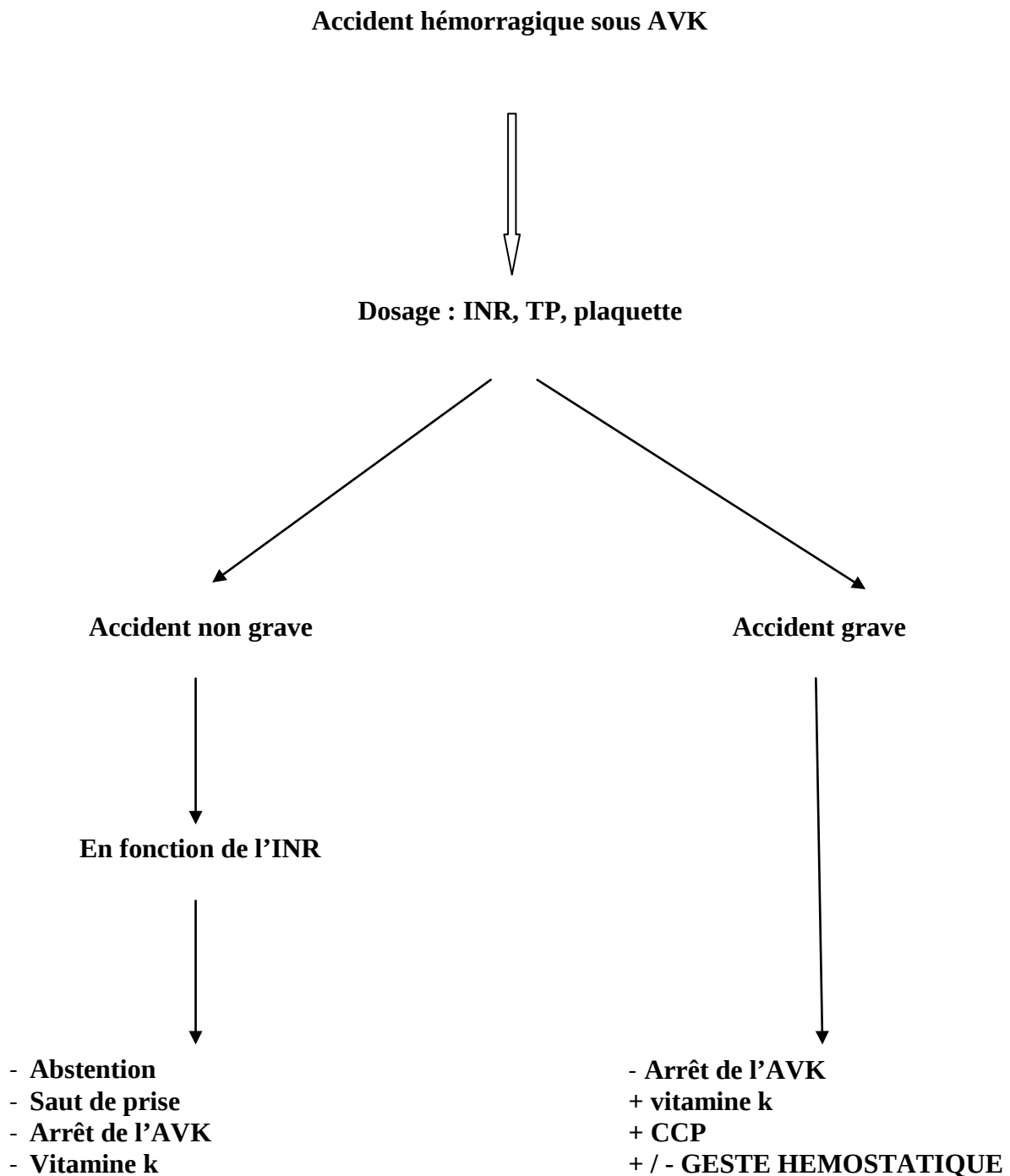
- Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
- Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est souhaitable.
- o Chez un patient ayant une pathologie thromboembolique Artérielle (ACFA):
 - l'arrêt définitif du traitement anticoagulant en cas d'hémorragie intracrânienne à localisation hémisphérique et d'ACFA non valvulaire est recommandé.
- o Chez un patient ayant une maladie thromboembolique veineuse (MTEV):
 - Une fenêtre thérapeutique de normo-coagulation de 1 à 2 semaines est proposée.
 - Une discussion multidisciplinaire pour fixer la durée de cette fenêtre est proposée.
 - En cas de pathologie thromboembolique datant de moins de 1 mois, la mise en place d'un filtre cave est discutée.

b. Dans les autres cas d'hémorragies graves

Une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 heures, à moduler en fonction du risque thromboembolique, est proposée. La reprise de l'anticoagulation est d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique (chirurgical, endoscopique ou endoluminal) a été réalisé et garantit une faible probabilité de récurrence.

Dans notre série, les patients ont tous bénéficié de l'arrêt de l'AVK avec intensification des contrôles biologiques. Ils sont également fait objet d'une prise en charge symptomatique: prise d'une voie veineuse périphérique, oxygénothérapie si nécessaire, remplissage vasculaire si collapsus ou état de choc, transfusion de culots globulaires si anémie sévère ou mal tolérée et geste hémostatique si saignement non ou mal contrôlé par les moyens usuels. Mais on note une non-conformité avec les consensus concernant le traitement spécifique, l'antagonisation de l'effet des AVK est envisagée seulement chez 5 patients, trois cas ont reçu la vitamine K et le PFC et les 2 autres patients ont reçu que le PFC, aucun cas n'a reçu le CCP (absence de disponibilité)

Schéma 2 : Conduite à tenir devant une hémorragie aux AVK



VI. Prévention des complications hémorragiques sous AVK :

1. Respecter les indications des AVK :

Les AVK ont l'autorisation de mise sur le marché dans les indications suivantes [80]:
[tableau 12]

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

Tableau 12 : Les indications des AVK [84]

Indication	INR (fenêtre) et durée de traitement
Fibrillation auriculaire selon les conditions suivantes : – Age < 65 ans facteurs de risque (antécédent d'AVC ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète rétrécissement mitral). En l'absence de facteurs de risque avant l'âge de 65 ans, 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 mitral (particulièrement rétrécissement) si facteurs favorisant : dilatation de l'oreillette gauche et / ou image de contraste spontané 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 : • Avec autre facteur de risque embolique (dysfonction sévère du VG, antécédent thromboembolique. Fibrillation auriculaire..) ou de 1^{er} génération. • Sans autre facteur de risque ou 2^{eme} 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
Traitements 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. Respecter les contre-indications [46] :

2.1 Contre-indications absolues :

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

2.2 Contre-indications relatives :

Risque hémorragique important:

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

3. Conduite pratique du traitement

Un traitement par AVK est souvent prescrit en relais d'une héparinothérapie initiale. Dans ce cas, il faut maintenir inchangée la dose d'héparine et d'administrer simultanément l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit dans la zone thérapeutique à 2 reprises [101].

La plupart des AVK s'administrent en une prise par jour (sauf l'acénocoumarol, pour lequel il est possible de choisir entre une ou deux prises par jour) [96], l'administration se fait le soir. Le premier contrôle a lieu 36 ou 72 heures après la première prise. La dose administrée est ajustée par un quart de comprimé en plus ou en moins selon le résultat de l'INR mesuré toutes les 48 ou 72 heures pendant cette phase d'équilibration, selon que la demi vie d'anticoagulant est courte ou longue. La dose d'équilibre peut varier considérablement d'un malade à l'autre, d'un quart de comprimé à 2 comprimés [85].

Une fois l'équilibre atteint, il est nécessaire d'effectuer un contrôle d'INR hebdomadaire pendant le premier mois. La surveillance sera réalisée une fois par mois lorsque le traitement est stable et bien toléré. Des contrôles biologiques d'INR seront prescrits en cas de symptomatologie intercurrente, une modification d'anticoagulant, ou lors d'une modification thérapeutique [45].

Un carnet de suivi du traitement par les AVK devra être remis à tous les patients, permettant la meilleure prise en charge possible du patient par les différents médecins et par le patient lui-même [45].

4. Situations particulières :

4.1. Gestion péri opératoire des AVK [96]:

a. Risque hémorragique/risque thrombotique :

La prise en charge d'un patient traité par AVK et nécessitant une chirurgie ou un acte invasif nécessite de mettre en balance le risque thrombotique et le risque hémorragique pour déterminer la conduite à tenir optimale parmi 4 possibilités: poursuite des AVK, arrêt des AVK sans relais, arrêt des AVK avec relais, antagonisation des AVK en urgence (tableau 13). Le choix dépend donc de l'évaluation des risques hémorragiques (liés à la fois au patient et au type de chirurgie), thrombotiques et du degré de l'urgence.

Le risque hémorragique est corrélé à l'intensité de l'anticoagulation, plus la valeur de l'INR augmente, plus le risque hémorragique est élevé. Le risque hémorragique dépend également du type de chirurgie [104, 105]. La neurochirurgie, la biopsie rénale et les chirurgies cardiaque, vasculaire, prostatique et carcinologique étendue, sont à risque hémorragique élevé. Les chirurgies digestive, thoracique et orthopédique, sont le plus souvent à risque hémorragique modéré. Enfin, les chirurgies cutanées, dentaire et la chirurgie de la cataracte, sont à risque faible. Le risque thrombotique dépend de l'indication du traitement anticoagulant. Celui chez les patients porteur d'une valve mécanique dépend du type de la valve (bille > disque > double ailette), de son positionnement (mitrale > aortique) et des facteurs de risque éventuellement associés (âge avancé, fibrillation auriculaire, antécédent d'accident ischémique transitoire [AIT] ou d'AVC). Le risque est modéré à l'arrêt du traitement pour les valves à ailette en position aortique, chez un patient sans facteur de risque associé et en rythme cardiaque sinusal (Tableau 14). Il est élevé dans les autres situations. La présence d'une fibrillation auriculaire augmente d'un facteur 2 à 7 le risque d'AVC. Ce risque augmente d'un facteur 5 en présence d'une valvulopathie surajoutée. En pratique, le risque thrombotique est élevé à l'arrêt du traitement en présence d'une fibrillation auriculaire chez un patient avec antécédents d'AIT, d'AVC ou d'embolie systémique. Le risque est modéré dans les autres situations. Peu de données sont disponibles sur le risque d'accident thrombotique à l'arrêt des AVK chez les patients traités au long terme pour une MTEV. Lorsque celle-ci date de moins d'un mois, le risque de récurrence est de 40 % en cas d'arrêt du traitement. En pratique, on considère que le risque thrombotique est majeur à l'arrêt du traitement chez les patients ayant présenté une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse proximale dans les 3 mois précédents, ou des MTEV récidivantes idiopathiques.

Tableau 13: Conduite à tenir en fonction de la balance des risques hémorragiques et thromboemboliques [96]

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

Tableau 14: risque thromboembolique selon la pathologie [96]

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

b. Relais péri-opératoire [96] :

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

o En préopératoire

Les recommandations détaillent les schémas de prise en charge:

- Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter l'AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et de commencer l'héparine à dose curative 48 heures après la dernière prise de fluidione ou de coumadine, ou 24 heures après la dernière prise d'acénocoumarol.

- La réalisation d'un INR la veille de l'intervention est recommandée. Il est suggéré que les patients ayant un INR > 1,5 la veille de l'intervention, bénéficient de l'administration de 5 mg de vitamine K per os. Dans ce cas, un INR de contrôle est réalisé le matin de l'intervention.
- L'arrêt préopératoire des héparines est recommandé comme suit:
 - HNF intraveineuse à la seringue électrique: arrêt 4 à 6 heures avant la chirurgie.
 - HNF sous cutanée: arrêt 8 à 12 heures avant la chirurgie.
 - HBPM: dernière dose 24 heures avant l'intervention.

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

o **En peropératoire:**

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

o **En postopératoire:**

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

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

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

o Valve cardiaque mécanique:

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

Les recommandations pour pratique clinique formalisent ce relais, qui peut être effectué par HBPM à dose curative en 2 injections sous cutanées quotidiennes, par HNF intraveineuse à la seringue électrique, ou par HNF sous cutanée (2-3 injections /jour) à dose curative. La place donnée aux HBPM a été l'objet de discussions et représente une avancée dans la prise en charge péri-opératoire des patients porteurs de valve mécanique. Les RCP précisent que les HBPM étudiées dans cette situation sont l'énoxaparine et la dalteparine et qu'en l'absence de données dans la littérature en péri-opératoire, l'utilisation des HBPM à dose curative en une injection par jour ou du fondaparinux, ne peut être recommandée. En post-opératoire, les héparines doivent être administrées à dose curative dans les 6 à 48 heures postopératoires, selon le risque hémorragique et le risque thromboembolique.

o ACFA:

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

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

o Antécédent de MTEV:

La prise en charge d'un patient traité par AVK dans ce cadre présente quelques particularités. Puisque après un événement thromboembolique veineux, le risque de récurrence,

d'abord majeur, diminue au cours du temps, il est recommandé de différer une chirurgie réglée si cela est possible, au minimum au delà du premier mois suivant un épisode thromboembolique veineux, de préférence au-delà du troisième mois.

Pendant le premier mois, le risque de récurrence est considéré comme très élevé. Le relais par héparines peut sembler insuffisant. Par conséquent, la mise en place d'un filtre cave en préopératoire doit être discutée, ainsi que le choix éventuel d'un filtre optionnel. Cette recommandation s'appuie sur quelques séries de cas concernant la place des filtres cave en périopératoire et surtout sur l'étude prospective randomisée PREPIC. Cette étude a inclus 400 patients avec thromboses veineuses profondes proximales, associées à une embolie pulmonaire dans la moitié des cas. Les patients étaient traités par anticoagulants et étaient randomisés en 2 groupes: 200 patients avec filtre, et 200 patients sans filtre. Au douzième jour, 2 patients (1,1%) dans le groupe filtre versus 9 (4,8%) dans le groupe sans filtre avaient une embolie pulmonaire. Cet argument justifie de discuter la place des filtres cave dans le premier mois suivant la thrombose.

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

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

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

o Risque hémorragique:

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

o **Définition d'un acte urgent:**

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

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

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

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

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

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

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

4.2. AVK et grossesse [106] :

a. Effets indésirables :

Les AVK traversent le placenta. Administrées au premier trimestre de la grossesse, elles sont responsables d'un syndrome polymalformatif décrit sous le nom « d'embryopathie coumarinique » (effondrement de l'ossature nasale, hypotrophie, épiphyses ponctuées, hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds) [107, 108, 109]. Le risque existe principalement quand ils sont administrés entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Pour certains auteurs la période critique est plus longue et s'étend jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée [107].

L'incidence des avortements spontanés augmente également en cas de traitement par AVK au premier trimestre de la grossesse. Elle peut atteindre 25 à 40% des grossesses débutées (108, 109, 110)

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

La demi-vie longue des AVK est un handicap lors de l'accouchement et de la délivrance. L'hypocoagulabilité maternelle n'est ni facile ni rapidement maîtrisable. Idéalement la grossesse ne devrait débuter qu'après consultation et accord du médecin.

b. Gestion du traitement anticoagulant en obstétrique:

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

Les recommandations préconisent de contre-indiquer les AVK entre la 6^{ème} et 12^{ème} semaine pour prévenir l'embryopathie et après la 36^{ème} semaine pour réduire le risque hémorragique. Il est ainsi recommandé, chez les patientes traitées par AVK au long cours, la réalisation systématique d'un test de grossesse et le remplacement des AVK par un traitement par héparine dès que possible. L'indication principale des AVK pendant la grossesse est représentée par les valves cardiaques, en particulier dans le cas de patientes porteuses d'une valve mitrale ancienne ou ayant des antécédents thrombotiques. Pour ces patientes, un relais au cours du deuxième trimestre peut être envisagé [111, 112].

o **Gestion des anticoagulants chez les femmes enceintes ayant des prothèses valvulaires mécaniques [112, 113]:**

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

Chez les femmes enceintes qui ont des valves cardiaques mécaniques: HBPM à dose ajustée 2 fois/jour pendant toute la grossesse. Les doses doivent être ajustées pour atteindre le pic d'anti-Xa préconisé par le fabricant 4 heures après l'injection sous-cutanée.

- HNF à dose ajustée pendant toute la grossesse, administrée par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pour maintenir à mi-distance le TCA au moins au double du témoin ou un taux d'anti-Xa de 0,35 à 0,70 U/mL.

- HNF ou HBPM (comme ci-dessus) jusqu'à la 13^{ème} semaine puis remplacement par l'AVK jusqu'au moment proche de l'accouchement où l'HNF ou l'HBPM sont reprises.

o **Fin de grossesse et accouchement [106]:**

Il est recommandé d'hospitaliser ces patients en fin de grossesse vers 35 ou 36 semaines d'aménorrhée. Cela permet de préparer l'accouchement tant sur le plan cardiaque qu'obstétrical [114]. Un dernier relais des AVK par l'héparine est effectué.

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

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

L'héparinothérapie est recommandée 6 heures après l'accouchement [106]. Les avk sont repris vers le troisième jour du post partum [111].

o **Allaitement [84]:**

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

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

Protocoles des anticoagulants au cours de la grossesse:

- ❖ 0 à 13 semaines d'aménorrhée: HBPM ou HNF.
- ❖ 13 à 36 semaines d'aménorrhée: AVK.

❖ *36 semaines d'aménorrhée à l'accouchement: HBPM ou HNF*

- *TCA: > ou = 2 fois le témoin.*
- *Anti-Xa: de 0,37 à 0,70 U/mL.*

❖ *Post-partum:*

- *héparine à partir de la 6ème heure.*
- *AVK vers le 3ème jour.*

5. Autres moyens de prévention :

Une étude menée par l'AFSSAPS en 2003 auprès des biologistes et pharmaciens a montré que plus de 40% des patients ignorent qu'ils doivent signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien, plus de la moitié des patients (54%) ne savent pas que l'association du traitement AVK avec les AINS est déconseillée, plus de la moitié des patients ne connaissent pas les signes annonciateurs d'un surdosage [84].

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

Dans certains pays, les aspects pratiques du traitement par AVK sont pris en charge par des structures spécialisées appelées cliniques d'anticoagulants (CAC) [85, 115, 116].

La première CAC a été créée en 1949 aux Pays-Bas, actuellement, il existe plus de 80 cliniques dans ce pays qui suivent plus de 90% des patients traités par AVK. L'Italie, l'Amérique du Nord, l'Espagne, l'Allemagne, l'Angleterre, et la France, possèdent également ce type de structure [117]. Une CAC n'est pas destinée à remplacer le médecin traitant, mais elle lui fournit un support logistique de conseil en prenant en charge l'éducation et l'information du malade et en utilisant des méthodes de prescription assistée par ordinateur [85, 115, 116]. L'évaluation des résultats de la prise en charge par ces structures spécialisées a été faite dans de nombreux pays, plus de 70% du temps est passé dans la fourchette thérapeutique souhaitée dans 31 des

37 CAC évaluées en Hollande, et 67% dans une étude américaine, tandis que dans le cas de suivi traditionnel, ce temps est estimé à 50– 60% [119, 120]. Dans une étude non comparative Palareti [72] a retrouvé un faible taux d'hémorragies majeures (1,1 pour 100 patients/an) et fatales (0,25% pour 100 patients/an) par rapport aux taux habituellement décrits dans la littérature.

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

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

A retenir :

1. Rôle du prescripteur:

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

2. Education du patient

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

- la raison pour laquelle ce traitement lui a été prescrit.
- l'INR cible.
- la nécessité d'une surveillance régulière.
- les principes du traitement, et la bonne observance.
- les risques hémorragiques et thrombotiques liés au traitement et les signes annonciateurs d'un surdosage.
- la nécessité de consulter rapidement en cas de surdosage.

- les dangers de l'automédication et des injections intramusculaires.
- L'importance d'informer le médecin quand une grossesse est programmée.

VII. Y a-t-il Des Nouveautés Dans le traitement Anticoagulant ?:

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

Il devient donc facile de comprendre l'enjeu que constitue pour l'industrie pharmaceutique le développement d'un meilleur agent et en particulier le bénéfice à tirer pour les patients âgés de plus en plus nombreux, ayant une fibrillation auriculaire (10% des sujets âgés de plus de 80 ans) [120, 121, 122].

1. Nouveaux anticoagulants oraux :

1.1 Présentation

Au milieu des années 2000 sont apparus de nouveaux anticoagulants oraux inhibant directement la thrombine ou le facteur X activé (Xa). Les molécules commercialisées en France figurent tableau 15. En 2011, d'après l'ANSM, les patients ayant reçu au moins une fois un nouvel anticoagulant représentaient 2% de la totalité des patients exposés aux anticoagulants, soit 53 000 personnes (123). Ces patients sont plus jeunes que la population traitée par AVK : leur âge moyen était de 66,5 ans contre 72,5 ans pour les utilisateurs d'AVK (123).

Tableau 15 : Nouveaux anticoagulants oraux disponibles en France

Famille pharmacologique	Dénomination commune Internationale	Nom commercial	Date de commercialisation
Anti Xa	Rivaroxaban	Xarelto® 10mg	2009
		Xarelto® 10mg	
		Xarelto® 20mg	
	Apixaban	Eliquis® 2,5mg	2012 (prévision)
Inhibiteur direct de la thrombine	Dabigatran étexilate	Pradaxa® 75mg	2008
		Pradaxa® 110mg	
		Pradaxa® 150mg	

1.2 Efficacité, indications et avantages potentiels

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent des caractéristiques importantes par rapport aux AVK. Leur variabilité interindividuelle est moins importante ; ainsi, leur prescription ne nécessite pas de surveillance biologique de la coagulation en pratique de routine, et la posologie varie essentiellement en fonction de l'indication. Initialement utilisés en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, les nouveaux anticoagulants oraux ont vu leurs indications s'élargir suite à deux études cliniques de grande ampleur. En 2009, l'essai randomisé ouvert multicentrique RELY (Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) ayant inclus 18 113 patients présentant une fibrillation auriculaire au sein de 44 pays, a montré qu'une administration biquotidienne de dabigatran à la dose de 110mg et 150mg était aussi efficace que la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques (124). En 2011, l'étude randomisée multicentrique ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), menée en double aveugle chez 14 624 patients au sein de 45 pays, a démontré la non infériorité du rivaroxaban à la dose de 20mg /jour (15mg en cas de clairance de la créatinine comprise

entre 30 et 49 ml/min) par rapport à la warfarine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire sans atteinte valvulaire (125).

Les indications françaises actuelles, qui varient en fonction du type de molécule et du dosage, sont présentées **tableau 16**.

Tableau 16 : Indications des nouveaux anticoagulants oraux en France.

Indication	Molécules
Prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte dans le cadre d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou	Dabigatran 75mg et 110mg Rivaroxaban 10mg Apixaban 2,5mg
Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques dans l'arythmie complète par fibrillation auriculaire non valvulaire	Dabigatran 110mg et 150mg Rivaroxaban 15mg et 20mg
Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde et prévention des récurrences veineuses thrombo-emboliques	Rivaroxaban 15mg et 20mg

1.3 Risque hémorragique et inconvénients d'emploi :

Les anticoagulants oraux inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa sont de nouvelles molécules. A ce titre, le recul sur leur sécurité d'emploi en pratique courante est limité. Ainsi, le ximelagatran, premier inhibiteur direct de la thrombine oral, a été retiré du marché en 2006 deux ans après sa commercialisation suite à la survenue de plusieurs cas de toxicité hépatique fatale. C'est suite à une alerte des autorités japonaises, à l'été 2011, concernant des cas d'hémorragies fatales survenus chez des patients âgés de faible poids traités par dabigatran, que l'ANSM a modifié le résumé des caractéristiques produit de cette molécule ; sa prescription nécessite désormais un contrôle préalable de la fonction rénale.

D'une manière générale, ces médicaments font l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance. Dans le cadre du suivi post autorisation de mise sur le marché, l'ANSM indiquait en juillet 2010 un taux de notification d'effet indésirable de 0,88 pour 1000 patients traités par dabigatran, et de 0,8 pour 1000 patients traités par rivaroxaban, sur une période de

17 mois (123). Celles-ci concernaient essentiellement les accidents hémorragiques, dont 42% d'hémorragies graves sous rivaroxaban. Il faut souligner que ces chiffres sont antérieurs à l'élargissement des indications à la prévention thrombotique dans la fibrillation auriculaire, qui concerne classiquement une population plus âgée avec co-prescriptions fréquentes et traitée au long cours par anticoagulant.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants chez les sujets âgés, généralement absents des études cliniques. Or, comme tout anticoagulant, les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa entraînent une majoration du risque hémorragique. Les études RELY (125) et ROCKET AF (125) ont respectivement montré que le taux d'accidents hémorragiques graves était similaire pour le dabigatran et la warfarine, d'une part (2,71% par an pour le dabigatran 110mg, 3,11% pour le dabigatran 150mg et 3,36% pour la warfarine), et le rivaroxaban et la warfarine, d'autre part (3,60% par an contre 3,45%).

De même que pour les AVK, un certain nombre d'interactions médicamenteuses, ayant le plus souvent pour résultat d'augmenter l'intensité de l'effet anticoagulant, ont été décrites avec les inhibiteurs directs de la thrombine et du facteur Xa (aspirine, AINS, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, immunosuppresseurs, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, rifampicine et antiarythmiques tels la dronédarone, la cordarone ou le vérapamil).

Il convient de souligner que l'élimination des nouveaux anticoagulants oraux se fait majoritairement par voie rénale. Or l'insuffisance rénale est plus fréquente chez les sujets âgés : 50% des patients de la cohorte EPICA, la plus importante publiée à ce jour de patients très âgés sous AVK, présentaient une altération de la fonction rénale (clairance selon Cockcroft < 50ml/min) (126).

Par ailleurs, les nouveaux anticoagulants posent des problèmes spécifiques en cas de survenue d'une hémorragie ou de nécessité d'une intervention chirurgicale urgente. D'une part, il n'existe pas de test biologique validé tel que l'INR permettant de mesurer l'effet anticoagulant

obtenu, si cette caractéristique allège considérablement leur suivi en pratique de routine, elle constitue un désavantage indéniable dans le cadre de l'urgence. Certains examens biologiques permettent d'estimer l'intensité de l'anticoagulation du dabigatran (temps de céphaline activé), du rivaroxaban (tests quantitatifs anti-Xa étalonnés, temps de Quick) et de l'apixaban (tests quantitatifs anti-Xa étalonnés) mais ils ne sont pas standardisés et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence. D'autre part, à la différence des AVK, l'absence d'antidote connu des nouveaux anticoagulants oraux ne permet pas d'antagoniser leur action en cas d'accident hémorragique grave. En cas de surdosage en dabigatran, il faudra recourir si besoin à l'épuration extra-rénale ; l'absorption du rivaroxaban peut être diminuée par l'administration de charbon activé, ainsi que celle de l'apixaban en théorie (mais cela n'a pas été documenté chez l'homme).

L'administration de concentrés prothrombiniques ou de facteur VII activé n'a été que très peu étudiée dans ce contexte.

Enfin, leur coût est pour l'instant dix à vingt fois supérieur à celui des AVK.

L'ensemble de ces arguments nous semble limiter considérablement l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux au sein d'une population de sujets âgés, polymédiquée, à la fonction rénale souvent altérée, soumise à un risque hémorragique particulier lié notamment à la fréquence des chutes. Les AVK constituent encore aujourd'hui la classe thérapeutique de référence dans le traitement et la prévention des accidents thrombotiques et sont responsables d'une iatrogénie conséquente. A ce titre, toute méthode pouvant contribuer à améliorer leurs conditions d'utilisation, notamment l'utilisation de dispositifs de mesure capillaire de l'INR, mérite d'être envisagée.

CONCLUSION

Les Antivitamine K restent à l'heure actuelle le traitement anticoagulant de longue durée de référence.

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

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



RÉSUMÉ

Résumé

L'intérêt clinique des antivitamines K (AVK) a été démontré dans de nombreuses situations pathologiques thromboemboliques. Leur prescription ne cesse d'augmenter. La survenue d'un saignement reste la complication la plus redoutée des AVK et la prévention demeure un souci essentiel dans le suivi des patients sous AVK. Le but de cette étude est de ressortir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives des patients présentant un accident hémorragique sous AVK et de mettre le point sur la prise en charge. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur un an du Janvier 2012 au Décembre 2013 portant sur 15 malades, réalisée au service des urgences de l'hôpital Ibn Tofail de CHU Mohammed VI de Marrakech. L'âge moyen de nos patients est de 54, 6 avec un sexe ratio de 0,5. On note dans notre série le terrain multi-taré des patients sous AVK avec plusieurs antécédents en cause. Le remplacement valvulaire était la principale indication recensée. La majorité de nos patients ne bénéficiaient pas d'une bonne surveillance biologique régulière à base d'International Normalized Ratio (INR). Le saignement extériorisé était le plus fréquent. La conduite était différente en fonction des cas basée sur l'arrêt des AVK, l'administration de vitamine K, la transfusion de culots globulaires et plasma frais congelé et la chirurgie d'hémostase. 13% des patients admis sont décédés. L'index de Landefeld s'est avéré utile, il permet de classer les patients selon le risque prédictif de saignement (élevé moyen ou faible), ce qui concordait avec les résultats de notre étude. Son importance est d'autant plus qu'il est facile à mesurer se basant tout simplement sur des données cliniques, applicable par le médecin en ambulatoire et permet de définir les patients nécessitant une surveillance accrue. La poly médication, l'âge avancé et les tares associées sont apparues comme facteur de risque de saignement sous AVK. La prévention de la survenue de ces accidents est la base de la prise en charge, d'où l'importance de l'information et de l'éducation des différents intervenants dans cette complication iatrogène potentiellement mortelle.

Summary

Hemorrhagic stroke associated with vitamin K antagonists in emergencies The clinical relevance of vitamin K antagonists (AVK) has been demonstrated in many pathological situations thromboembolic their prescription is increasing. The occurrence of bleeding is the most feared complication of VKA and prevention remains a key concern in the despatients monitoring under AVK. The purpose of this study is to highlight the epidemiological, clinical and evolutive characteristics of patients with hemorrhagic stroke in AVK and put the focus on support. We conducted a retrospective study over a period of 2 years (January 2012–December 2013) of 15 patients, performed service emergency of the hospital Ibn Tofail CHU Mohammed VI of Marrakech. The average age of our patients is 54, 6 with a sex ratio of 0.5 (5 men and 10 women). We note in our series multi-calibrated field AVK patients with more history involved. Valve replacement was the main indication identified. The majority of our patients did not have a good biological monitoring based on international normalized ratio (INR). Externalized bleeding was the most common. Conduct was different depending on the case based on the judgment of AVK, administration saw K, transfusion of red blood cells and fresh frozen plasma and surgical homeostasis. 13 % of patients admitted died. The index Landefeld has proved useful, it allows to classify patients according to the predictive risk of bleeding (high medium or low), which was consistent with the results of our study. Its importance is all the more it is easy to measure simply based on data cliniques applicable by the physician-patient and to define patients requiring increased surveillance. Polypharmacy, advanced age and associated defects were identified as risk factor for bleeding under AVK. Preventing the occurrence of these accidents is based on the assumption, hence the importance of information and education of stakeholders in this iatrogenic potentially lethal complication.

Key words vitamin K antagonist, hemorrhage, risk factors, management

ملخص

مضادات الفيتامين ك (AVK) لها أهمية كبرى أثبتت في كثير من الحالات المرضية التخثرية ، وصفة طبية أخذت تزداد، حدوث نزيف تحت هذا الدواء يبقى المضاعفة الأكثر رعبا وتبقى الوقاية مهمة جدا لتتبع المرضى تحت مضادات الفيتامين ك. الغرض من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على خصائص المرضى الذين يتعرضون لنزيف تحت مضاد الفيتامين ك وكيفية التعامل مع هذه الحالة ، أجرينا دراسة بأثر رجعي على مدة سنتين من يناير 2012 إلى دجنبر 2013 خصت 15 مريضا، أجريت في مصلحة مقاومة الصدمات والإنعاش ومصلحة القلب والشرابين بمستشفى ابن طفيل بالمستشفى الجامعي بمراكش، متوسط عمر المرضى هو 54,6 مع نسبة جنس 0,5 (5 رجال و10 نساء)، نلاحظ تعدد الإصابات لدى مرضانا مع العديد من السوابق المرضية ، استبدال الصمامة يمثل السبب الرئيسي للعلاج بمضادات الفيتامين ك، أغلب مرضانا لا يستفيدون من تتبع بيولوجي. النزيف الخارجي كان أكثر شيوعا ،كيفية العلاج اختلفت من حالة لأخرى أساسها توقيف العلاج بمضاد الفيتامين ك، إسهام الفيتامين ك ونقل خلايا الدم الحمراء والبلازما الطازجة المجمدة وجراحة توقيف النزيف ، توفي 13% من المرضى الذين تم إدخالهم، تبين أهمية مؤشر Landefeld وذلك بتصنيف المرضى وفقا للمخاطر التنبؤية للنزيف (منخفضة ، متوسطة أو عالية)وهو ما يتماشى مع نتائج دراستنا ، تتجلى أهميته في كونه سهل الحساب انطلاقا من معطيات سريرية ، يعمل به خارج مصالح الاستشفاء ويساعد على تعريف المرضى الذين يحتاجون لمتابعة مكثفة، كثرة الأدوية والتقدم في السن والأمراض المصاحبة تمثل عامل خطير لحدوث النزيف تحت مضادات الفيتامين ك.

الوقاية من حدوث هذا النزيف تمثل أساس العلاج، ومن هنا تأتي أهمية المعلومات ووعي جميع الأطراف من أجل تفادي هذه المضاعفة القاتلة نسبيا.

الكلمات الأساسية مضادات الفيتامين ك-نزيف- عوامل الخطر-العناية الطبية.



BIBLIOGRAPHIE

1 – M. C. GUILLIN.

La coagulation: physiologie et exploration. Encycl.

Méd. Chir. Sang, 13000 C 40, 8p.

2 – JACKSON C. M. et NEMERSON Y.

Blood coagulation. Annu. Rev.

Biochem., 1980, 49, 765-811.

3 – JOSSO F. Coagulation du sang.

Dans: Dreyfus B. (Ed), hématologie. Flammarion, edit.,

Paris, 1984, 150-154.

4 – Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M.

Newer concepts of blood coagulation.

Haemophilia 1998; 4: 331-41111

5 – Mueller RL, Scheidt S.

History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future.

Circulation. 1994 Jan 1; 89(1):432-49.

6 – Campbell H, Roberts W, Smith W, Link K.

Studies of the hemorrhagic sweet clover disease: I. The preparation of hemorrhagic concentrates.

The Journal of Biological Chemistry. 1940; 136:47-55.

7 – Butt H, Allen E, Bollman J.

A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylenebis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies.

Proc Staff Meet, Mayo Clin. 1941;16:388–95.

8– Link K.

The discovery of dicumarol and its sequels.

Circulation. 1959;19:97–107.

9– Pollock B.

Clinical experience with warfarin (coumadin) sodium, a new anticoagulant. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1955;159:1094–7.

10– Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorft P.

Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proceedings of the Nation AcadSci USA. 1974;71:2730–3.

11– Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Schéma commun des autorisations de mise sur le marché des spécialités antivitamine K (AVK). Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. <http://www.ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2> [dernière consultation 30/05/2012]

12– Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A.

Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Pharmacology. 2008 Nov 25;65(4):365–75.

13– Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G.

Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb 6;141(2 suppl):e44S–e88S.

14– Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C.

Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association Journal. 2008 Jul 29;179(3):235–44.

15– Visser L, Van Schaik R, Van Vliet M, Trienekens P, De Smet P, Vulto A, et al.

The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. Thrombosis and Haemostasis. 2004;92(1):61–6.

16– Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL,

et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. New England Journal of Medicine. 2005;352(22):2285–93.

17– Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M,

et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of internal medicine. 2005;165(10):1095–106.

18– Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E,

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

Haematologica. 2006;91(12):1621–7.26. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Archives of internal medicine 2007; 167: 1414–9.

19– Broekmans A, Bertina R, Loeliger E, Hofman V, Klingemann H.

Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. Thrombosis and Haemostasis.1983;49(3):251.

20– Grimaudo V, Guinessaz F, Hauert J, Sarraj A, Kruithof E, Bachmann F. Necrosis of skin induced by coumarin in a patient deficient in protein S.

British Medical Journal. 1989;298(6668):233–4.

21– Organisation Mondiale de la Santé.

Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Série de rapports techniques, N°687. 1983.

22– The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group.

New England Journal of Medicine. 1995 Jul6;333(1):5–10.

23– Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al.

Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy).

Thrombosis and Haemostasis. 1997;78(6):1438–43.

24– Les médicaments antivitamines K (AVK).

Mise au point sur les AVK. Principales informations concernant les indications et la surveillance du traitement pour les professionnels de santé, 08 Janvier 2004

25– Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Antivitamines K (AVK). Saint-Denis: AFSSAPS; 2009. <http://www.ansm.sante.fr/Dossiers---thematiques/Anti---vitamine---K---AVK/Information---pour---les---professionnels---de---sante/%28offset%29/2>

26– Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L.

Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Archives of internal medicine 2007; 167: 1414–9.

27– Hirsh J, Raschke R.

Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:188S–203S.

28– Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 287S–310S.

29– Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E.

Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. Circulation 1994; 89: 635–41.

30– Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R,

et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel and aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk.

The Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesatran for Prevention of Vascular Events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008; 39: 1406–8.

31– Ruiz–Nodar JM, Marin F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J,

et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818–25.

32– Kearon C, Hirsh J.

Management of anticoagulation before and after elective surgery.

N Engl J Med 1997; 336: 1506–11.

33– Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al.

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15–9.

34– 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.

35– Sjöblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norving B, Fahlen M, Samuelsson M, and al.

Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study.

Stroke 2001; 32: 2567–74.

36– Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al.

The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage.

Neurology 2007; 68: 116–21.

37– Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin,

hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage.

Neurology 2004; 63: 1059–64.

38– Aida Soufiani. Thèse:

complications hémorragiques des anticoagulants oraux 2005.

39– 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.

40– 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.

41– 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.

42– 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.

43– 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.

44– Abbas MA, Collins JM, Olden KW, Kelly KA.

Spontaneous intramural small bowel hematoma: clinical presentation and long-term outcome. *Arch Surg* 2002;137: 306–10.

45– JM Zini.

Antagonistes de la vitamine K. *Encycl Méd Chir*,

AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4–0210, 1998, 4p.

46– 46. Robert G. Hart, MD; Bradley S. Boop, MD David C. Anderson, MD.

Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses.

American Heart Association; 1995; 26: 1471–1477.

47– Weisberg LA.

Significance of the fluid–blood interface in intracranial hematomas in anticoagulated patients.

Comput Radiol.1987; 11: 175–179.

48– Livoni JP, McGahan JP.

Intracranial fluid–blood levels in the anticoagulated patient. *Neuroradiology*. 1983; 25: 335–337.

49– Huang TY, Ahn SS.

Sedimentation level in intracerebral hematoma in patients receiving anticoagulation therapy. South Med J. 1993; 86: 1168–1170.

50– Gras Champel V, Pannier M, Tellier V, Voyer A, Roussel B.

Hémorragies intracrâniennes associées à un traitement anticoagulant oral. Thérapie 2002; vol 75;n 3; 297–301.

51– Katja E. Wartenberg,

Stephan A. Mayer. Reducing the risk of ICH enlargement. Journal of the Neurological Sciences 261 (2007);=99–107.

52– Hart RG, Pearce LA.

In vivo antithrombotic effect of aspirin: dose versus nongastrointestinal bleeding. Stroke. 1993; 24:138–139.

53– Sandra L Kopp.

Spinal hematoma. Seminars in Pain Medicine; vol 2; issue 4; December 2004; 237–243.

54– Tremey B, Vigue B.

Prise en charge des accidents des anticoagulants. Réanimation 2008; vol 17; 363–369.

55– Beyth RJ; Quinn ML; Landefeld S.

Prospective evaluation of index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med 105;1998; 91–99.

56– Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL,

Rosenblatt MW, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy.

J Clin Epidemiol 1989; 42(8):711–8.

57– M. Makris, H. G. Watson.

The management of coumarin-induced overanticoagulation.

British journal of haematology 2001, 114; 271–280.

58– B. Tremey.

Prise en charge des hémorragies sous antivitamine K en 2008 Enfin des recommandations!

Journal Européen des Urgences (2009) 22, S5–S10.

59– Haute Autorité de Santé.

Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier – avril 2008. Journal des Maladies Vasculaires (2008), 115; No of Pages 12

60– B. Tremey.

Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines K.

Journal Européen des Urgences (2009) 22, S1–S4.

61– Irène Fermont. le rapport bénéfice risque des traitements anticoagulants.
<http://www.urgence-pratique.com/2articles/pharmaco/Anticoagulant.htm>.
consulté en novembre 2009.

62– D. Viennet, A. Cannamela, R.

Gonthier. Complications hémorragiques liées aux anti vitamine K chez les 75 ans et plus au service d'urgence: intérêt d'un index prédictif de saignement.
JEUR, 2004, 17, 15–20.

63– Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A

multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. Ann Intern Med 2000; 133: 687–95.

64– Rebecca J. Beyth, Linda M.

Quinn et C. Seth Landefeld. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin.
Am J Med. 1998; 105: 91–99.

65– Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the eighth ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2008 June; 133 suppl: 257–298.

66– Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C,

et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis. Chest 2004; 126: 1938–45.

67– Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A.

Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation.

Blood Coagul Fibrinolysis 1993; 4: 739–41.

68– Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS,

et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation.

Ann Intern Med 2004; 141: 745–52.

69– Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret–Vassal J, et al.

Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department.

Intensive care medicine. 2009; in press.

70– Hylek EM, Evans–Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S.

Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation.

Circulation 2007; 115: 2689–96.

71– Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al.

Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation.

N Engl J Med 2003; 349: 1019–26.

72– Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Moia M, Guazzaloca G, Musolesi S, Coccheri S.

Oral anticoagulant treatment in the elderly : a nested, prospective, case-control study.

Arch Intern Med 2000; 160: 470–480.

73– Debray M, Pautas E, Couturier P, et al.

Anticoagulation orale en pratique gériatrique.

Revue Medecine Interne 2003 ; 24 ; 107–117.

74– Bura-Rivière A, Reny JL et Emmerich J.

Pathologie iatrogène en angiologie.

Encycl Méd chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2-0542, 2001, 4p.

75– D. Viennet, A. Cannamela, R.

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

Journal européen des urgences, 2004, 17, 15–20.

76– Stroke prevention in atrial fibrillation investigators.

Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation.

Arch Intern Med 1996; 156;409–16.

77– Wolfe MM, Lichenstein DR, Singh G.

Gastrointestinal toxicity of non steroid anti inflammatory drug.

New England Journal of Medicine 1999; 340: 1888.

78– Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, Klimek M, Hirsh J.

A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin and heart valve replacement.

N Eng J Med. 1993; 329: 524-529.

79– Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puga FJ, Wallace RB, Danielson GK, Orszulak TA, Piehler JM, Schff HV.

Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole.

Am J Cardiol. 1983; 51: 1537-1541.

80– Altman R, Bouillon F, Rouvier J, Raca R, de la Fuente Favaloro K.

Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. J Thorac Cardiovascular Surg. 1976; 72: 127-129.

81– Dale J, Myhre E, Loew D.

Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. Am Heart J. 1980; 99: 746-751.

82– Mahe I, Bernard N, Drouet L, Simoneau G, Mazoyer E, Bal dit Sollier C, Caulin C, Bergmann J F.

Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin. British Journal of Clinical Pharmacology; 2004; 59: 3; 371-374.

83– Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA,

Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation.

JAMA 1998; 279: 657-662.

84– Neree C.

Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: across-sectional study in general practice. The European journal of general practice 2006; 12: 163–8.

85– Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Antivitamines K. www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK. 03 juillet 2008.

86– Boneu B.

Anticoagulants–utilisation pratique.

Encycl Méd Chir, cardiologie, 11–913–A–10, 2000, 8p.

87– Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S.

Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. Archives of internal medicine 2004; 164: 2044–50.

88– Levine MN, Hirsh J, CS Landefeld et G Raskob.

Les complications hémorragiques du traitement anticoagulant.

Poitrine 102(1992), pp. 352S–363S.

89– Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, et al.

Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination.

Am Surg 2001; 67: 1098–100.

90– Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E, Wasser TE, Pasquale MD.

Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients.

J Trauma 2001; 51:1147–51; discussion 51–2.

91 – P Pollin et P Lefevre.

Produits sanguins labiles. Encycl Méd Chir, anesthésie réanimation, 36-730-A-10, 2003, 10 p.

92 – Arrêté du 3/12/1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé.

93 – H. Gouezec, P. Jegou, Pierre Bétrémieux C,

Stanislas Nimubona d, Isabelle Grulois. Les indications des produits sanguins labiles et la physiologie de la transfusion en médecine. Transfusion clinique et biologique.

Vol 12; 2005; 169-176.

94 – P Poullin et P Lefevre.

Médicaments dérivés du plasma.

Encycl Méd Chir, Anesthésie réanimation, 36-730-A-20, 13 p.

95 – Hellstern P, Halbmayer WM, Kohler M, Seitz R,

Muller Berghaus G. Prothrombin complex concentrate: indications, contraindications, and risks: a task force summary.

Thromb Res 1999; 95: S3-S6.

96 – Vidal 2006.

97 – A Godier, G Pernod, P Sié.

Gestion péri opératoire des avk: recommandations 2008.

MAPAR 2009, 331-339.

98 – Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, Brenner B.

Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex[®]) for rapid reversal of oral anticoagulation.

Throm Res 2004; 113: 371–8.

99– Cartmill M, Dolan G, Byrne PO.

Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies.

Br J Neurosurg 2000; 14: 458–61.

100– Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, Hoff JT.

Use of factor IX complex in warfarin related intracranial hemorrhage.

Neurosurgery 1999; 45:1113–8.

101– 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;121–3

102– 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.

103– Sjoblom L, Hendemark HG, Lindgren A, Norving B, Fahlen M, Samuelsson M,

and al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study.

Stroke 2001; 32: 2567–74.

104– 103. Vigué B, Tremey B, Tazaroute K.

Hémorragies sous antivitamines K: les freins à la prescription du PPSB, mythes et réalités.

Journal Européen des urgences; 2007 ; 20; 151–159.

105– D'après la communication du Pr A.

Steib. Gestion périopératoire des AVK.

Journal de Chirurgie (2009) 146, S6–S9.

106– Douketis JD.

Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians.

Thromb Res 2002; 108: 3–13.

107– R Taurelle, F Lécuru, C Bauwens.

Traitement anticoagulant au cours de la grossesse.

Encycl Méd Chir, Gynécologie/Obstétrique, 5–044–A–15, Thérapeutique, 25–758–B–10, Cardiologie–Angéiologie, 11–921–A–10, 1997, 5 p.

108– Hall JG, Pauli RP, Wilson KM.

Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.

Am J Med 1980; 68: 122–140.

109– Iturbe-Allesio I, Carmen Fonseca M, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E.

Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves.

N Engl J Med 1986; 315:1390–1393.

110– Sareli P, England MJ, Berk MR et al.

Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valves prosthesis.

Am J Cardiol 1989; 63: 1462–1465.

111– Oakley C.

Pregnancy in patients with prosthetic heart valve.

Br Med J 1983; 286:1680-1681.

112– Yesim Dargaud, Lucia Rugeri.

Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte et maniement des antithrombotiques.

Le Praticien en anesthésie réanimation (2009) 13, 404–410.

113– Bates SM, et al.

Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).

Chest 2008; 133: 844S–86S.

114– J. Conard, M.H. Horellou, M.M Samama.

Grossesse et maladie thromboembolique veineuse: À propos des recommandations nord-américaines et européennes.

Journal des Maladies Vasculaires (2009) 34, 300–313.

115– Taurelle R. Cardiopathie et grossesse. Tournai Med.

Mises à jour en gynécologie obstétrique.

Vigot. Paris. 1981; 171–194.

116– Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants.

Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 1ère partie. STV 1998; 10: 291–313.

117– 116. Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants.

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

STV 1998; 10: 360–373.

118– Leger P, Cambus JP, Bonen B, Boccolon H.

Les cliniques des anticoagulants. Sang thrombose vaisseaux 2003; 15; N6; 288–290.

119– Chiquette E, Amato MG, Bussey HI.

Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care.

Arch Intern Med 1998; 158: 1641–1647.

120– Holmt T, Lassen JF, Husted SE, Christensen P, Heickendorff L.

A randomized controlled trial of shared care versus routine care for patients receiving oral anticoagulant therapy.

J Intern Med 2002; 252(4): 322–331.

121– Samama MM, Gerotziaf G.

Les nouveaux anticoagulants.

Ann Pharm Fr 2007, 65: 85–94. Elsevier Masson.

122– Samama MM.

Les nouveaux antithrombotiques.

La presse médicale 2005; 34 :1309–14.

123– Weitz JI, Hirsh J, Samama MM.

New anticoagulant drug. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.

Chest 2004; 126: 265–86

124– Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Les anticoagulants en France en 2012 : état des lieux et surveillance. ANSM ; 2012.
[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour les professionnels-de-sante/%28offset%29/2](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK/Information-pour-les-professionnels-de-sante/%28offset%29/2) [dernière consultation 30/07]

125– Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A,

et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.
New England Journal of Medicine. 2009 Sep 17; 361(12):1139–51.

126– Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W,

et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Non valvular Atrial Fibrillation.
New England Journal of Medicine. 2011 Sep 8; 365(10):883–91.

127– 125. Poli D, Antonucci E, Testa S, Toso A, Ageno W, Palareti G, et al. Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment: Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation.

Circulation. 2011 Aug 1; 124(7):824–9

128– Poli D, Antonucci E, Testa S, Toso A, Ageno W, Palareti G, et al.

Bleeding Risk in Very Old Patients on Vitamin K Antagonist Treatment: Results of a Prospective Collaborative Study on Elderly Patients Followed by Italian Centres for Anticoagulation.
Circulation. 2011 Aug 1; 124(7):824–9.

129– Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Traitement anticoagulant par anti-vitamines K(AVK): améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK.

L'iatrogénie médicamenteuse. Janvier 2001

130– Elalamy I.

Accidents des traitements anticoagulants oraux.

EMC–Traité d'urgence.2003;25–190–B–10

131– H Levesque.

Risques hémorragiques des Anti-vitamines K au cours de la maladie thromboembolique veineuse. J Mal Vasc. 2002, 27(3):129–136

132– American Geriatrics Society Clinical Practice Committee.

The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. American Geriatrics Society guideline. J Am Geriatr Soc. 2002 Aug;50(8):1439–45. This article on Pub Med

133– White RH, Mc Burnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ, Bovill E, Knepper L.

Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: adherence with guidelines in an elderly cohort. Am J Med. 1999 Feb;106(2):165–71

134– Proceedings of the Seventh ACCP

Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. Chest. 2004 Sep;126(3 Suppl):172S–696S*

135– C Héritier. Comment réduire les risques des AVK? La revue du praticien Médecine générale.

2007 Janvier;21(754–755): 42–45

136– Surdosage en AVK.

Protocoles/CODU– Hospitalier–Cochin–StVP(Paris)–Thérapeutique

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بآذلاً وسعي
في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه الله
ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض كلية الطب و الصيدلة مراكش

أطروحة رقم 43

سنة 2014

حوادث النزيف المرتبطة بمضادات الفيتامين ك في المستعجلات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/06/25

من طرف

السيد رشيد قسو

المزداد بتاريخ 19 يوليوز 1987 تاكزيرت - بني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات الفيتامين ك - نزيف - عوامل الخطر - العناية الطبية

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيد ه. نجمي

أستاذ مبرز في طب الإنعاش و التخدير

السيدة س. الكريمي

الحكام

أستاذة مبرزة في طب أمراض القلب و الشرايين