



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2011

THESE N° 61

Accidents aux AVK

Etude rétrospective à propos de 30 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2011

PAR

Mr. **Abdelfattah BOUNNIT**

Né le 25 Mars 1986 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Anti-vitamine K-saignement-INR.

JURY

Mr. **M. SAMKAOUI**

Professeur agrégé en Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

Mr. **M. BOUGHALEM**

Professeur en Anesthésie Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. **J. LALAOUI SALIM**

Professeur agrégé en Anesthésie Réanimation

Mr. **A. EL FIKRI**

Professeur agrégé en Radiologie


} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ ﴾

الأممات: ١٥

صَلِّهِ اللَّهُ الْعَظِيمَ

A decorative flourish consisting of several overlapping loops and a long horizontal line extending to the right, framing the title.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

| | | |
|---------------|----------------|-----------------------------|
| ABOUSSAD | Abdelmounaim | Néonatalogie |
| AIT BENALI | Said | Neurochirurgie |
| ALAOUI YAZIDI | Abdelhaq | Pneumo-ptisiologie |
| BELAABIDIA | Badia | Anatomie-Pathologique |
| BOUSKRAOUI | Mohammed | Pédiatrie A |
| CHOULLI | Mohamed Khaled | Neuropharmacologie |
| EL HASSANI | Selma | Rhumatologie |
| ESSADKI | Omar | Radiologie |
| FIKRY | Tarik | Traumatologie- Orthopédie A |
| FINECH | Benasser | Chirurgie – Générale |

| | | |
|-------------|------------|---------------------------|
| KISSANI | Najib | Neurologie |
| KRATI | Khadija | Gastro-Entérologie |
| LATIFI | Mohamed | Traumato – Orthopédie B |
| MOUTAOUAKIL | Abdeljalil | Ophtalmologie |
| OUSEHAL | Ahmed | Radiologie |
| RAJI | Abdelaziz | Oto-Rhino-Laryngologie |
| SARF | Ismail | Urologie |
| SBIHI | Mohamed | Pédiatrie B |
| SOUMMANI | Abderraouf | Gynécologie-Obstétrique A |

PROFESSEURS AGREGES

| | | |
|---------------------|------------|-----------------------------|
| ABOULFALAH | Abderrahim | Gynécologie – Obstétrique B |
| AIT SAB | Imane | Pédiatrie B |
| AKHDARI | Nadia | Dermatologie |
| AMAL | Said | Dermatologie |
| ASMOUKI | Hamid | Gynécologie – Obstétrique A |
| ASRI | Fatima | Psychiatrie |
| BENELKHAÏAT BENOMAR | Ridouan | Chirurgie – Générale |
| BOUMZEBRA | Drissi | Chirurgie Cardiovasculaire |
| CHABAA | Laila | Biochimie |
| CHELLAK | Saliha | Biochimie-chimie |
| DAHAMI | Zakaria | Urologie |
| EL FEZZAZI | Redouane | Chirurgie Pédiatrique |
| EL HATTAOUI | Mustapha | Cardiologie |
| ELFIKRI | Abdelghani | Radiologie |
| ESSAADOUNI | Lamiaa | Médecine Interne |

| | | |
|----------------------|-----------------------|---|
| ETTALBI | Saloua | Chirurgie – Réparatrice et plastique |
| GHANNANE | Houssine | Neurochirurgie |
| LMEJJATTI | Mohamed | Neurochirurgie |
| LOUZI | Abdelouahed | Chirurgie générale |
| MAHMAL | Lahoucine | Hématologie clinique |
| MANSOURI | Nadia | Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie |
| MOUDOUNI | Said mohammed | Urologie |
| NAJEB | Youssef | Traumato - Orthopédie B |
| OULAD SAIAD | Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| SAIDI | Halim | Traumato - Orthopédie A |
| SAMKAOUI | Mohamed Abdenasser | Anesthésie- Réanimation |
| TAHRI JOUTEI HASSANI | Ali | Radiothérapie |
| YOUNOUS | Saïd | Anesthésie-Réanimation |

PROFESSEURS ASSISTANTS

| | | |
|----------------|---------|----------------------------|
| ABKARI | Imad | Traumatologie-orthopédie B |
| ABOU EL HASSAN | Taoufik | Anesthésie - réanimation |
| ABOUSSAIR | Nisrine | Génétique |
| ADALI | Imane | Psychiatrie |
| ADALI | Nawal | Neurologie |
| ADERDOUR | Lahcen | Oto-Rhino-Laryngologie |
| ADMOU | Brahim | Immunologie |

| | | |
|----------------|---------------|---|
| AGHOUTANE | EI Mouhtadi | Chirurgie – pédiatrique |
| AIT BENKADDOUR | Yassir | Gynécologie – Obstétrique A |
| AIT ESSI | Fouad | Traumatologie-orthopédie B |
| ALAOUI | Mustapha | Chirurgie Vasculaire périphérique |
| ALJ | Soumaya | Radiologie |
| AMINE | Mohamed | Epidémiologie - Clinique |
| AMRO | Lamyae | Pneumo - phtisiologie |
| ANIBA | Khalid | Neurochirurgie |
| ARSALANE | Lamiae | Microbiologie- Virologie |
| ATMANE | EI Mehdi | Radiologie |
| BAHA ALI | Tarik | Ophtalmologie |
| BAIZRI | Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| BASRAOUI | Dounia | Radiologie |
| BASSIR | Ahlam | Gynécologie – Obstétrique B |
| BELKHOUCHE | Ahlam | Rhumatologie |
| BEN DRISS | Laila | Cardiologie |
| BENCHAMKHA | Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique |
| BENHADDOU | Rajaa | Ophtalmologie |
| BENHIMA | Mohamed Amine | Traumatologie-orthopédie B |
| BENJILALI | Laila | Médecine interne |
| BENZAROUEL | Dounia | Cardiologie |
| BOUCHENTOUF | Rachid | Pneumo-phtisiologie |
| BOUKHANNI | Lahcen | Gynécologie – Obstétrique B |

| | | |
|---------------------------|----------------|---|
| BOURRAHOUAT | Aicha | Pédiatrie |
| BOURROUS | Monir | Pédiatrie A |
| BSSIS | Mohammed Aziz | Biophysique |
| CHAFIK | Aziz | Chirurgie Thoracique |
| CHAFIK | Rachid | Traumatologie-orthopédie A |
| CHAIB | Ali | Cardiologie |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI | Najat | Radiologie |
| DIFFAA | Azeddine | Gastro - entérologie |
| DRAISS | Ghizlane | Pédiatrie A |
| DRISSI | Mohamed | Anesthésie -Réanimation |
| EL ADIB | Ahmed rhassane | Anesthésie-Réanimation |
| EL ANSARI | Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| EL BARNI | Rachid | Chirurgie Générale |
| EL BOUCHTI | Imane | Rhumatologie |
| EL BOUIHI | Mohamed | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| EL HAOUATI | Rachid | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| EL HAOURY | Hanane | Traumatologie-orthopédie A |
| EL HOUDZI | Jamila | Pédiatrie B |
| EL IDRISSE SLITINE | Nadia | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| EL JASTIMI | Said | Gastro-Entérologie |
| EL KARIMI | Saloua | Cardiologie |
| EL KHAYARI | Mina | Réanimation médicale |
| EL MANSOURI | Fadoua | Anatomie - pathologique |

| | | |
|------------------|-------------------|---|
| EL MGHARI TABIB | Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| EL OMRANI | Abdelhamid | Radiothérapie |
| FADILI | Wafaa | Néphrologie |
| FAKHIR | Bouchra | Gynécologie – Obstétrique B |
| FICHTALI | Karima | Gynécologie – Obstétrique B |
| HACHIMI | Abdelhamid | Réanimation médicale |
| HAJJI | Ibtissam | Ophtalmologie |
| HAOUACH | Khalil | Hématologie biologique |
| HAROU | Karam | Gynécologie – Obstétrique A |
| HERRAG | Mohammed | Pneumo-Phtisiologie |
| HOCAR | Ouafa | Dermatologie |
| JALAL | Hicham | Radiologie |
| KADDOURI | Said | Médecine interne |
| KAMILI | El ouafi el aouni | Chirurgie – pédiatrique générale |
| KHALLOUKI | Mohammed | Anesthésie-Réanimation |
| KHOUCHANI | Mouna | Radiothérapie |
| KHOULALI IDRISSE | Khalid | Traumatologie-orthopédie |
| LAGHMARI | Mehdi | Neurochirurgie |
| LAKMICH | Mohamed Amine | Urologie |
| LAOUAD | Inas | Néphrologie |
| LOUHAB | Nissrine | Neurologie |
| MADHAR | Si Mohamed | Traumatologie-orthopédie A |
| MANOUDI | Fatiha | Psychiatrie |

| | | |
|---------------|-----------------|--------------------------|
| MAOULAININE | Fadlmrabihrabou | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| MATRANE | Aboubakr | Médecine Nucléaire |
| MOUAFFAK | Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| MOUFID | Kamal | Urologie |
| MSOUGGAR | Yassine | Chirurgie Thoracique |
| NARJIS | Youssef | Chirurgie générale |
| NEJMI | Hicham | Anesthésie - Réanimation |
| NOURI | Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| OUALI IDRISSE | Mariam | Radiologie |
| QACIF | Hassan | Médecine Interne |
| QAMOUSS | Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| RABBANI | Khalid | Chirurgie générale |
| RADA | Noureddine | Pédiatrie |
| RAIS | Hanane | Anatomie-Pathologique |
| ROCHDI | Youssef | Oto-Rhino-Laryngologie |
| SAMLANI | Zouhour | Gastro - entérologie |
| SORAA | Nabila | Microbiologie virologie |
| TASSI | Noura | Maladies Infectieuses |
| TAZI | Mohamed Illias | Hématologie clinique |
| ZAHLANE | Mouna | Médecine interne |
| ZAHLANE | Kawtar | Microbiologie virologie |
| ZAOUI | Sanaa | Pharmacologie |
| ZIADI | Amra | Anesthésie - Réanimation |
| ZOUGAGHI | Laila | Parasitologie –Mycologie |

DEDICACE

Je dédie cette thèse ...



A mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureux. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence.

Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

{ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا}

A mes très chers frères

Abdelkrim, Younes avec sa femme Nadia et son adorable petit ange Aya, Abdeljalil et le grand Noureddine.

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

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

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.

Je vous souhaite une vie pleine de joie.

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

A la famille BENTEBBAKH,

A la famille BOUNNIT,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A mes très chers amis

AHROUI Y., ELJAMILI M., ESSAFA C., EL BARAKA Z., DEHHAZE A. ALI OUHADDOU M., KADDOURI F., LAMIRAT H., HIROUAL S., AZEROUAL M., TALOUDI A., ELALLOUCHI A., ELALLOUCHI Y., CHEHBOUNI M., CHAOUI A. KAMAREZZAMAN Y.

Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour. Que Dieu vous procure bonheur, santé et grand succès.

A mes amé(e)s et collègues,

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous et à toutes, longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A la famille AHROUI et BOURIAD,
A la famille ESSAFA et ROBAZZA,
A la famille EL BARAKA
A la famille AZEROUAL,
A la famille KADDOURI,
A la famille KAMAR EZZAMAN,
A la famille DEHHAZE

*Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments
les plus sincères et les plus affectueux.*

*A tous mes futurs patients, je ferais de mon
mieux pour vous soigner.*

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

Remerciements

A mon maître et président de thèse :

Pr. M. SAMKAOUI

Professeur agrégé en anesthésie réanimation

Chef de service de réanimation au CHU Mohammed VI

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Je vous remercie également pour votre enseignement.

Je suis très reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A mon maître et rapporteur de thèse :

Dr. M. BOUGHALEM, professeur d'anesthésie et de réanimation

Chef de service d'anesthésie et de réanimation à l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je suis très touché par votre disponibilité et par le réconfort que vous m'avez apporté lors de mon passage au service ainsi que lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge :
Pr. J. LALAOUI SALIM
Professeur agrégé d'anesthésie réanimation
HMA de Marrakech

Vous m'avez fait honneur en faisant partie du jury de ma thèse.

J'ai pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines tout au long de l'élaboration de ce travail. Veuillez accepter, Professeur, mes sincères remerciements et mon profond respect.

A mon maître et juge :
Pr. M. EL FIKRI
Professeur agrégé de radiologie
HMA à Marrakech

Vous avez accepté très spontanément de faire partie du jury. Je vous remercie de votre enseignement et vos connaissances transmises avec générosité lors de mon passage dans votre service.

Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect et mon entière gratitude.

Au Dr. QUAMOUS:

*Professeur assistant au service d'anesthésie réanimation à
l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech*

*Aucune expression ne saurait témoigner de ma gratitude et de
la profonde estime que je porte à votre personne. Votre aide à
la réalisation de ce travail était d'un grand apport.*

*Veillez accepter, Professeur, l'expression de mes
remerciements les plus distingués.*

*A tout le personnel du service d'anesthésie et réanimation à
l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech*

En témoignage de ma gratitude et de mes remerciements.

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

ABREVIATIONS

AC : Anticoagulant.

ACO : Anticoagulants oraux.

AFSSAP : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

AIT : Accident ischémique transitoire.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ATCD : Antécédents.

AVC : Accidents vasculaires cérébraux.

AVCH : Accident vasculaire cérébral hémorragique.

AVP : Accident de la voie publique.

AVK : Anti-vitamine K.

EDC : Etat de choc.

FCP : Fosse cérébrale postérieure.

HAS : Haute autorité de santé.

Hb : Hémoglobine.

HIC : Hématome intracérébral.

HTA : Hypertension artérielle.

IDM : Infarctus du myocarde.

INR : International normalized ratio.

ISI : International sensitivity index.

IV : Intraveineux.

MVTE : Maladie veineuse thrombo-embolique.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PFC : Plasma frais congelé.

PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart B.

TCA : Temps de céphaline activée.

TP : Taux de prothrombine.

TTR : Time in the therapeutic range (temps passé dans la zone thérapeutique).

UI : Unité internationale.

Vit K : Vitamine K.

PLAN

| | |
|--|------------|
| Introduction : | 01. |
| Matériel et méthode : | 04. |
| Type d'étude : | 05. |
| Population cible : | 05. |
| Critères d'inclusion : | 05. |
| Critère d'exclusion : | 05. |
| Echantillonnage : | 05. |
| Collecte des données : | 05. |
| Variables étudiées : | 06. |
| Analyse statistique : | 06. |
| Considérations éthiques : | 06. |
| Résultats : | 07. |
| Sexe : | 10. |
| L'âge : | 10. |
| Les antécédents : | 11. |
| Les indications de mise sous AVK : | 12. |
| La dose et rythme de l'AVK : | 12. |
| L'ancienneté du traitement : | 14. |
| Les prises médicamenteuses concomitantes : | 15. |
| Index de Landefeld : | 16. |
| Motifs d'admission en réanimation : | 17. |
| Biologie : | 18. |
| Mesure de l'INR : | 18. |
| Mesure du TP : | 20. |
| Mesure d'hémoglobine : | 20. |
| Traitement instauré : | 21. |
| Arrêt du traitement par AVK. | 21. |
| Restauration d'une coagulation normale. | 21. |
| Vitamine K : | 21. |
| Apport du PFC : | 22. |
| Correction de l'anémie. | 22. |
| Traitement substitutif. | 23. |
| Gestes d'hémostase. | 23. |

| | |
|---|------------|
| Mesures symptomatiques de réanimation..... | 23 |
| Evolution :..... | 24. |
| Discussion :..... | 25. |
| Rappels :..... | 26. |
| Historique :..... | 26. |
| Rappel sur la coagulation :..... | 27. |
| Principe :..... | 27. |
| Protéines de la coagulation :..... | 28. |
| Différents étapes de la coagulation..... | 28. |
| Initiation..... | 28. |
| Amplification..... | 28. |
| Régulation de la coagulation:..... | 30. |
| Incidence :..... | 31. |
| Age et sexe :..... | 32. |
| Tares associées :..... | 33. |
| Contre-indications absolues :..... | 33. |
| Contre-indications relatives :..... | 33. |
| Indications :..... | 35. |
| Surveillance biologique :..... | 37. |
| Les différentes localisations hémorragiques :..... | 39. |
| Facteurs de risque prédictifs de saignement..... | 45. |
| Facteurs de risque liés au mode de traitement et de surveillance :..... | 45. |
| Choix de la molécule :..... | 45. |
| L'intensité de l'anticoagulation :..... | 47. |
| Le traitement prolongé..... | 48. |
| Le début du traitement..... | 48. |
| Le suivi du traitement :..... | 48. |
| Facteurs de risque modifiant la sensibilité aux AVK :..... | 48. |
| Troubles du rapport vitamine K-AVK :..... | 48. |
| Interaction médicamenteuses..... | 49. |
| Classification..... | 49. |
| La classification de Landefeld :..... | 50. |
| La classification de Levine :..... | 51. |
| Traitement d'un surdosage aux AVK..... | 51. |
| Hémorragies spontanées ou traumatiques :..... | 52. |
| Critères de gravité d'une hémorragie sous AVK qui imposent la prise en charge en milieu de réanimation :..... | 52. |

| | |
|--|-----|
| Conduite à tenir devant une hémorragie grave :----- | 53. |
| Moyens médicamenteux disponibles :----- | 53. |
| Modalités thérapeutiques recommandées : ----- | 53. |
| Conduite à tenir devant un patient victime de traumatisme : ----- | 55. |
| Traitement préventif ----- | 59. |
| Autocontrôle de l'INR avec des appareils de biologie dédiés :----- | 61. |
| Gestion automatisée des doses : ----- | 63. |
| Les nouveaux anticoagulants oraux :----- | 64. |
| Inhibiteurs directs de la thrombine :----- | 64. |
| Les inhibiteurs du Xa : ----- | 65. |
| Conclusion ; ----- | 66. |
| Annexe : ----- | 68. |
| Résumés | |
| BIBLIOGRAPHIE | |

Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants administrés par voie orale, utilisés pour la prévention de la thrombose veineuse ou de son extension. [1]

Une augmentation importante de leur utilisation a été observée au cours des deux dernières décennies, conséquence naturelle du vieillissement de la population et de l'élargissement de leurs indications.

Des progrès importants ont été réalisés pour sécuriser cette utilisation comme l'identification de la meilleure cible thérapeutique, la définition des indications à travers des études randomisées et l'établissement de modèles de gestion d'anticoagulation (prenant en compte l'éviction des facteurs de risques identifiés, la gestion des accidents des AVK et leur prise en charge dans les structures spécialisées).

Malgré cela, le traitement par AVK présente encore un lourd pourcentage d'accidents dont les plus importants et les plus graves sont les accidents hémorragiques à l'origine d'un grand nombre d'admission en réanimation [2,3]. En effet, les accidents hémorragiques secondaires à la prise d'anticoagulants oraux restent fréquents [3,4,5]. Les AVK, sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables médicamenteux en France [6], représentant 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux [7]. Ces complications iatrogènes sont potentiellement graves avec 5000 décès par an, soit 0,6 % de la population sous AVK présentant une hémorragie fatale, 8 % des hospitalisations en neurochirurgie pour des hémorragies du système nerveux central [7].

La prise en charge de ces complications hémorragiques a fait l'objet de récentes recommandations professionnelles émises en avril 2008 [8]. La base du traitement médicamenteux de ces complications hémorragiques est constituée par la vitamine K parfois associée au complexe PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur anti-hémophilique B) et peut être complétée par un geste d'hémostase (artériographie interventionnelle avec embolisation et/ou chirurgie d'hémostase).

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Cependant, selon une enquête de pratique française réalisée en 2002, sur 198 hémorragies graves aux urgences, seulement 30 % des prises en charge effectuées sont considérées comme adaptées (vitamine K utilisée seule/ surconsommation de PFC/ posologie excessive de vitamine K/ sous-dosage en PPSB) [9].

Le présent travail réalisé dans le service de réanimation polyvalente HMA, en dépit du nombre réduit de sa population, se propose, à travers une revue de la littérature et une série personnelle de patients ayant présenté un accident hémorragique grave aux AVK, de ressortir les caractéristiques des patients et de faire le point sur la prise en charge de cette complication iatrogène, assez fréquente et potentiellement grave, pour laquelle il existe des recommandations récentes.

Matériel et méthodes

I. Type d'étude :

Nous avons effectué une étude rétrospective, série de cas.

II. Population cible :

Patients hospitalisés au service de réanimation de l'HMA de Marrakech, pour un accident hémorragique grave aux AVK, durant la période comprise entre 27/05/2006 et le 10/04/2010 et qui répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

➤ **Critères d'inclusion :**

Les patients mis sous AVK et qui ont présenté une complication grave aux AVK de type hémorragique.

➤ **Critère d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude :

- Tous les accidents hémorragiques aux héparines seules ou associées aux AVK.
- Tous les patients avec un INR au-delà de la marge thérapeutique sans manifestation hémorragique (surdosage asymptomatique).

III. Echantillonnage :

Un échantillon de 30 malades, admis pour un accident grave aux AVK répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion cités ci-dessus, a été colligé au cours de cette étude.

IV. Collecte des données :

Le recueil des informations a été réalisé à partir des données des dossiers médicaux en utilisant une fiche préétablie (annexe 1).

V. Variables étudiées :

Pour chaque patient, une fiche de recueil de données a été utilisée (Annexe 1). Elle comprenait les données anthropométriques, les antécédents, l'indication et la dose de l'AVK, l'ancienneté de sa prescription et les traitements associés.

L'index de Landefeld : cet un index est utilisé pour la prédiction du risque hémorragique chez les patients sous AVK. On l'obtient en additionnant les facteurs de risque suivants : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'AVC, antécédent de saignement gastro-intestinal, comorbidités (anémie, insuffisance rénale ou hépatique, infarctus du myocarde). Chacun de ces items s'il est présent, est associé à un point. Le total des points (de 0 à 4) permet de déterminer un risque faible (0 point), moyen (1 à 2 points) ou élevé (3 à 4 points) Corrélié à un risque estimé de saignement majeur à 3 et 12 mois. On a appliqué cet index sur notre série de patients.

Les paramètres biologiques recensés étaient principalement l'INR (avant et au moment de l'accident), le temps de Quick, le taux d'hémoglobine et le taux de plaquettes.

La fiche comportait également des données sur la complication hémorragique (gravité et localisation).

Ont été colligés également la conduite thérapeutique (l'arrêt ou pas de l'AVK, les doses reçus de vitamine K, le traitement substitutif, le nombre de culots globulaires et celui des unités de plasma frais congelé) ainsi que l'évolution des patients.

VI. Analyse statistique :

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SPSS version 11. Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant les moyennes et les limites. Les variables qualitatives ont été décrites en utilisant les pourcentages.

VII. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

Résultats

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Une synthèse des observations est proposée dans le tableau suivant :

| | Age | Sexe | Durée | Dose (cp) | Indication | Type d'hémorragie | TP (%) | Transfusion | Vit-K | Chirurgie | Evolution |
|--------|-----|------|-------|-----------|---------------|---|--------|-------------|-------|-----------|------------------------|
| Cas 1 | 64 | F | 12 j | 1 | ACFA | Coma sur HSD | 57,25 | 3 | 5 | NON | Décès |
| Cas 2 | 70 | F | 3 j | 1 | ACFA | Obnubilation sur HSD | 26 | 2 | 2 | NON | Décès |
| Cas 3 | 73 | M | 2 j | 1,5 | Prév. AVC | AVP avec hématome de la cuisse | 31 | 6 | 10 | NON | Décès |
| Cas 4 | 60 | F | 14 j | 0,5 | Valvulopathie | EDC sur ulcère | - | 4 | 2 | OUI | Favorable |
| Cas 5 | 58 | F | 4 j | - | Valvulopathie | Coma sur HIC | 46,65 | - | 1 | NON | Décès |
| Cas 6 | 75 | M | 16 j | 1 | ACFA | Hémiplégie sur AVCH | 19,5 | 3 | - | NON | Favorable Séquelles |
| Cas 7 | 60 | F | 5 j | 0,25 | Prév. MVTE | Hématurie hématomateuse rectorragies | 33,9 | 2 | 2 | NON | Favorable |
| Cas 8 | 36 | F | 1 j | 1 | Valvulopathie | hémopéritoine hématurie | 27,3 | 4 | 10 | OUI | Décès |
| Cas 9 | 67 | F | 12 j | 0,5 | ACFA | Hémiplégie sur AVCH | 38,9 | - | 5 | NON | Décès |
| Cas 10 | 49 | M | 3 j | 1,25 | Prév. MVTE | Hématome de la paroi abdominale | - | 3 | 2 | NON | Favorable |
| Cas 11 | 56 | F | 4 j | - | ACFA | Rectorragie hématurie | 21,75 | 4 | 10 | NON | Favorable |
| Cas 12 | 62 | M | 8 j | 0,75 | Valvulopathie | Epistaxis Hématémèse | - | - | 5 | OUI | Favorable |
| Cas 13 | 31 | M | 5 j | 0,75 | Prév. MVTE | Hématurie sur polype vésical | 48,5 | 4 | - | OUI | Favorable |
| Cas 14 | 69 | F | 6 j | 1,75 | ACFA | EDC avec hématurie et rectorragie | 17,5 | 2 | 2 | NON | Favorable |

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

| | Age | Sexe | Durée | Dose (cp) | Indication | Type d'hémorragie | TP (%) | Transfusion | Vit-K | Chirurgie | Evolution |
|--------|-----|------|-------|-----------|---------------|-----------------------------------|--------|-------------|-------|-----------|-----------|
| Cas 15 | 65 | M | 2 j | 0,75 | ACFA | Hématémèse et rectorragie | 18 | - | - | NON | Favorable |
| Cas 16 | 45 | M | 6 j | 0,75 | Prév. MVTE | EDC sur ulcère | - | 3 | 1 | NON | Favorable |
| Cas 17 | 69 | F | 10 j | 1,5 | ACFA | Hématome de la paroi abdominale | 56 | 2 | 5 | NON | Décès |
| Cas 18 | 39 | F | 7 j | 1 | Valvulopathie | Paraplégie sur hématome de la FCP | 33,9 | - | 2 | NON | Décès |
| Cas 19 | 58 | F | 9 j | 1,25 | ACFA | Hématurie hématémèse rectorragie | 61,2 | - | - | OUI | Favorable |
| Cas 20 | 57 | M | 3 j | 0,5 | Prév. MVTE | AVCH | 28,1 | 5 | 2 | NON | Favorable |
| Cas 21 | 75 | F | 13 j | 1 | Prév. AVC | EDC et hématémèse sur gastrite | - | 3 | 10 | OUI | Favorable |
| Cas 22 | 67 | F | 6 j | 1 | Prév. MVTE | Rectorragie et hématurie | 19,3 | 6 | 1 | NON | Favorable |
| Cas 23 | 68 | M | 11 j | 0,75 | ACFA | Coma sur HSD | 22,8 | - | 10 | NON | Décès |
| Cas 24 | 72 | F | 2 j | 0,5 | IDM | Hémiplégie sur AVCH | - | 3 | - | NON | Décès |
| Cas 25 | 62 | F | 4 j | 1,75 | ACFA | Hématome de la paroi abdominale | 29,3 | 5 | 1 | NON | Décès |
| Cas 26 | 52 | M | 8 j | 0,25 | ACFA | Hématémèse rectorragie | 34,7 | - | 5 | OUI | Favorable |
| Cas 27 | 49 | F | 9 j | 1 | Prév. AVC | Coma sur HIC | 31,9 | 6 | 2 | NON | Décès |
| Cas 28 | 59 | M | 2 j | 1,5 | IDM | AVCH | 24,8 | - | - | NON | Favorable |
| Cas 29 | 68 | M | 4 j | 1,25 | ACFA | EDC sur ulcère | - | 3 | 5 | OUI | Favorable |
| Cas 30 | 54 | F | 3 j | 0,75 | ACFA | Coma sur HSD | 21 | 4 | 10 | NON | Favorable |

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Durant la période de l'étude, 30 patients ont été hospitalisés pour accident grave aux AVK.

I. Sexe :

Sur l'ensemble de ces patients on note une prédominance féminine : 60% sont des femmes et 40% des hommes (18 femmes et 12 hommes) soit un sexe ratio de 1,5 (Figure n°1).

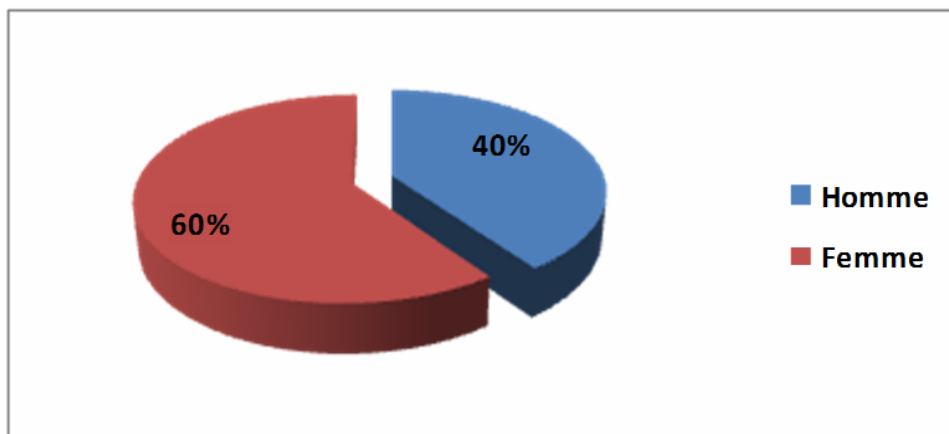


Figure n°1: Accidents hémorragiques en fonction du sexe.

II. L'âge :

L'âge des patients variait, mais la tranche d'âge au-delà de 50 ans prédominait (Figure n°2). La moyenne d'âge est de 59,6 ans, avec une tranche d'âge allant de 31 à 75 ans.

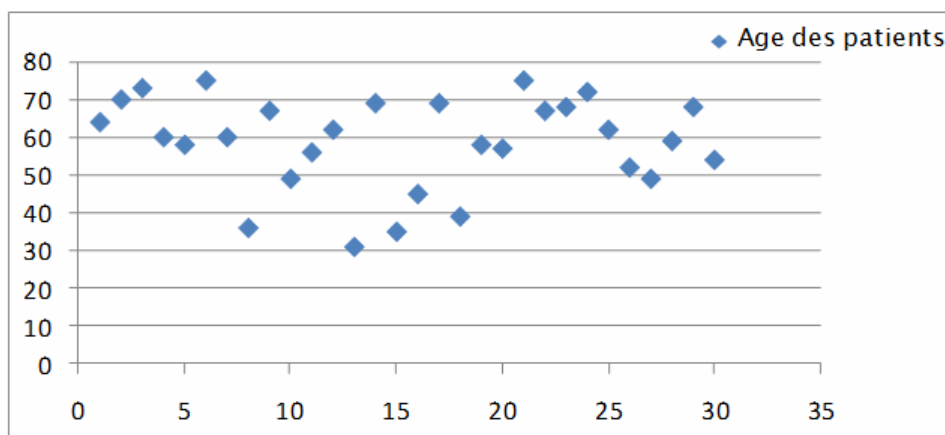


Figure n°2 : Age des patients.

III. Les antécédents :

L'HTA figurait comme principal antécédent recensé. Les autres antécédents ont été regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Les antécédents des patients.

| Antécédents | Nombre | Pourcentage % |
|------------------------|--------|---------------|
| HTA | 14 | 46,66 |
| Insuffisance cardiaque | 8 | 26,66 |
| Diabète | 8 | 26,66 |
| AVC | 3 | 10 |
| Insuffisance rénale | 4 | 13,33 |
| Chirurgie cardiaque | 7 | 23,33 |
| Cardiopathie rythmique | 14 | 46,66 |
| ATCD d'ulcère | 5 | 16,66 |
| Tabac | 7 | 23,33 |
| Alcool | 5 | 16,66 |

IV. Les indications de mise sous AVK :

Les indications des AVK chez les patients de notre série sont représentées essentiellement par l'ACFA pour près de la moitié des patients. Les autres indications sont précisées sur la figure n°3:

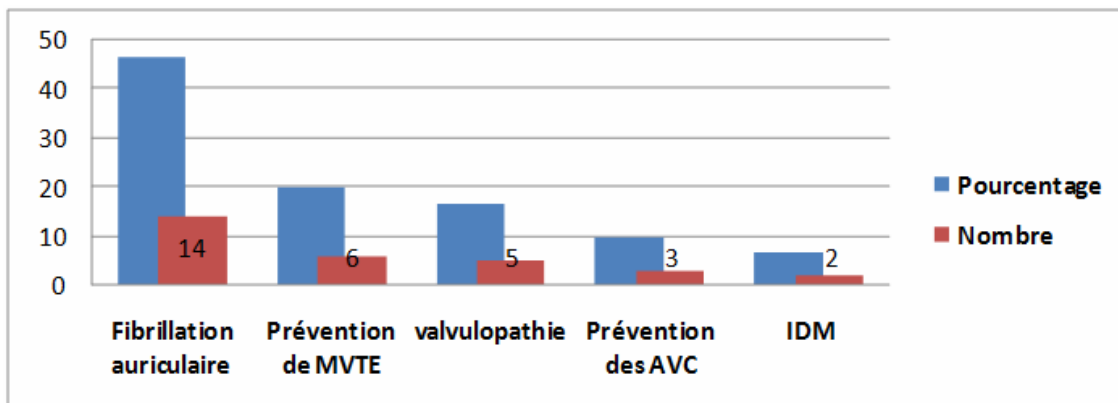


Figure n°3 : Indications des AVK.

V. La dose et rythme de l'AVK :

L'acénocoumarol était le seul principe actif utilisé comme AVK chez tous les patients.

La dose administrée pour chaque patient différait selon l'indication (l'objectif thérapeutique diffère en fonction de l'indication de la mise sous AVK) et le terrain (Figure n°4).

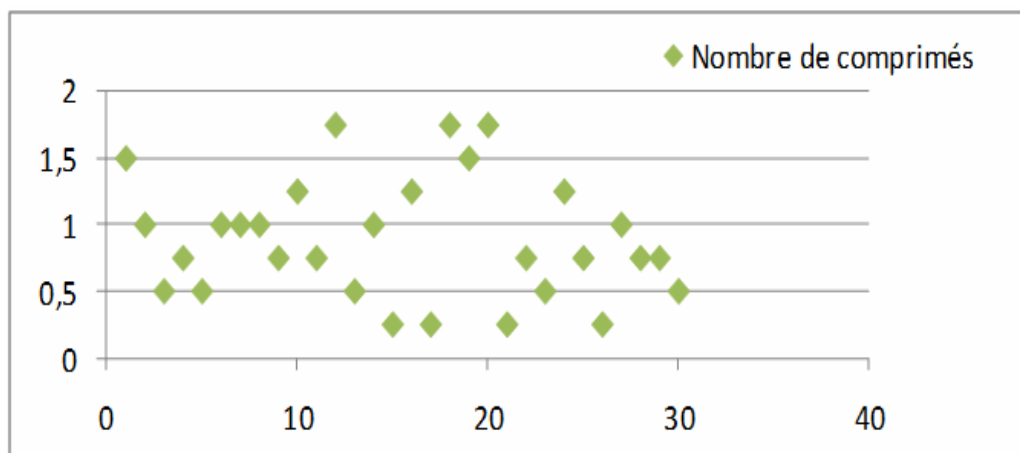
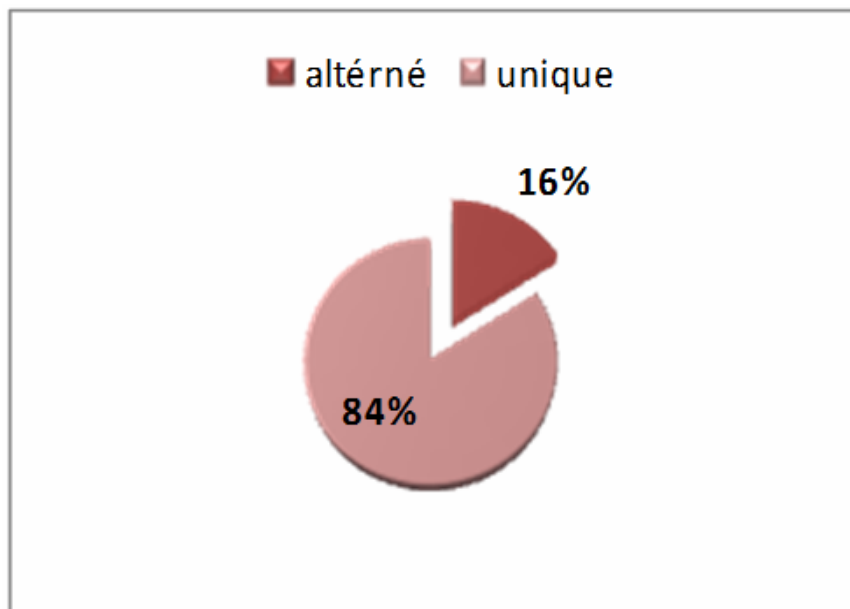


Figure n°4 : La dose administrée des AVK

La dose moyenne d'acénocoumarol était de 0,891 comprimé par jour.

Le rythme d'administration variait en fonction des patients, pour unique objectif de maintenir un INR dans des intervalles thérapeutiques, soit en prise unique (une fois par jour) ou en prise alternée (une dose un jour, une autre dose le jour d'après).

Le rythme d'administration est représenté sur la figure n° 5.



Graphique 5 : Rythme d'administration des AVK.

VI. L'ancienneté du traitement :

La majorité des patients recensés prenaient les AVK pendant moins de 2 ans.

L'ancienneté de prise des AVK a été représentée sur la figure suivante :

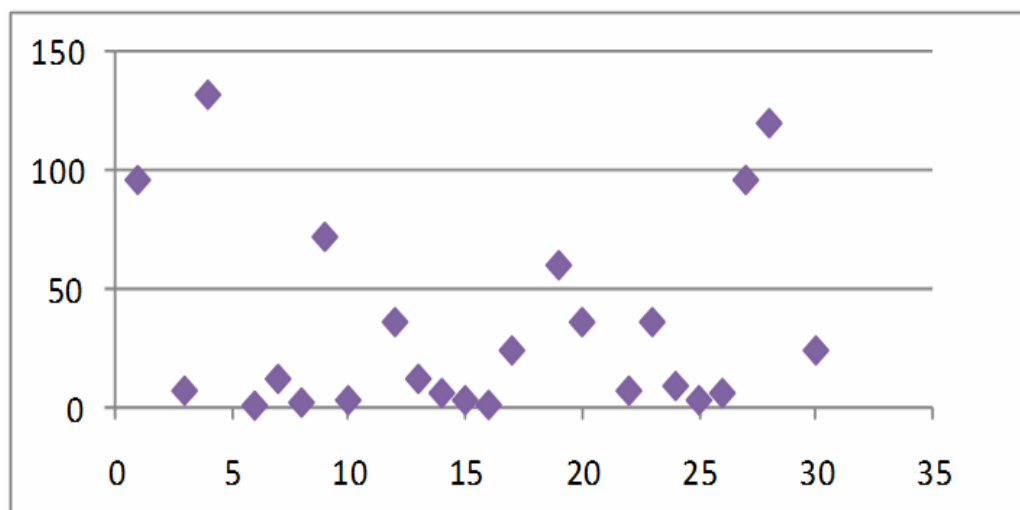


Figure n°6 : Ancienneté de prise des AVK.

La moyenne de l'ancienneté de prise du traitement était de 30,23 mois.

VII. Les prises médicamenteuses concomitantes :

La polymédication a été notée chez 90% de nos patients :

- 76,66% (23 patients) étaient sous 3 familles ou plus.
- 13,33% étaient sous une ou deux familles.

Seulement 10% de nos patients ne prenaient aucun traitement en dehors de l'acénocoumarol (Tableau 2).

Tableau 2 : Prise médicamenteuse concomitante.

| Médicaments | Fréquence | Pour cent |
|---------------------|-----------|-----------|
| Aucun | 3 | 10 |
| Antidiabétique oral | 3 | 10 |
| Insuline | 5 | 16,66 |
| Aspirine | 13 | 43,33 |
| Bêtabloquant | 10 | 33,33 |
| Diurétique | 17 | 56,66 |
| Ciprofloxacine | 8 | 26,66 |
| Dérivés nitrés | 11 | 36,66 |
| IEC | 6 | 20 |
| Digitaliques | 9 | 30 |
| Cordarone | 4 | 13,33 |
| Ranitidine | 3 | 10 |

VIII. Index de Landefeld :

On a appliqué cet index sur notre série de patients, les résultats ont été groupés dans le tableau suivant (Tableau 3) :

Tableau 3 : Index de Landefeld

| | Age > 65 | ATCD AVC | ATCD saignement | Comorbidité | Index de Landefeld |
|--------|----------|----------|-----------------|-------------|--------------------|
| Cas 1 | - | + | + | + | 3 |
| Cas 2 | + | + | + | + | 4 |
| Cas 3 | + | + | - | + | 3 |
| Cas 4 | - | - | - | + | 1 |
| Cas 5 | - | - | - | + | 1 |
| Cas 6 | + | + | - | + | 3 |
| Cas 7 | - | - | + | + | 2 |
| Cas 8 | - | + | + | + | 3 |
| Cas 9 | + | + | + | + | 4 |
| Cas 10 | - | - | + | - | 1 |
| Cas 11 | - | - | + | + | 2 |
| Cas 12 | - | - | - | + | 1 |
| Cas 13 | - | - | - | - | 0 |
| Cas 14 | + | - | + | + | 3 |
| Cas 15 | - | - | + | + | 3 |
| Cas 16 | - | - | - | - | 0 |
| Cas 17 | + | - | + | + | 3 |
| Cas 18 | - | - | + | + | 2 |
| Cas 19 | - | - | - | + | 1 |
| Cas 20 | - | - | + | + | 2 |
| Cas 21 | + | + | + | - | 3 |
| Cas 22 | + | - | + | + | 3 |
| Cas 23 | + | + | + | + | 4 |
| Cas 24 | + | - | + | + | 3 |
| Cas 25 | - | - | - | - | 0 |
| Cas 26 | - | - | - | - | 0 |
| Cas 27 | - | + | - | - | 1 |
| Cas 28 | - | - | - | - | 0 |
| Cas 29 | + | - | + | + | 3 |
| Cas 30 | - | - | + | + | 2 |

Le risque de saignement pour nos patients selon cet index était élevé chez 47% des patients. Les résultats ont été représentés dans la figure n°7 :

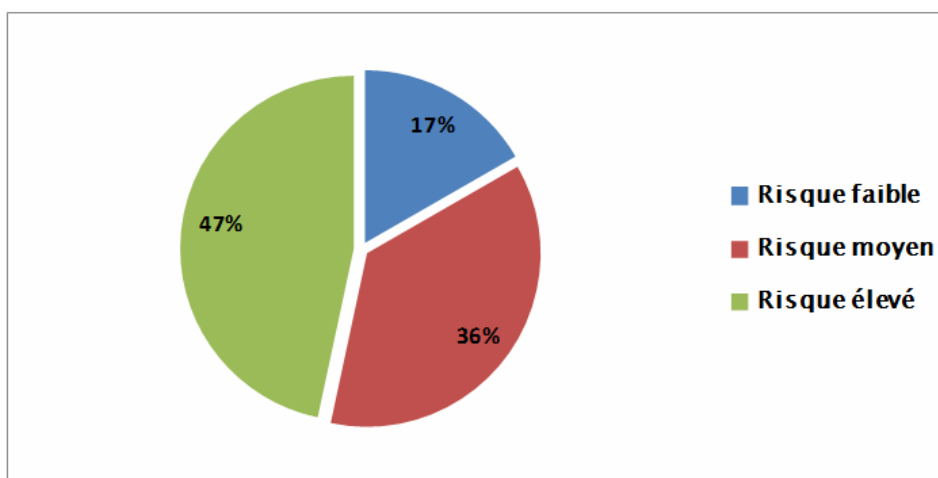


Figure n°7 : Risque de saignement secondaire selon l'Index de Landefeld.

IX. Motifs d'admission en réanimation :

Les motifs d'admission en réanimation pour un accident grave aux AVK étaient dominés par les hémorragies digestives massives (44%) et les manifestations neurologiques (40%) traduisant un saignement intracérébral, mais d'autres motifs d'admission figuraient dans notre série (Figure n°8).

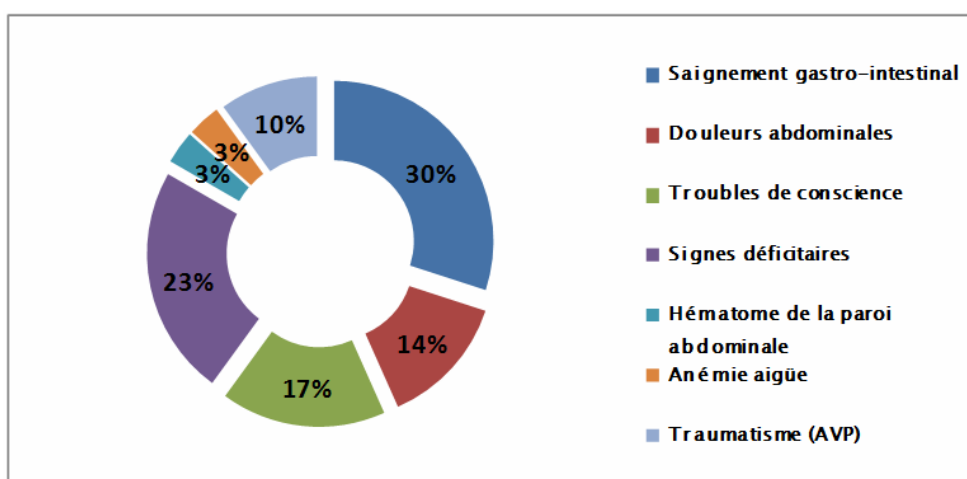


Figure n°8 : Motifs d'admission aux urgences.

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Dans 97 %, l'accident correspondait à une manifestation hémorragique. L'hémorragie était extériorisée dans 54 % des cas et interne dans les 43 % restant.

En plus du saignement par le tractus gastro-intestinal (44%) et du saignement neurologique (40%), d'autres localisations étaient recensées.

Dans 16%, le saignement était sous forme d'hématome (la paroi abdominale (3 patients), la cuisse (2 patients)).

D'autres manifestations étaient notées, à type d'ecchymose, épistaxis. Elles accompagnaient le tableau d'admission mais ne faisaient pas partie des motifs qui comprenait des signes d'accidents graves aux AVK mais orientaient souvent le diagnostic.

X. Biologie :

1. Mesure de l'INR :

Plus de la moitié des patients (60 %) n'avait pas une mesure INR récente et ne bénéficiait pas d'un suivi médical régulier. Cette non observance se voit bien dans les résultats de l'INR avec des patients qui ne sont pas dans l'intervalle thérapeutique.

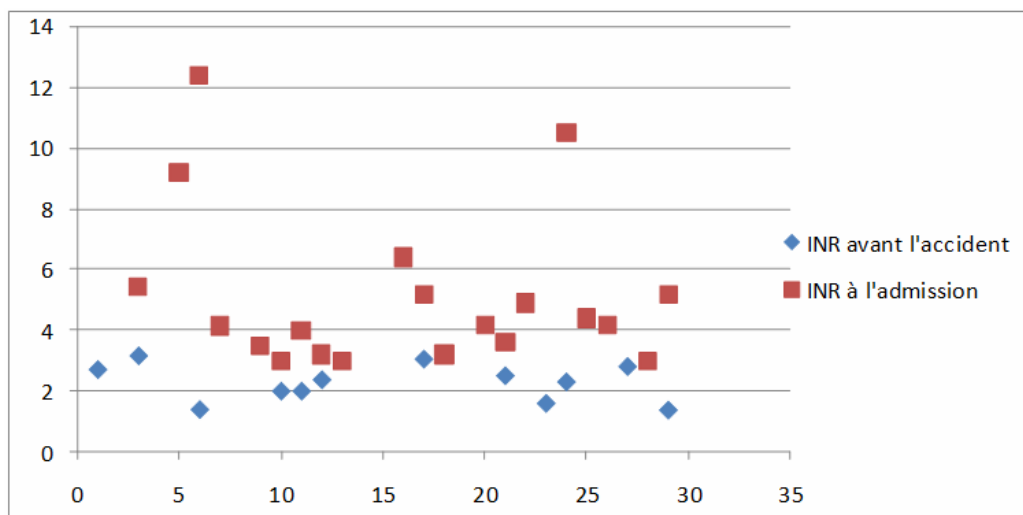


Figure n°9 : INR avant l'accident et à l'admission.

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Sur les INR recensés précédant la survenue de l'accident, la moyenne était de 2,27 (extrêmes : 1,4-3,15).

Quant à la moyenne de l'INR à l'admission des patients, elle était de 4,98 (extrêmes : 3-12,39). (Tableau 4).

Tableau 4 : Mesure de l'INR avant l'accident et à l'admission.

| | INR avant l'accident | INR à l'admission |
|---------|----------------------|-------------------|
| Cas 1 | 2,7 | - |
| Cas 2 | - | - |
| Cas 3 | 3,15 | 5,43 |
| Cas 4 | - | - |
| Cas 5 | - | 9,2 |
| Cas 6 | 1,4 | 12,39 |
| Cas 7 | - | 4,14 |
| Cas 8 | 2,8 | - |
| Cas 9 | - | 3,5 |
| Cas 10 | 2 | 3 |
| Cas 11 | 2 | 4 |
| Cas 12 | 2,37 | 3,2 |
| Cas 13 | - | 3 |
| Cas 14 | - | - |
| Cas 15 | 2,45 | - |
| Cas 16 | - | 6,4 |
| Cas 17 | 3,04 | 5,2 |
| Cas 18 | - | 3,2 |
| Cas 19 | 3,1 | - |
| Cas 20 | - | 4,2 |
| Cas 21 | 2,5 | 3,6 |
| Cas 22 | 1,9 | 4,9 |
| Cas 23 | 1,6 | - |
| Cas 24 | 2,3 | 10,5 |
| Cas 25 | - | 4,4 |
| Cas 26 | - | 4,2 |
| Cas 27 | 2,8 | - |
| Cas 28 | - | 3 |
| Cas 29 | 1,38 | 5,18 |
| Cas 30 | - | - |
| Moyenne | 2,27 | 4,98 |

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

On a essayé d'étudier la conformité de l'INR avec la pathologie ayant justifiée la mise sous AVK selon les recommandations, mais le non suivi et la non disponibilité des TP et INR antérieurs ne le permettaient pas.

Cette notion n'a pu être évaluée que chez 16 patients qui disposaient d'un contrôle INR régulier (tableau 4), et objectivait que l'INR était dans la marge thérapeutique souhaitée conformément aux recommandations.

2. Mesure du TP :

Le TP à l'admission était bas avec une moyenne de 32,85 % (figure n°10).

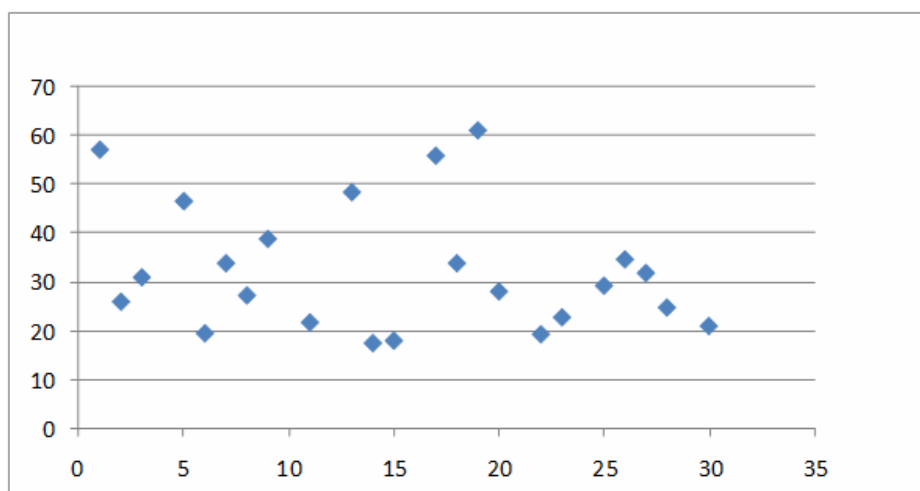


Figure n°10 : TP à l'admission %

3. Mesure d'hémoglobine :

Le saignement par le tractus gastro-intestinal étant le plus fréquent parmi les motifs d'admission, avec extériorisation du saignement dans plus de la moitié des cas. Le taux d'hémoglobine était par conséquent bas, la moyenne de l'hémoglobine était de 7,31 g.dl⁻¹ avec des extrêmes de 4 à 10,6 g/dl nécessitant la transfusion de concentrés globulaires chez 8 patients (l'information était absente chez 9 autres patients).

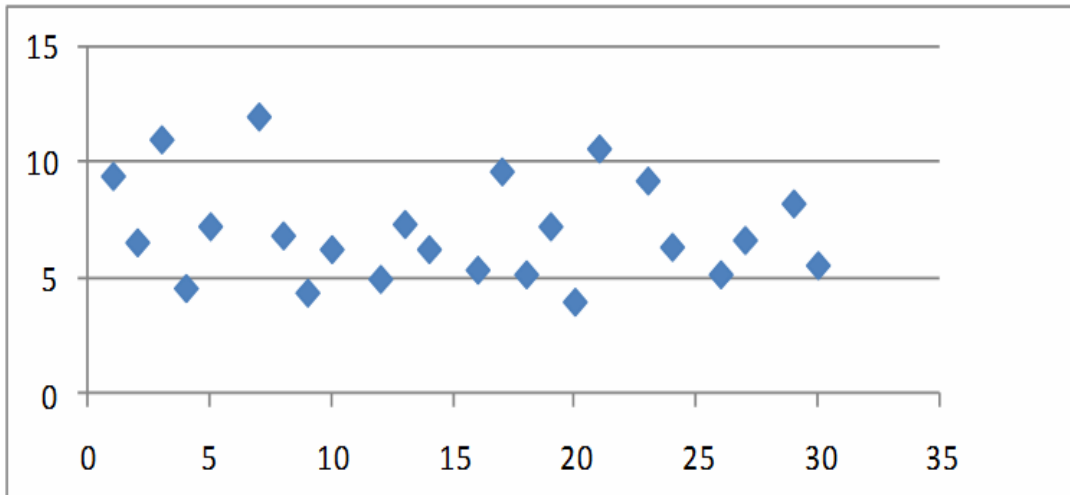


Figure n°11 : L'hémoglobine à l'admission

XI. Traitement instauré :

Vu la gravité des accidents, l'hospitalisation s'imposait.

1. Arrêt du traitement par AVK.

Le traitement par AVK était arrêté chez tous les patients comme le stipule les recommandations récentes de l'HAS devant un accident grave secondaire aux AVK.

2. Restauration d'une coagulation normale.

2.1. Vitamine K :

La vitamine K a été administrée chez tous les patients à une dose de 3,75 mg en moyenne.

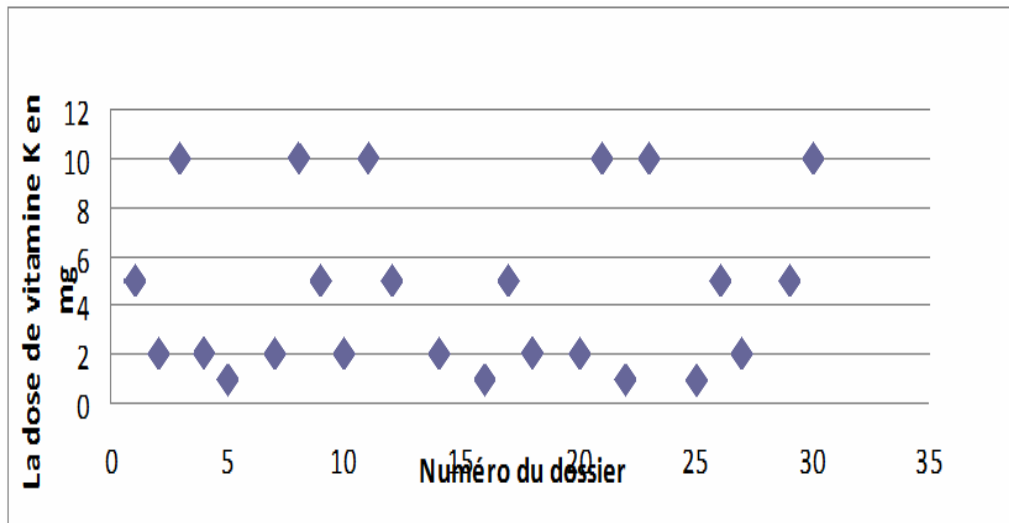


Figure n°12 : La dose la vitamine K administrée

2.2. Apport du PFC :

Le PFC a été administré chez 40% de notre série.

3. Correction de l'anémie.

Des taux bas d'hémoglobine ont été notés, avec une moyenne de 7,31 g/dl nécessitant une transfusion de concentrés globulaires dans 70% alors que dans 30% des cas, l'information n'a pu être recueillit. (Figure n°13).

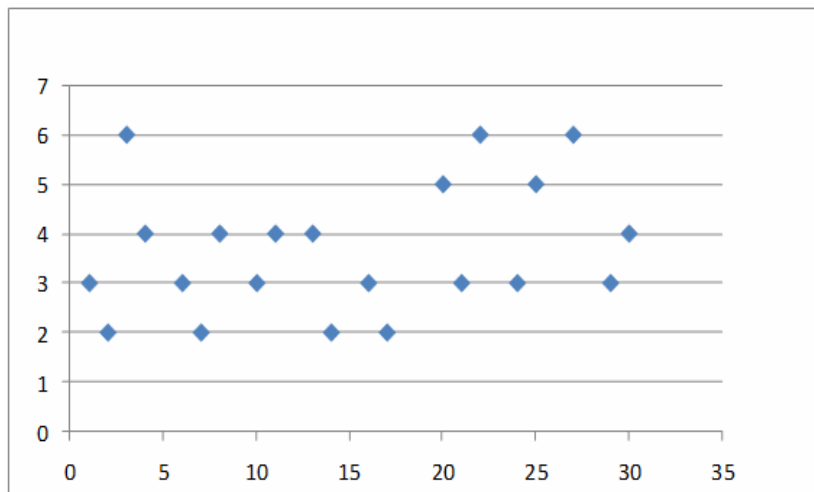


Figure n°13 : Administration de culots globulaires.

4. Traitement substitutif.

L'héparinothérapie a été instaurée simultanément à l'arrêt de l'anticoagulation orale chez 5 patients (16,66 %), vu le risque important encouru par les patients sans anticoagulation efficace, et au bout de 29 heures chez les autres patients.

Le chevauchement avec l'AVK a été instauré après normalisation de l'INR chez les patients qui ont bien évolué en moyenne au bout de 96 heures après l'accident.

5. Gestes d'hémostase.

Près d'un quart (26,66 %) des patients ont dû bénéficier d'une chirurgie d'hémostase, avec 5 patients (16,66%) pour des hématomes sous duraux exerçant un effet de masse sur la ligne médiane et 3 (10%) patients pour ligature de varices œsophagiennes.

Méchage pour l'épistaxis que 2 de nos patients ont présenté.

6. Mesures symptomatiques de réanimation.

- Correction de l'hypovolémie :

44% des patients ont été admis pour un saignement d'origine gastro-intestinale, parmi eux, 26,66% étaient en état de choc nécessitant une correction de l'hypovolémie induite par le saignement.

- Assurer une bonne oxygénation cérébrale :

Les patients admis pour accident grave aux AVK secondaire à un saignement d'origine cérébrale ont bénéficié dès la phase initiale d'une sédation pour un contrôle symptomatique de l'agitation, de l'hypertonie, et des désordres végétatifs, ainsi que pour assurer une analgésie et une facilité des soins. En plus de la sédation, la prise en charge a consisté en une intubation trachéale avec ventilation contrôlée, et des aspirations trachéales limitées et précédées d'une préoxygénation pour éviter une élévation de la pression intracrânienne.

- Lutter contre l'œdème cérébral et le risque d'engagement cérébral par le Mannitol (20%) administré chez 6 patients.
- Dépakine en prévention des convulsions, administrée chez 3 patients.
- Prévention de l'ulcère de stress par administration d'anti-H2.
- Prévention des complications du décubitus.

XII. Evolution :

Douze patients soit 40 % sont décédés au cours de leur hospitalisation, avec onze décès directement imputables aux AVK, et un décès survenu après stabilisation de l'accident hémorragique, et qui était lié à une infection nosocomiale contractée lors de son séjour au service de réanimation.

58,33% des décédés ont été admis initialement pour saignement d'origine neurologique, 25 % d'origine gastro-intestinale et les 16,66% restant pour saignement au niveau des parties molles (cuisse et paroi abdominale).

Un seul patient (cas n°6) a développé des séquelles, après stabilisation de son état, à type porencéphaliques.

Pour le reste des patients, l'évolution était favorable avec réintroduction de l'AVK après stabilisation et arrêt du traitement de substitution avec une durée de séjour de 3,1 jours en moyenne.

Discussion

I. Rappels :

1. Historique :

Vers la fin des années 20, le biochimiste danois Henrik Dam a constaté la survenue d'hémorragie chez des poussins soumis à un régime dépourvu de matières grasses avec des taux bas de facteur II, V, IX et X. Ces hémorragies pouvaient être corrigées par des extraits hydrophobes de substances végétales, évoquant l'existence d'un facteur nutritionnel essentiel qu'il a nommé vitamine K (« koagulation vitamine »).

La vitamine K a été isolée en 1936 par Dam et synthétisée par E. Doisy en 1939. Cette découverte leur a valu, en 1943, le prix Nobel partagé en médecine. [10,11]

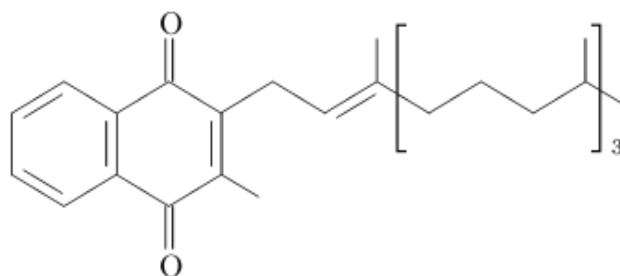


Figure 14 : Structure chimique de la vitamine K1 (phylloquinone)

Parallèlement en 1920, au Canada, F.W Shofield et L.M Rodrick ont montré que l'ingestion de mélilot (sorte de trèfle) avarié était responsable de la maladie hémorragique chez certains veaux (avec une hypotherbinémie).

En 1940-1941, le docteur Karl Paul Link, au cours de la recherche d'un poison pour rat, isola l'agent responsable : le dicoumarol (méthyl-3,3'-bis(hydroxy-4) coumarine) et détermina son antagonisme avec la vitamine K.

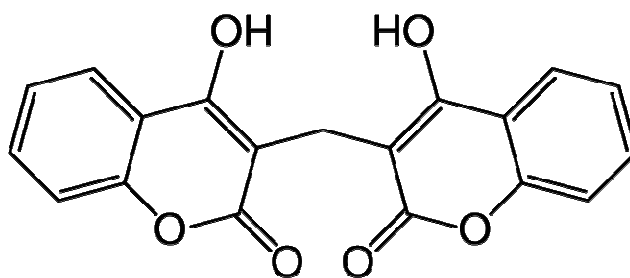


Figure 15 : Structure chimique du Dicoumarol.

En 1951, une intoxication volontaire massive par le Warfarine, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique. [12,13]

2. Rappel sur la coagulation :

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

Schématiquement on distingue trois phases qui sont en réalité simultanées et interdépendantes, obéissant à une parfaite régulation par des facteurs activateurs et inhibiteurs réalisant une véritable balance coagulolytique: [14]

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

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

2.1. Principe :

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation dont la majorité sont des protéases comportant une sérine au niveau du site actif et qui sont soumises à des activations et à des inhibitions. L'étape finale est la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine qui encerclent, dans leurs mailles, les cellules circulantes.

2.2. Protéines de la coagulation :

Ces protéines sont définies à la fois par un nom et par un numéro correspondant à la nomenclature internationale. A chaque étape, une proenzyme facteur de la coagulation subit une protéolyse limitée et devient une protéase active: son numéro suivie de la lettre "a" (Tableau 5).

2.3. Différents étapes de la coagulation

A. Initiation

L'exposition du facteur tissulaire (FT), présent dans le sous endothélium et sur la surface des leucocytes activés, au contact du sang permet l'activation du facteur VII, initiant la voie exogène de la coagulation. Le complexe FT-VIIa active le facteur IX et le facteur X. Le facteur IXa lui-même renforce l'activation du facteur X. A son tour, le facteur Xa transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine. [15]

B. Amplification.

La thrombine amplifie sa propre production en recrutant de nouvelles plaquettes et en activant les cofacteurs V et VIII et le facteur XI: le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa; le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa.

Il existe une autre voie d'activation du facteur XI (et donc d'initiation de la coagulation) dont l'importance est mineure comparée à l'initiation par le facteur tissulaire. Cette voie fait intervenir les facteurs de la phase contact: la prékallikréine (PK), le facteur XII et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). L'activation du facteur XII entraîne l'activation du facteur XI qui elle-même renforce la production de la thrombine.

Cette vision assez simplifiée de la coagulation, permet de comprendre le rôle essentiel assuré par la thrombine et le facteur Xa, qui se trouvent donc au cœur de la cascade de la coagulation. [15]

La voie extrinsèque est la plus importante en physiologie et en pathologie thrombotique ce qui explique que les modèles actuels proposés pour la coagulation omettent de représenter la phase contact.

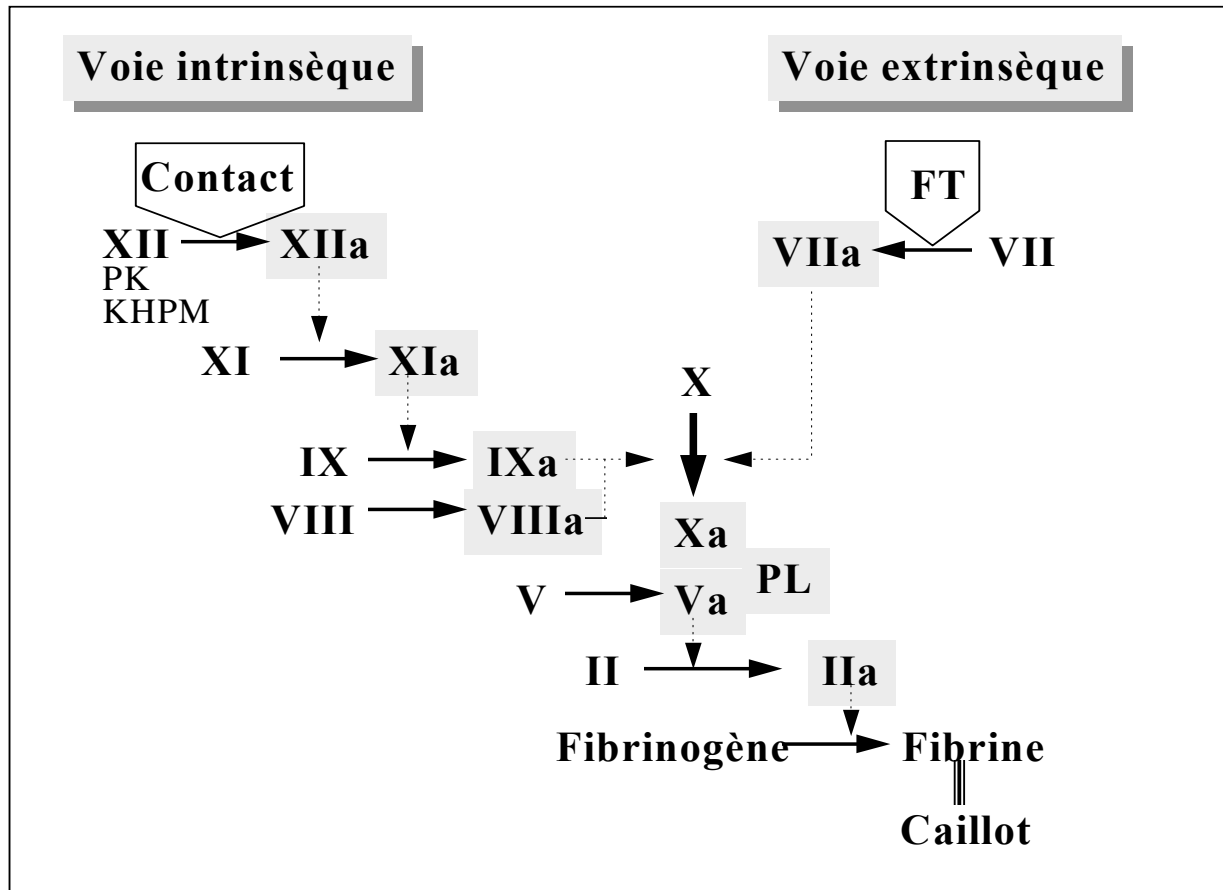


Figure 16 : Schéma de la coagulation in vitro

| Facteur | Nom | Particularité | Demi-vie |
|--------------|---------------------|-----------------|-----------|
| Facteur I | Fibrinogène | Absent du sérum | 4-6 jours |
| Facteur II | Prothrombine | Vit K dépendant | 3-4 jours |
| Facteur V | Proaccélérine | Absent du sérum | 12-36 h |
| Facteur VII | Proconvertine | Vit K dépendant | 4-6 h |
| Facteur VIII | Anti-hémoph A | Absent du sérum | 10-16 h |
| Facteur IX | Anti-hémophilique B | Vit K dépendant | 24 h |
| Facteur X | Facteur de Stuart | Vit K dépendant | 1-2 jours |
| Facteur XI | Rosenthal | - | 1-2 jours |
| Facteur XII | Hageman | - | 2-3 jours |
| Facteur XIII | Stabilisant fibrine | - | 3-7 jours |

Tableau 5: Les facteurs de coagulation (les facteurs vitamine-K dépendants étant (II, VII, IX, X))

2.4. Régulation de la coagulation: [15]

L'organisme doit contrebalancer de façon régulière cette tendance à la coagulation. La régulation se fait par trois principaux systèmes d'inhibiteurs:

- ✓ L'antithrombine III (AT):

Elle se fixe aux héparines sulfates de la paroi vasculaire et inhibe la thrombine, les facteurs IX, Xa, XIa, XIIa. Elle forme avec ces enzymes des complexes irréversibles. La propriété de l'AT de se lier aux héparines sulfates est à la base du traitement anticoagulant par un analogue: l'héparine.

- ✓ L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI):

Il inhibe l'action catalytique du complexe FT-VIIa en formant un complexe avec le Xa (avec formation d'un complexe quaternaire Xa-TFPI-VIIa-FT).

- ✓ Les protéines C et S:

Elles constituent un système inhibiteur fondamental géré par la thrombine, celui-ci active les facteurs V et VIII tout en activant le processus d'inhibition des mêmes facteurs. La thrombine, quand elle est présente dans le sang, se lie à la thrombomoduline (TM) et active la protéine C

(l'action du complexe TM-II pouvant être accélérée par l'endothélial protéine C receptor "EPCR"). La protéine C se lie ensuite à son cofacteur, la protéine S, sur une surface phospholipidique. Le complexe ainsi formé inhibe les facteurs V et VII.

II. Incidence :

En matière de prescription des AVK, le rapport bénéfice/risque doit toujours être pesé car les accidents hémorragiques qui leurs sont tributaires, constituent la complication majeure et peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

En dépit de la standardisation de la surveillance par l'INR et de la meilleure définition des objectifs thérapeutiques, les traitements par les AVK sont grevés d'un pourcentage encore trop important d'accidents hémorragiques. L'incidence annuelle en France est estimée à 5 à 7 % [3].

En France, les accidents hémorragiques imputables aux AVK représentent la première cause d'accident iatrogène ; ils sont responsables de près de 20 000 hospitalisations / an avec une incidence d'épisodes hémorragiques graves de 5/100 patients/an et d'accidents mortels de 1/100 patients/an (l'expression en pourcentage patient/année étant recommandée par les experts) [16].

L'Italian study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy (Lancet 1996;348:423-8) a montré que le risque de décès, de complications majeures et de complications mineures en rapport avec les AVK était respectivement de 0,25 ;1.1 (0,1% par mois de traitement) et 6,2 (0,5 % par mois de traitement) pour 100 patients/an.

Dans une étude faite en USI, l'incidence des accidents hémorragiques dus aux AVK était de 0,3 % sur 3 ans, alors que dans notre étude, elle est aux alentours de 2,47% (30 patients 1211 hospitalisés - toute pathologies confondues - en 4 ans). [17]

Dans notre service, l'incidence enregistrée ne reflète pas la réalité étant donné que beaucoup de malades sont hospitalisés dans d'autres services et de ce fait, l'incidence enregistrée ne peut être comparée à celles des séries étrangères qui rapportent le nombre d'accidents par rapport à l'effectif des patients sous AVK. Il est à signaler que les données nationales ne sont pas disponibles à ce jour.

III. Age et sexe :

Il faut noter la nette prédominance féminine dans notre série (60%) qui concorde bien avec d'autres études [18], alors que les statistiques européennes sont tout à fait contraires : prédominance masculine pour COSTECALDE et coll [19] et CHAUSSADE [20].

Ces différences peuvent s'expliquer par l'extrême fréquence des valvulopathies rhumatismales et en particulier du rétrécissement mitral compliqué d'ACFA chez la femme au Maroc, alors que les cardiopathies ischémiques qui atteignent plus souvent l'homme sont prédominantes ailleurs.

L'âge avancé est considéré comme un facteur sensibilisant à l'action des AVK. On estime que le risque d'accident hémorragique est trois fois plus fréquent dans la population de plus de 70 ans que dans la population jeune, raison pour laquelle des auteurs préconisent une réduction de la posologie des anticoagulants pour une même efficacité thérapeutique. L'âge intervient dans la survenue des accidents hémorragiques sous AVK du fait de l'existence d'une altération des fonctions cognitives chez le sujet âgé qui est fortement liée au risque de complications hémorragiques sous AVK [21,22, 23]. D'autre part, l'observance est diminuée en cas de polymédication, plus que la moitié de nos patients (76,66%) était sous plus de 3 médicaments à la fois pour des pathologies diverses. Ce qui augmente le risque d'oubli de prise, ou au contraire, de prise erronée de dose plus importante.

Dans notre série, l'âge des patients était relativement élevé avec une moyenne d'âge de 59,6 ans et des extrêmes allant de 31 à 75 ans.

IV. Tares associées :

Les conditions de prescription des AVK doivent tenir compte des contre indications absolues et relatives, qui tiennent au terrain et à l'état digestif, hépatique et rénal.

Les AVK ne peuvent être prescrits qu'à des personnes capables de comprendre et de surveiller leur traitement.

1. Contre-indications absolues : [24, 25, 26]

- ❖ Hypersensibilité connue à ce médicament ou aux dérivés des coumariniques (ou dérivés de l'indanedione), ou à l'un des exécutions,
- ❖ Insuffisance hépatique sévère,
- ❖ En cas d'association avec les médicaments suivants :
 - L'acide acétylsalicylique à forte dose,
 - Le miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal,
 - La phénylbutazone par voie générale,
- ❖ En cas d'association avec le millepertuis, hypercium perforatum, ou khachkhacha assouadae
- ❖ En cas d'allaitement (groupe des indanediones),
- ❖ Uniquement pour APEGMONE, PINDIONE et PREVISCAN : en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

2. Contre-indications relatives :

- ❖ En cas de risque hémorragique : la décision de débuter ou de poursuivre le traitement par AVK doit être prise en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient et à chaque situation. Les situations à risques sont les suivantes :
 - Lésion organique susceptible de saigner ;

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

- Intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique ou possibilité de reprise chirurgicale ;
 - Ulcère gastro-duodéal récent ou évolutif ;
 - Varices œsophagiennes ;
 - Hypertension artérielle maligne (diastolique > 120 mm Hg) ;
 - Troubles de la coagulation préexistants sévères ;
 - Accident vasculaire cérébral récent (excepté en cas d'embolie systémique).
- ❖ En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min).
 - ❖ Pendant le premier trimestre et les 15 derniers jours de la grossesse.
 - ❖ Uniquement pour l'acénocoumarol : en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase
 - ❖ En association avec :
 - L'acide acétylsalicylique à dose antalgique et antipyrétique par voie générale,
 - Les AINS par voie générale,
 - Le chloramphénicol,
 - Le Diflunisal,
 - Le fluoro-uracile (uniquement pour COUMADINE 10 mg et 2 mg)
 - ❖ En cas de rétinopathie diabétique hémorragique
 - ❖ En cas de pancréatite aiguë

La fragilité vasculaire et l'hypertension artérielle semblent être des facteurs aggravant des plus rencontrés.

Berrutti [27] dans son étude portant sur 151 accidents hémorragiques dus aux anticoagulants a mis en évidence :

- Une fragilité vasculaire dans 41 cas ;
- Une hypertension artérielle 27 fois ;
- Un diabète 7 fois, et chez plus que 26% de nos patients ;
- Un éthyisme chronique 7 fois, aussi retrouvé chez 16% de nos patients ;

- Une maladie de Vaquez une fois.

Dans notre série, l'HTA a été retrouvée chez 46,66% de nos patients, le diabète chez 26% et l'éthylisme chez 16%, ce qui rejoint les données de la littérature, et confirme les données sus citées concernant la place des tares associées dans la survenue des accidents hémorragiques.

V. Indications :

Les résultats des différentes études cliniques ont permis d'établir des recommandations à propos des indications (tableau 6) et de la prise en charge du traitement par AVK. Les niveaux de preuves sur lesquelles elles sont fondées et le degré de validité de ces recommandations ont été décrits par Cook et Coll [28] en 1995 puis repris et figiolés lors des autres conférences des Chests physicians [29, 30].

Nos données concordaient avec ceux de la littérature en ce qui concerne la principale indication de mise sous AVK qui est la prévention des événements thromboemboliques chez les patients porteurs d'une arythmie complète par fibrillation atriale [31] et qui représentent 46,66%.

Tableau 6: Indications des antivitamines K (AVK) et niveau d'hypocoagulation recommandé [32].

| Indications des AVK | Durée | INR souhaité |
|--|--------------------------------|--------------|
| Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie à haut risque thrombotique) | 6 mois | 2-3 |
| Traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires | 3-6 mois | 2-3 |
| Prévention des embolies systémiques en cas de: - prothèse valvulaire tissulaire - fibrillation auriculaire - infarctus du myocarde - cardiopathie valvulaire | Longue durée Voir définitif | 2-3 |
| Prothèse valvulaire mécanique (INR variable en fonction de la localisation de la valve et de la thrombogénicité de la prothèse) | Définitif | 2,5-4 |
| Embolie systémique récidivante | Définitif | 3-4,5 |

La série rapportée reflète bien la non application des recommandations consensuelles concernant la durée et la dose indiquées. En effet, deux patientes de notre série (cas n° 7 et 13) ont reçu respectivement 13 et 15 mois d'AVK dans le cadre du traitement d'une phlébite avec cause favorisante au départ. Chez les patients (cas n° 3, 9, 19 et 27), qui prenaient les AVK dans le cadre d'une pathologie ischémique, l'INR visé et atteint lors des contrôles disponibles était supérieur à l'INR recommandé à [2-3].

VI. Surveillance biologique :

L'INR, un modèle de calibration adopté en 1982, est maintenant utilisé pour standardiser les résultats en convertissant le ratio du TQ mesuré avec la thromboplastine locale en INR calculé comme suit :

$$\text{INR} = (\text{M}/\text{T})^{\text{ISI}}$$

INR : International normalized ratio

T : Temps de coagulation d'un pôle de plasmas témoins normaux.

M : Temps de coagulation du plasma du malade.

ISI : Index de sensibilité de la thromboplastine utilisée dans le laboratoire local, déterminé par comparaison avec les premières préparations de thromboplastine de référence internationale de l'OMS (dont l'ISI par définition est égal à 1).

En principe, chaque laboratoire doit vérifier l'exactitude de l'ISI dans ses conditions de travail. Des guidelines pour la préparation, la certification, et l'usage de plasmas certifiés pour la calibration de l'ISI à la détermination de l'INR sont disponibles [33].

La standardisation des résultats est indisponible pour des raisons pratiques (mobilité des malades) mais aussi théorique : nécessité d'une standardisation internationale afin de rendre les résultats des études interprétables quelque soit leur provenance.

Dans ce sens, le TP est légalement abandonné en France depuis août 2003.

Les études prospectives randomisées prenant en compte le système INR ont abouti à l'emploi de doses moins importantes d'AVK avec moins d'hémorragies pour une efficacité comparable à celle des protocoles qui utilisent des doses plus importantes.

Même si l'adoption de l'INR a remarquablement accru la fiabilité de la surveillance du traitement par AVK, ce système connaît des limites. Les concentrations élevées en citrate (3,8 %) utilisées mènent à des valeurs d'INR plus élevées, de la même manière qu'un tube de sang rempli excessivement (excès de citrate). Donc 3,2 % de concentration de citrate et un tube rempli en juste proportions peuvent réduire cette difficulté.

Dans notre série, plus de la moitié des patients (60 %) n'avait pas une mesure INR antérieure récente et ne bénéficiaient pas d'un suivi régulier. Cette mauvaise observance et la mauvaise surveillance du traitement, obligatoire d'ailleurs, expliquent d'une part la fréquence de ces accidents iatrogènes qu'on peut éviter par une simple surveillance régulière.

Il est suggéré selon les consensus nord-américains de réaliser le premier contrôle par INR après les 2 ou 3 prises initiales de l'anticoagulation [33].

Chez les patients hospitalisés, les contrôles seront habituellement réalisés tous les jours jusqu'à ce que l'INR soit dans la marge thérapeutique (pendant au moins deux 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.

Il est évident que des contrôles à moins de quatre semaines augmentent le « temps passé en intervalle thérapeutique ».

En cas d'anticoagulation instable, de modification posologique, de maladie intercurrente, d'introduction ou de retrait d'un médicament, des troubles digestifs, les contrôles doivent être de nouveau faits de façon rapprochée jusqu'à stabilisation. Les contrôles doivent également être plus rapprochés en cas d'anticoagulation chroniquement instable.

Le contrôle d'INR, recommandé par l'HAS dans les 30 minutes suivant l'administration de la vitamine K afin d'administrer une dose complémentaire si l'INR reste supérieur à 1,5 n'est jamais réalisé. Le délai moyen entre l'administration de vitamine K et le premier contrôle d'INR est de 8 heures. L'injection complémentaire de vitamine K recommandée si l'INR reste supérieure à 1,5 n'est pas retrouvée dans les dossiers.

VII. Les différentes localisations hémorragiques :

L'hémorragie d'origine gastro-intestinale constitue la complication la plus fréquente de notre série personnelle avec 43,33%, ce qui rejoint les données de la littérature qui rapportent 60% de complications hémorragiques digestives [31].

Les hémorragies digestives peuvent être extériorisées révélant alors une affection organique (ulcère 33%, gastrite 2%, cancer 2% et hernie hiatale 10%) deux fois sur trois [34]. En effet, sur les 13 patients qui avaient une localisation hémorragique digestive, 9 ont présenté une hématomérose sur ulcère et ou sur gastrite.

Les quatre autres patients avaient un hématome intra-mural de l'intestin (figures 17, 18). Cette complication semble généralement associée à un surdosage.

Les hématomes intramuraux de l'intestin représentent 0,1% des hémorragies et peuvent intéresser le grêle (localisation la plus fréquente), le duodénum, le côlon, et exceptionnellement l'œsophage (Figure 17). Ils se révèlent en général sous forme d'un tableau pseudo chirurgical avec syndrome occlusif par l'iléus réflexe ou obstacle vrai faisant suite à des douleurs abdominales intermittentes comme c'était le cas pour quatre de nos patients. Des hémorragies extériorisées sous formes d'hématomérose, de méléna, d'ecchymoses, d'hématurie... peuvent accompagner ces hématomes et aider au diagnostic. Celui-ci sera porté par l'échographie, la TDM voire l'endoscopie en cas de localisation colique et accessoirement par les explorations barytées. Les images échographiques révéleront un épaississement pariétal circonférentiel (pouvant prendre des proportions impressionnantes en cas de localisation duodénale) et un épanchement péritonéal hémattique dans plus de 50% des cas. La TDM mettra en évidence une hyperdensité hétérogène avant injection de produit de contraste. L'angiographie n'est indiquée qu'en cas de suspicion d'une ischémie ou d'un infarctus mésentérique.

L'évolution est en général favorable sous traitement avec une résorption spontanée et une restitution *ad integrum* en 2 à 3 semaines. Dans notre série, les quatre patients ont repris leur transit 48 à 72H après l'accident. Ils ont fait l'objet d'une aspiration digestive, d'une réhydratation et d'une recharge potassique en plus du traitement du surdosage en AVK.

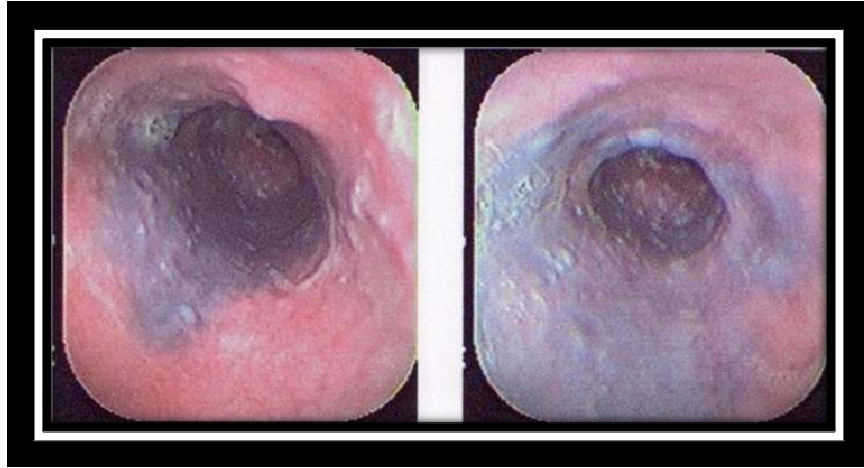


Figure n°17: Endoscopie digestive haute montrant un hématome intramural secondaire aux AVK. [60]

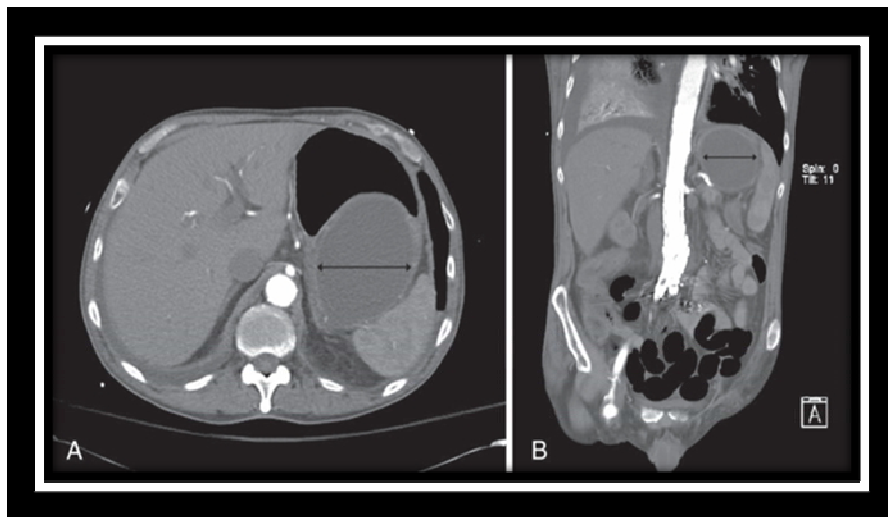


Figure n° 18: Sections transversale (A) et longitudinale (B) tomographique avec injection intraveineuse de contraste au niveau abdominal montrant une masse homogène de la partie postéro-inférieure de l'estomac. On note que la masse ne communique pas directement avec l'aorte (hématome intramural gastrique). [61]

Les hémorragies spléniques, hépatiques et pancréatiques sont rares et entraînent un hémopéritoine.

En deuxième position figurent les complications neurologiques avec 40 % alors qu'elles représentent uniquement 12 % dans le travail de White et collaborateurs [35], mais elles restent les plus fréquentes des hémorragies majeures. Les hémorragies intracérébrales répertoriées dans la littérature comprennent les hématomes sous duraux (HSD), les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les hémorragies médullaires ; les plus fréquentes étant les HSD (figure n°19). Dans notre série, parmi les 12 patients qui ont présenté une hémorragie cérébrale recensée, 7 avaient des HSD, trois d'entre eux avaient un antécédent de traumatisme crânien dans la semaine précédent l'accident hémorragique, 3 avaient un hématome intracérébral et 2 une hémorragie sous-arachnoïdienne.

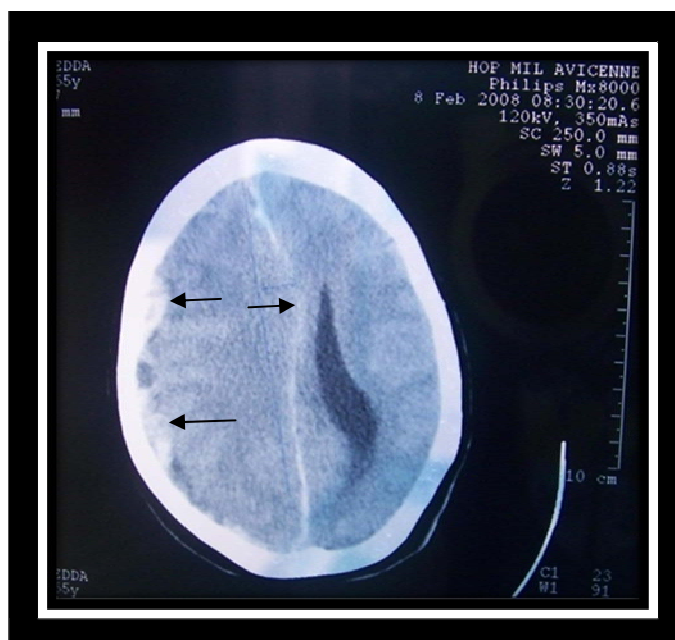


Figure n°19: Hématome sous dural avec déviation de la ligne médiane.

Le mode de révélation et la présentation clinique des localisations neurologiques sont variables selon le siège et l'étendue de la lésion (troubles de conscience, déficits, signes de focalisation, douleurs radiculaires voire troubles sphinctériens). Le diagnostic de cette complication est établi par la TDM pour les lésions cérébrales, et par l'imagerie par résonance

magnétique (IRM) pour la pathologie rachidienne. Tous les patients de la série qui avaient une symptomatologie neurologique ont bénéficié d'une TDM cérébrale qui a posé le diagnostic.

Les hémorragies intracérébrales (figure n°20) sont la cause la plus habituelle de décès et d'invalidité [35]. Ainsi, dans notre série, parmi les 12 décès enregistrés, 8 étaient dues à des complications neurologiques et le seul patient qui a gardé des séquelles a présenté un saignement neurologique ce qui rejoint les données de la littérature quant à cette redoutable complication [36].

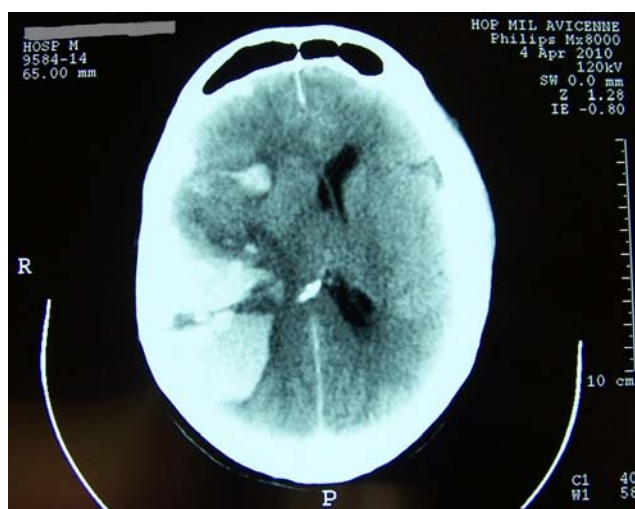


Figure n°20 : Hématome hémisphérique droit avec engagement sous fanctiel et inondation ventriculaire et probable participation sous durale et méningée.

En plus des deux localisations gastro-intestinale et neurologique, on a rapporté dans notre série 16% sous forme d'hématome survenant au niveau de la paroi abdominale et les parties molles des membres. En effet, 3 patients étaient admis pour hématomes de la paroi abdominale et 2 autres pour hématome de la cuisse secondaire à un traumatisme (AVP).

Les hémorragies des parties molles peuvent constituer des hématomes au niveau des parois de la cavité abdominale ou concernant les membres.

Ces dernières sont souvent associées à un traumatisme. Les compressions nerveuses sont fréquentes. Cliniquement, les hématomes des membres peuvent simuler une phlébite, c'était le cas pour le patient n° 3 qui a été mis sous héparine en attendant les résultats de l'échographie. Celle-ci a permis de faire le diagnostic et de préciser l'étendue de l'hématome.

L'hémorragie du compartiment psoas iliaque est souvent liée à un problème de surdosage. Elle a une traduction clinique variable en fonction du siège. Le danger est la compression du nerf crural.

Dans le psoas, la distensibilité est importante et l'hématome se développe sans entraîner de retentissement majeur sur le plan neurologique. Dans le chef iliaque au contraire, l'aponévrose est peu extensible et la névralgie obturatrice apparaît rapidement avec diminution de la force musculaire du quadriceps pouvant entraîner une paralysie crurale. La clinique est fonction du siège de l'hématome.

Les douleurs avec psoïtis, l'empattement de la fosse iliaque, l'ecchymose au niveau de la racine de la cuisse et la parésie crurale sont très évocateurs chez un malade sous AVK. Le diagnostic est confirmé par l'échographie et la TDM qui montre une hyperdensité spontanée au stade aigu avec apparition ultérieure d'une interface liquide-liquide par sédimentation des éléments figurés du sang dans les gaines musculaires.

Le pronostic évolutif est fonction du siège : si l'hématome est situé au dessus de L3, il diffusera vers les espaces péri et para rénaux. A l'inverse, s'il est situé au dessous de L3, il diffusera vers l'espace péritonéal pelvien et la racine de la cuisse. En cas d'hématome rétro iliaque, l'organisation locale engendre une persistance de la compression crurale imposant un drainage chirurgical.

En cas d'hématome entre le muscle psoas iliaque et l'aponévrose ou au sein du muscle psoas, il y'a une tendance spontanée à migrer au dessous de l'arcade crurale ; la compression crurale est en règle poly radiculaire et de moindre intensité. La chirurgie n'est envisagée qu'en l'absence d'amélioration fonctionnelle, après au moins une semaine de traitement avec kinésithérapie.

Les hématomes du psoas iliaque n'étaient pas représentés dans la série reportée. Par contre, une des patientes (cas n° 17) illustre un autre tableau : elle a présenté suite à un effort une augmentation du volume abdominal qu'elle a négligé. Une semaine plus tard, elle présente un état de choc suite au développement d'un volumineux hématome pariétal aux

dépens des chefs droit et gauche du muscle grand droit de l'abdomen, dans sa partie sous ombilicale, avec extension en sous-pelvien.

Les hémorragies urinaires comprennent l'hématurie et les hématomes rénaux et péri-rénaux qu'il faudra cependant systématiquement rechercher. Les collections rénales peuvent correspondre à des hématomes rénaux ou intra-rénaux à partir des voies excrétrices pyélocalicielles. La mise en évidence d'un surdosage est inconstante.

Les hémorragies gynécologiques sont représentées par :

- Les ménométrorragies, rares qui semblent le plus souvent en relation avec une lésion organique de l'utérus, et
- Les hémopéritoine, liés à la rupture d'un kyste lutéal ou d'un follicule de De Graaf.

Elles sont constamment en rapport avec un surdosage en AVK.

Les hématomes par ponction artérielle constituent une faute technique qu'il faut éviter. Elle est génératrice d'hématomes à l'origine de compressions nerveuses, en particulier du nerf médian en cas de ponction de l'artère radiale.

Ne serons que citées les autres localisations hémorragiques qui, quoique très rares, peuvent menacer le pronostic vital par leur gravité :

- Les nécroses hémorragiques des surrénales, plus fréquentes chez l'homme et d'apparition précoce (entre le 7^{ème} et le 20^{ème} jour de traitement) peuvent entraîner une mort subite par collapsus cardiovasculaire.
- Les hémorragies pleuro-péricardiques souvent associées à des lésions organiques : les hémothorax doivent être distingués des conséquences d'une embolie pulmonaire à localisation corticale. Les hémopéricardes quant à eux, doivent être distingués des complications d'un IDM.
- Les hémorragies intra-pulmonaires doivent être évoquées devant une détresse respiratoire avec une image radiologique réticulo-nodulaire dans un contexte de surdosage en AVK.

- Les hémorragies de la sphère ORL, faites d'épistaxis et, exceptionnellement d'hématomes compressifs, type hématome rétro pharyngé, qui constituent une urgence vitale.

VIII. Facteurs de risque prédictifs de saignement

Le risque hémorragique ne doit pas être considéré séparément du bénéfice recherché : la prévention et le traitement de la thrombose. Pour avoir les moyens d'évaluer le rapport bénéfice/risque, il faudra prendre en compte la prévalence du risque thrombo-embolique, identifier les facteurs de risque hémorragique et enfin mettre en place des indices de mesure de ce risque [36]. La prévalence du risque thrombotique évolue avec l'âge du fait de l'augmentation de la fréquence des maladies cardio-vasculaires. Les prescriptions d'anticoagulants vont donc en augmentant de la population (en particulier les tranches d'âge de plus de 65 ans quintrupleront entre 1990 et 2050) mais aussi au vu de l'élargissement des indications des AVK [36].

1. Facteurs de risque liés au mode de traitement et de surveillance :

1.1. Choix de la molécule :

Demi-vie, famille chimique et coût journalier.

Le choix de l'anticoagulant oral reste un sujet d'actualité. Il prend en compte la demi-vie et la famille chimique. La demi-vie :

Les textes de consensus ont clairement indiqué les avantages des molécules à durée d'action longue ou intermédiaire en terme d'efficacité antithrombotique et de stabilité de l'effet anticoagulant. En particulier, la Warfarine est l'AVK de référence, en raison de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques dont elle a fait l'objet. Cependant les AVK à demi-vie courte restent largement utilisés.

Il faut dire que la supériorité des AVK à demi-vie longue quant au rapport bénéfice/risque hémorragique n'a pas encore été nettement établie.

Une étude rétrospective sur 684 patients en 1993 affirme qu'il y a moins d'hémorragies (-26%) sous acénocoumarol que sous phenprocoumone [37] tandis qu'un travail récent prospectif de Penning-van Beest [38] incluant 17000 patients conclut que le risque de passer à un INR > 6 est multiplié par 1,9 avec l'acénocoumarol versus phenprocoumone.

Pattacini et collaborateurs [39] attestent que la stabilité de l'hypocoagulabilité du traitement est plus grande avec la Warfarine qu'avec l'acénocoumarol.

Enfin Kuiji et Coll. [40] incluent l'utilisation d'acénocoumarol dans le score des FDR prédictifs de saignement sous AVK (risque x 1,6).

L'utilisation d'AVK à durée de vie longue apparaît mieux adaptée aux traitements prolongés, mais cet avantage ne semble pas significatif en cas de traitements plus courts, comme en pathologie thromboembolique veineuse.

Par ailleurs, les AVK à demi-vie courte peuvent être préférés chez des patients à risque hémorragique ou à sensibilité élevés.

Enfin, une autre attitude consiste à utiliser l'anticoagulant que le médecin prescripteur est le plus habitué à manier.

Au Maroc, le seul AVK disponible est l'acénocoumarol ce qui explique que tous nos patients étaient sous Sintrom®.

- Coût :

Le coût journalier d'un comprimé de Sintrom® (4 mg, sécable) au laboratoire Novartis Pharma SA est de 0,1925 DH.

L'économie que représenterait l'utilisation de cette molécule ajoutée à ses avantages cliniques devrait inciter les responsables à commercialiser la Warfarine au Maroc.

1.2. L'intensité de l'anticoagulation :

FDR admis quasi à l'unanimité : c'est probablement le risque le plus important de l'hémorragie intra crânienne (Chest 2004), indépendamment de l'indication. On note une augmentation dramatique du risque hémorragique lorsque l'INR dépasse 4 (de 4,3 à 22,4). Il faut rappeler qu'en raison de la grande variabilité des résultats selon les réactifs utilisés le temps de Quick doit toujours être ramené à son expression en norme internationale qui est l'INR. Dans la série personnelle, l'INR moyen était largement au-delà des marges thérapeutiques (4,98).

Temps passé dans la zone thérapeutique ou TTR (time in the therapeutic range)

Le temps passé dans la zone thérapeutique s'est avéré être un indicateur précis du risque d'accidents hémorragiques ou thromboemboliques dans la plupart des études. Il peut être mesuré par plusieurs méthodes, la plus usuelle consistant à faire le rapport entre la fraction des valeurs d'INR qui sont en dehors de la cible thérapeutique et la somme de tous les INR testés. C'est un excellent reflet de la qualité de la gestion de l'anticoagulation, il permet d'identifier les patients à risque hémorragique ou thromboembolique [41].

Il n'a pas pu être étudié dans la série rapportée, vu la nécessité de disposer de plusieurs contrôles INR antérieurs pour chaque patient, ce qui n'était pas disponible durant cette étude.

La variation importante de l'effet anticoagulant, se manifeste par des variations d'INR, est associée à une fréquence plus importante d'accidents hémorragiques indépendamment de la moyenne de l'INR. Les produits à demi-vie longue permettraient une stabilité plus importante de l'INR.

La plupart de nos patients (60%) n'avaient pas de suivi biologique ou effectuaient leurs contrôles à des intervalles trop éloignés ou irréguliers ce qui souligne déjà à ce stade de la discussion l'intérêt du suivi et de la surveillance.

1.3. Le traitement prolongé [16]

La prolongation de la durée du traitement par les AVK augmente pour certains auteurs le risque hémorragique. Dans la série personnelle, la fréquence des accidents hémorragiques s'est élevée à 46% au-delà d'une année de traitement.

1.4. Le début du traitement [43]

La majorité des auteurs suggèrent que c'est au début du traitement que l'incidence des hémorragies est la plus grande (le premier mois, voire les trois premiers mois) [42].

Durant les trois premiers mois d'initiation des anticoagulants, 23,33% d'hémorragies ont été observées dans la série personnelle.

1.5. Le suivi du traitement :

Les zones thérapeutiques d'INR fonction de la pathologie doivent être scrupuleusement respectées.

2. Facteurs de risque modifiant la sensibilité aux AVK :

2.1. Troubles du rapport vitamine K-AVK :

Les sujets recevant des AVK au long cours sont sensibles aux fluctuations du taux de vitamine K alimentaire, ou d'aliments s'opposant à l'action des AVK (avocats en grande quantité).

L'ingestion de légumes verts en grandes quantités, permettrait parfois d'atteindre un apport équivalent à 0,5 mg de vitamine K. sachant que 1 mg per os ou 0,5 mg IV sont suffisants pour diminuer rapidement l'INR, l'apport en légumes verts doit être parcimonieux chez les patients sous AVK [62].

La prise concomitante de produits polyvitaminés : vitamine A, E et C semblent potentialiser l'effet des AVK [63].

Des précautions sont à prendre en cas de malabsorption ou d'une alimentation uniquement parentérale sans apport en vitamine K.

Des études multi variées ont permis aux auteurs de montrer que la vitamine K alimentaire est un facteur environnemental important, actif et indépendant [62].

L'attention doit être attirée sur le rôle des herbes médicinales, des « suppléments botaniques » et des régimes riches en lipides et pauvres en fibres qui augmenteraient l'activité du facteur VII, mais ce rôle reste discuté. On doit y penser lors d'une variation inexplicée de l'INR [64].

L'intoxication éthylique aiguë potentialise l'effet des AVK. Il existe au contraire au cours de l'éthylisme chronique une indication enzymatique qui antagonise l'effet du traitement.

2.2. Interaction médicamenteuses en insistant sur : [44]

- L'association avec l'aspirine qui augmente le risque hémorragique même si l'INR cible est = 2. Dans notre série, 13 patients étaient sous aspirine.
- L'association avec le paracétamol qui est corrélée avec des INR élevés mais qui n'augmente pas le risque hémorragique (augmentation de l'INR plus probablement en rapport avec l'existence de pathologies nécessitant l'arrêt du paracétamol) [45].
- Destruction de la flore intestinale par les antibiotiques administrés par voie orale perturbe la synthèse de la vitamine K et potentialise l'effet des AVK (a fortiori dans des conditions de malnutrition).

IX. Classification

L'appréciation de la gravité de l'hémorragie compliquant l'anticoagulation orale n'obéit pas à des critères reconnus par tous sur le plan international. En effet, si la plupart des auteurs s'accordent à classer les hémorragies en fatales, majeures et mineures, les critères de définition d'une hémorragie majeure ne sont pas unanimement admis [46].

Cette non-conformité concernant la classification des saignements explique en partie la grande variabilité des taux des différentes classes hémorragiques dans la littérature.

Le différent ne concerne que les sites hémorragiques qui définiraient une hémorragie majeure. C'est le cas de l'hémorragie intra oculaire –excluant l'hémorragie conjonctivale– et des hématomes musculaires spontanés associés à un syndrome des loges. Le seul consensus concerne la localisation intracérébrale.

Cette inhomogénéité amène certains auteurs à utiliser leurs critères propres, souvent subjectifs et peu reproductibles. [46]

Deux classifications sont les plus utilisées à ce jour :

1. La classification de Landefeld [47] (Tableau 7):

Tableau n°7 : Index de Landefeld

| Risque de saignement majeur : | Risque faible (0 point) | Risque moyen (1 à 2 points) | Risque élevé (3 à 4 points) |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| A 3 mois | 2 % | 5 % | 23 % |
| A 12 mois | 3 % | 12 % | 48 % |

Les complications hémorragiques majeures sont réparties en 4 groupes :

- Fatales : ayant entraîné directement la mort.
- A risque vital : entraînant un dysfonctionnement permanent (un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, une cécité),
- Potentiellement à risque vital : si deux des trois propositions suivantes sont présentes : anémie critique (chute de l'hématocrite de 20 % ou hématocrite < 20 %), perte sanguine sévère, hypotension (tension artérielle systolique < 90 mmHg).
- Saignement aigu ou subaigu et ayant abouti à une intervention chirurgicale ou instrumentale ou une perte sanguine.

La reproductibilité de cette classification a été testée puis confirmée. Elle reste utilisée de nos jours [48, 49].

Dans la série personnelle, la classification de Landefeld a été adoptée car elle s'applique de façon simple aux patients; elle 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 s'agit d'un index évolutif non fixe, qui peut se modifier pendant le suivi des patients.

L'intérêt et la fiabilité de cet index s'est bien démontré à travers notre étude, effectivement, les patients ayant un risque prédictif de saignement élevé (c'est-à-dire le score 3-4 de l'index de Landefeld) ont présenté plus de complications hémorragiques majeures par rapport aux patients ayant un risque prédictif moyen (c'est-à-dire le score 1-2 de l'index de Landefeld).

2. La classification de Levine [50] :

Cette classification est plus adoptée, pour sa simplicité et sa reproductibilité.

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

X. Traitement d'un surdosage aux AVK

La prise en charge des complications hémorragiques liées aux AVK a fait l'objet de récentes recommandations professionnelles émises en avril 2008. La base du traitement médicamenteux est constituée par la vitamine K parfois associée aux PPSB (Prothrombine Proconvertine Stuart B), et peut être complétée par un geste d'hémostase (chirurgie d'hémostase, artériographie avec embolisation).

Les recommandations de l'HAS en avril 2008 portent sur 3 situations majeures [8] :

1. Les surdosages asymptomatiques : c'est une situation fréquente (15 à 30% des contrôles d'INR, suivant les études). Quelle que soit l'indication, l'intensité de la coagulation effective apparait comme un facteur de risque hémorragique lorsque l'INR est au-delà de 4. Cette situation exige une correction, avec l'objectif de retour rapide en zone thérapeutique, suivant des modalités qui font l'objet des recommandations ;
2. La survenue d'une hémorragie, spontanée ou traumatique, associée ou non à un surdosage ;

3. La prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif : le risque hémorragique varie suivant le type de procédure et le terrain. Le risque thrombotique est essentiellement fonction de l'indication du traitement anticoagulant par AVK.

Ces recommandations ont pour principal objectif la réduction de la morbi-mortalité des accidents liés aux AVK, grâce à la diffusion de stratégies de prise en charge des situations à risque ou des accidents hémorragiques.

Ne sera détaillé que la prise en charge des accidents hémorragiques graves aux AVK. Le surdosage asymptomatique et la prise en charge lors d'une chirurgie ou d'un acte invasif ne faisant pas partie de notre étude.

1. Hémorragies spontanées ou traumatiques :

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

1.1. Critères de gravité d'une hémorragie sous AVK qui imposent la prise en charge en milieu de réanimation :

Présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyennes usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne et intra spinale, hémothorax, et hémopéritoine, hémopéricarde, hémorragie digestive aiguë importante.

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

Dans notre série, le motif d'admission était sous forme de saignement massif extériorisé dans 30%, de signes déficitaires neurologiques dans 23% et de troubles de conscience dans 17%,

les 30% restant regroupaient les autres motifs à type d'abdomen aigu, de traumatisme ou d'anémie aiguë.

1.2. Conduite à tenir devant une hémorragie grave :

a. Moyens médicamenteux disponibles :

La vitamine K et les concentrés de complexe prothrombiques (CCP) ou prothrombine proconvertine Stuart B (PPSB) sont les moyens médicaments les plus appropriés. Les deux spécialités CCP ou PPSB commercialisées en France en avril 2008 sont le Kaskadil* et l'Octapex*. Les posologies de PPSB sont exprimées en unité de facteurs IX et celles de la vitamine K en mg.

Sauf en cas d'indispensabilité d'un PPSB, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma frais congelé (PFC) dans le seul but de synchronisation des effets des AVK. Celui-ci ayant une efficacité et une rapidité d'action moindre que les PPSB.

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant dans le but d'antagonisation des effets des AVK.

b. Modalités thérapeutiques recommandées :

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

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

Il est recommandé :

- D'arrêter l'AVK.

- D'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques : la posologie est fonction de l'INR. Si l'on prend l'exemple de l'Octaplex* la dose administrée sera de 35 UI/Kg si l'INR initial est entre 2 et 3, de 40UI/Kg s'il est entre 3 et 3,5 et de 50UI/Kg s'il est supérieur à 3,5. Si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible, une dose de 25UI/Kg d'équivalent facteur IX sera administrée en première intention. Injetées injection intraveineuse préconisée est de 4 ml/minute, mais l'administration en bolus (3 minutes) permet d'obtenir le même taux de correction.
- D'administrer en urgence de la vitamine K, administration concomitante de 10 mg de vitamine K per os ou IV quel que soit l'INR de départ.
- De réaliser des contrôles biologiques : La réalisation d'un INR 30 minutes après l'administration du CCP est recommandée. Si l'INR reste supérieur à 1,5 réalisation d'une administration complémentaire de CCP adaptée à la valeur de l'INR. Un nouveau contrôle de l'INR 6 à 8 heures plus tard puis quotidiennement pendant la période critique est recommandé.
- D'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (transfusion de culots globulaires si besoin, correction d'une hypovolémie...).

c. Conduit à tenir devant un patient victime de traumatisme :

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

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

Le choix de la décision donc, se base sur le tableau clinique, le risque potentiel de saignement, la présence de saignement actif et le niveau de l'INR.

- En ce qui concerne la prise en charge médicale :

Les critères de gravité les plus fréquemment retrouvés sont la nécessité de transfusion de culots globulaires (26,66%), la localisation en particulier intracrânienne (40%) et l'instabilité hémodynamique présente chez 57% des patients.

Si la décision d'administrer la vitamine K est prise, la dose doit être idéalement cherchée à diminuer rapidement l'INR sans descendre au dessous de la zone thérapeutique, sans causer de résistance à la prise des AVK et sans exposer au risque d'anaphylaxie. De fortes doses, bien qu'efficaces peuvent trop diminuer l'INR et entraîner une résistance aux AVK pendant une semaine voire plus.

L'administration de vitamine K est essentielle et s'explique par les propriétés pharmacologiques des facteurs de coagulation. Avec une demi-vie de 5 heures, le facteur VII est le facteur limitant la durée d'action de l'association de facteurs exogènes. La vitamine K, active à partir de 5-6 heures après son administration, prend le relais des facteurs exogènes pour permettre le maintien d'une hémostase correcte à partir de la 5-6e heure. La dose de vitamine nécessaire ne fait pas l'objet d'un consensus clairement défini. La quantité et la voie d'administration de la vitamine K doivent répondre à 3 exigences particulières : efficacité à 6 heures, limitation du risque toxique local et anaphylactique, absence d'une résistance secondaire

aux AVK. La dose de vitamine K permettant l'obtention durable d'une hémostase normale à partir de la 5e heure après administration varie suivant les auteurs, allant de 2,5 mg à 10 mg pour les dernières recommandations anglo-saxonnes. L'avantage de l'utilisation de faibles doses (< 5 mg) réside dans une réduction du risque de résistance secondaire aux AVK dans l'hypothèse d'une réintroduction dans les 10 jours suivant l'accident. L'utilisation de la voie entérale permet, lorsqu'elle est disponible, de s'affranchir de la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique pour une même efficacité [37]. Dans notre étude, la vitamine K a été administrée chez tous les patients de notre série. La voie d'administration de la vitamine K était toujours parentérale.

Parmi les différentes alternatives possibles (plasma frais congelé, vitamine K, ou facteurs vitamine-K dépendants (PPSB en France)), l'association vitamine K + PPSB est adaptée dans une telle situation. Cette association est le traitement « gold standard » lors des hémorragies sévères menaçant le pronostic vital, en premier lieu. De nombreux travaux ont mis en évidence la supériorité des PPSB sur les plasmas frais (PFC) dans ces situations. L'équivalence en termes de facteurs vitamine-K dépendants apportés est de 1 volume pour 60, soit 3,6 litres de PFC pour 60 ml de PPSB. Ceci démontre simplement qu'en termes de volume apporté, de délai de réversion et même de coût, le PFC n'a pas sa place dans cette indication. L'administration de PPSB permet de suppléer quasi instantanément au déficit induit par la prise d'AVK [50].

Il s'agit d'un médicament dérivé du plasma communément appelé PPSB pour Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B, à partir des dons du sang, le Laboratoire du fractionnement et des biotechnologies fabrique du PPSB dont les procédures de purification ont permis de diminuer le nombre de facteurs activés susceptibles d'entraîner un enchaînement pro-coagulant et de limiter les risques de transmission virale. Il est habituel, pour des raisons historiques, de décrire les posologies en « équivalent facteur IX ». La posologie recommandée dans l'AMM pour un accident hémorragique en cas de surdosage en AVK est de 20 à 30 UI/kg d'équivalent facteur IX. Comme 1 ml de solution équivaut à 25 UI de facteur IX, une posologie à retenir est de 25 UI/kg, soit 1 ml/kg. En pratique, la solution finale

reconstituée ne dépasse donc que rarement les 100 ml. L'administration des facteurs se fait par voie intraveineuse. Il est traditionnellement recommandé une injection lente (4 ml/min, soit 15 à 20 minutes). Le pic d'activité apparaît immédiatement après l'injection. Devant les urgences hémorragiques extrêmes, ceci permet non seulement la restauration immédiate des troubles liés au traitement AVK, mais aussi l'organisation, sans tarder, de la chirurgie s'il y a lieu. Les patients sous AVK peuvent espérer, une fois arrivés à l'hôpital, ne pas avoir de perte de chance et profiter de la même qualité et rapidité de prise en charge que des patients hémorragiques sans trouble chronique de l'hémostase [51]. Le complexe PPSB, faisant sans aucun doute partie des piliers de la prise en charge des accidents hémorragiques graves aux AVK, n'étant pas encore disponible à l'échelle nationale, le PFC sera utilisé en première intention dans notre contexte.

Le PFC se présente en poche de 200 à 250 ml, provenant d'un donneur unique. Il est séparé et congelé dans les six heures qui suivent le prélèvement et doit être injecté dans les deux heures qui suivent sa décongélation. Il ne subit pas les procédures d'inactivation virale et de ce fait présente un risque faible mais défini de transmission d'agents pathogène. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser un solvant-détergent ou du bleu de méthylène pour éviter ce risque minime [47].

La dose maximale recommandée est de 15 ml/Kg de poids. Soit 1050 ml pour un patient de 70 Kg. Cette quantité de liquide peut poser un problème de surcharge hydrique pour les patients cardiaques.

Il est nécessaire d'effectuer un groupage sanguin ABO Rhésus.

Le volume recommandé n'apporte pas les facteurs plasmatiques de façon suffisante. Le taux du facteur IX est inférieur à 0,2 U/ml voire 0,1 U/ml.

Les 1050 ml recommandés pour un adulte de 70 Kg n'apportent que 9% d'augmentation du taux du facteur IX.

Le PFC ne doit plus être utilisé à des fins de remplissage vasculaire, il n'a d'indication que dans les circonstances où l'on ne dispose pas de fraction concentrée, ou dans celles où l'utilisation de celle-ci présente un risque.

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

En raison de l'indisponibilité des PPSB, le PFC a été administré chez 40% des cas de nos patients.

L'héparinothérapie a été instaurée dans notre série simultanément à l'arrêt de l'anticoagulation orale chez 5 patients (16,66 %), vu le risque embolique important encouru par les patients sans anticoagulation efficace, et au bout de 29 heures chez les autres patients.

Le chevauchement avec l'AVK a été instauré après normalisation de l'INR chez les patients qui ont bien évolué en moyenne au bout de 96 heures après l'accident.

Le risque de récurrence d'un saignement après un premier accident hémorragique est estimé à 4 % [55]. La reprise de l'anticoagulation doit donc prendre en compte deux éléments: la balance du bénéfice–risque de l'anticoagulation, et l'indication initiale de l'anticoagulation. On peut globalement séparer les indications en deux groupes : les prothèses valvulaires mécaniques (PVM) d'une part, la fibrillation auriculaire, les accidents thromboemboliques veineux et les indications vasculaires artérielles, d'autre part. Pour les prothèses valvulaires mécaniques, les risques d'un arrêt de l'anticoagulation sont la thrombose valvulaire et les phénomènes emboliques. Dans une méta-analyse publiée en 1994, Cannegieter et coll. ont estimé à 4 % l'incidence des accidents thromboemboliques valvulaires chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique (PVM) non anti-coagulés. Ce risque est ramené à 1 % en cas de traitement par AVK, alors que le risque hémorragique global n'était que de 1 %. Il s'agissait bien sûr de populations initialement indemnes de tout saignement induit par les AVK. Les autres publications, de par leur conception imparfaite, n'apportent que des éléments de réponse partielle à ces questions. Cependant, elles tendent toutes à démontrer la faisabilité et l'innocuité d'une reprise des AVK à distance de l'accident chez ces patients porteurs de PVM [55]. La fenêtre thérapeutique est très variable, en moyenne de 8 jours. Une étude rapporte la mise en route précoce d'une anticoagulation par héparine intraveineuse dans les 36 heures suivant l'hémorragie [59], sans resaignement précoce. Toutes ces données incitent à une reprise systématique de l'anticoagulation après un accident hémorragique induit par les AVK. La durée de la fenêtre thérapeutique reste à déterminer, une à deux semaines d'arrêt des anticoagulants

est un compromis acceptable. En tout état de cause, le moment de la reprise de l'anticoagulation doit toujours faire l'objet d'une discussion interdisciplinaire hors urgence, jugeant des risques thrombotique et hémorragique à distance de l'accident aigu en s'aidant d'examen essentiels à l'évaluation des risques (échographie trans-œsophagienne, TDM de contrôle).

Dans notre série, l'héparinothérapie a été instaurée simultanément à l'arrêt de l'anticoagulation orale chez 5 patients (16,66 %), vu le risque important encouru par les patients sans anticoagulation efficace, et au bout de 29 heures chez les autres patients.

Le chevauchement avec l'AVK a été instauré après normalisation de l'INR chez les patients qui ont bien évolué en moyenne au bout de 96 heures après l'accident

XI. Traitement préventif

Préalables à la mise en route du traitement.

Deux études réalisées en 2000 et 2003 à la demande de l'AFSSAPS [52], relatives aux connaissances des sujets anticoagulés sur leur traitement par AVK, ont été réalisées à l'aide d'un auto questionnaire patient. Dans des pharmacies tirées au sort, les patients présentant une ordonnance avec AVK y répondaient. Seuls, 65% de ces patients connaissaient les risques de surdosage des AVK, et 57% ceux d'un sous dosage. Plus de 40% ignoraient qu'ils devaient signaler leur traitement anticoagulant au pharmacien et au biologiste. Plus de la moitié des patients ne savaient pas que l'association AVK et AINS est déconseillée. L'éducation du patient et sa compréhension de sa pathologie, et de son traitement jouent un rôle important dans la stabilité de l'INR. Deux essais comparatifs randomisés retrouvent une plus grande stabilité de l'INR s'il y a éducation du patient (Beyth 2000 [53], Khan 2004 [54]). La différence est encore plus nette si on associe éducation et autocontrôle.

Le médecin généraliste est le principal interlocuteur du patient sous AVK. Il peut réévaluer les connaissances du patient lors de leurs entrevues répétées. Or, le généraliste ne dédie que rarement une consultation entière au traitement anticoagulant. On peut donc penser

que le temps consacré à l'information du patient par le médecin généraliste est réduit. Selon les résultats de l'étude ISAM [55] les médecins déclaraient passer une moyenne de 13 minutes pour expliquer les modalités du traitement à leurs patients lors de sa mise en route, le temps était de 6 37minutes lors du renouvellement de l'ordonnance. Ils donnaient des recommandations écrites concernant la posologie à près de la moitié de leurs patients, mais 3 % seulement (2/63) leur donnaient un carnet d'information et de surveillance de traitement par AVK. Les valeurs moyennes des limites minimum et maximum d'INR qu'ils préconisaient étaient respectivement de 2,1 et 3,2.

L'information et l'éducation du patient sont donc essentielles. Elles doivent notamment porter sur [51]:

- La nécessité d'une bonne observance, avec une prise régulière tous les jours à la même heure (en cas d'oubli d'une dose, ne pas prendre le lendemain le double de la dose quotidienne habituellement prescrite).
- Les risques d'un traitement insuffisant ou excessif.
- Le caractère indispensable de la surveillance biologique régulière du traitement par l'INR, les contrôles réalisés si possible dans le même laboratoire.
- La tenue d'un carnet de suivi. (son utilisation est dorénavant recommandée dans les AMM des spécialités concernées en France)
- La nécessité d'une consultation rapide en cas d'hémorragie même minime, ou devant un INR trop élevé, notamment $> 5n$ en omettant la prise suivante.
- Les dangers de l'automédication.
- Le danger des injections intra-musculaires.
- La nécessité de prévenir tout soignant de la prise d'AVK.
- La nécessité d'une contraception chez la femme.
- La nécessité d'informer son médecin quand une grossesse est programmée [43].

1. Autocontrôle de l'INR avec des appareils de biologie dédiés :

On parle d'auto-mesure (patient self testing) lorsque le patient détermine seul son INR, sans nécessité de faire analyser au laboratoire un échantillon sanguin. On parle d'auto-surveillance (patient self management) lorsque le patient gère seul l'adaptation de son traitement anticoagulant. Les appareils d'auto-mesure sont apparus il y a plusieurs années; dans plusieurs pays d'Europe (Allemagne, Suisse, Angleterre) et aux Etats-Unis. Ce sont de petits appareils portatifs et utilisables par le patient à son domicile. Ils permettent une mesure de l'INR à partir d'une goutte de sang capillaire comme un appareil à dextro pour les patients diabétiques. Le patient, grâce à cet appareil peut, de chez lui, contrôler son INR sans avoir recours au laboratoire et sans prélèvement sanguin. Leur efficacité est prouvée par de nombreuses études. Une étude espagnole de 2002 [56], monocentrique et randomisée, a même démontré la supériorité de l'autogestion par rapport à un suivi par une clinique d'anticoagulant. Elle portait sur 737 patients sous anticoagulants oraux. Il apparaissait une réduction du risque de survenue des complications hémorragiques majeures de près de 70 % dans le 41 groupe sous autocontrôle ; plus précisément, ce taux a été de 7,3 % dans le groupe contrôle classique et de 2,2 % dans le groupe autocontrôle (soit une réduction de 69,8 %). Les hémorragies mineures ont également été moins fréquentes (36,4 % dans le groupe classique contre 14,9 % dans le groupe autocontrôle). De plus, la mortalité a diminué de 60 % (4,1 % contre 1,65 %). Une méta-analyse réalisée par Heneghan en 2006 [57], basée sur 14 études internationales randomisées, a confirmé que ces appareils améliorent la qualité de l'anticoagulation en terme de proportion d'INR dans la zone thérapeutique et la sécurité thérapeutique : diminution des événements thromboemboliques de 55 %, des hémorragies de 3 % et des décès.

Leur prix est très élevé et ces appareils ne font l'objet que d'une prise en charge toute récente par l'Assurance Maladie et seulement chez les enfants porteurs de valve cardiaque depuis le mois de juin 2008. De nombreux pays l'ont adopté déjà depuis longtemps et, en Allemagne, près de 20 % des patients sous anticoagulants mesurent eux-mêmes leurs INR.

L'auto-contrôle et l'auto-surveillance nécessitent une formation initiale, avec des notions sur l'anticoagulation et son adaptation, et une manipulation de matériel. Les patients sous anticoagulants au long cours sont donc la population cible. Surtout, l'auto-mesure et l'auto-surveillance améliorent la qualité de vie des patients sous anticoagulants. Plus de désagréments liés aux prélèvements sanguins, pas de nécessité de déplacement au laboratoire, pas de dépendance pour l'adaptation du traitement vis à vis du médecin traitant. On pourrait penser que cet auto-management du traitement anticoagulant par le patient lui-même accentuerait l'anxiété des patients; au contraire, plusieurs études comme celle de Cromheecke [58] montre une augmentation de la satisfaction des 42 patients. Comme nous l'avons dit précédemment, le prix des appareils auto mesure est élevé, de même celui des bandelettes de recueil des prélèvements. Pourtant, il a été montré que l'auto surveillance était économique sur le long terme du fait de la réduction des complications et donc des coûts de leur prise en charge [59]. L'auto-surveillance nécessite une bonne formation tant du patient que du médecin. C'est pourquoi ce système ne peut pas s'adresser à tous les patients; de plus il nécessite un fort investissement de la part du médecin. Ces contraintes peuvent expliquer la difficulté de son éventuelle diffusion chez nous.



Figure : Dispositifs d'autocontrôle ou auto-mesure de l'INR

2. Gestion automatisée des doses :

L'assistance par ordinateur peut améliorer la gestion du dosage et augmenter le TTR. Les différents programmes calculent la nécessité d'une dose d'ajustement à partir d'une table définie de valeurs normales pour chaque marge thérapeutique. S'il est nécessaire d'ajuster la dose, l'INR du moment est comparée à l'INR cible et la différence est intégrée dans une équation afin de calculer la nouvelle dose à prescrire. Le moment où il faudra administrer cette dose est également calculé par ces programmes.

Plusieurs études randomisées ont prouvé que cette gestion automatisée est aussi efficace que la gestion par les praticiens, sinon meilleurs (diminution de la fréquence d'ajustement des doses) que se soit pour l'induction ou pour la surveillance à long terme du traitement.

Le bénéfice clinique par rapport au calcul manuel est en cours d'étude (mais si ces essais prouvent la supériorité du programme utilisé, les résultats ne seront pas applicables aux autres programmes). Les membres de l'ACCP n'ont pas émis de recommandations à ce sujet.

3. Les nouveaux anticoagulants oraux :

Depuis plus de 50 ans, l'héparine non fractionnée et les AVK sont efficacement employés dans la prophylaxie et le traitement des pathologies thrombotiques. Le risque hémorragique que comportent ces thérapeutiques a rendu nécessaire le développement de nouveaux antithrombotiques.

Les molécules qui sont arrivées à des phases de développement avancé dans ces indications sont les inhibiteurs du facteur Xa et les antithrombines directes.

3.1. Inhibiteurs directs de la thrombine :

La thrombine possède trois domaines : un site actif, un site de lien au substrat et un site de lien à l'héparine.

Les molécules déjà utilisées dans des études cliniques sur l'homme sont l'hirudine et ses analogues : lépuridine et désirudine ainsi que les inhibiteurs de bas poids moléculaire du site actif : agtroban, afegatran et inogatran administrées par voie intraveineuse.

Deux nouvelles molécules de synthèse, le mélagatran (voie sous-cutanée) et sa prodrogue, le ximélatran, inhibiteurs spécifiques réversibles de la thrombine ont été évaluées dans les études en phase III.

Le Ximélatran (Exanta® des laboratoires Astra Zeneca) est absorbé par voie orale puis métabolisé en mélagatran, produit actif et éliminé par voie rénale (risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale). La demi-vie d'environ 3-5 heures rend nécessaire deux prises. L'activité biologique du Ximélatran peut être mesurée par le test de coagulation à l'écarine. Il allonge aussi le TCA mais pas de façon linéaire avec ses concentrations plasmatiques. Une cinétique très prévisible, une large fenêtre thérapeutique et une bonne tolérance devraient permettre cependant une administration du produit sans aucun contrôle de laboratoire [15].

Le Ximélatran n'est pas métabolisé par les enzymes CYP450 hépatiques ce qui réduit les interactions médicamenteuses. Les deux avantages cités ci-dessus et l'absence d'influence du régime alimentaire en font le candidat potentiel à la substitution des AVK.

Dans le cadre du traitement de la thrombose veineuse profonde en phase aiguë, une étude randomisée de phase II, a montré que le Ximélatran donné pendant 6 mois était aussi efficace que l'énoxaparin chevauchée par la Warfarine sans différence concernant l'incidence des hémorragies majeures [15].

3.2. Les inhibiteurs du Xa :

On peut séparer les inhibiteurs directs qui se lient directement au facteur X, et les inhibiteurs indirects qui se lient à l'antithrombine : c'est le cas du fondaparinux administré par voie sous-cutanée.

Un certain nombre d'inhibiteurs indirects qui facteurs Xa est en phase II ou III d'étude clinique. Administrées par voie orale, ces molécules auraient est pharmacocinétique linéaire prévisible et pourraient ne pas nécessiter de surveillance biologique [33].

Conclusion

Accidents aux AVK, étude rétrospective à propos de 30 cas

Les AVK sont utilisés depuis plus d'un demi-siècle dans la prévention des accidents thromboemboliques et restent l'une des thérapeutiques les plus efficaces. Cependant leur maniement est délicat et les risques de complications hémorragiques restent très présents. En effet, ces complications sont au premier rang des hospitalisations iatrogènes et provoquent environ 5000 décès par an.

Une étude rétrospective a été faite portant sur 30 patients admis au service de Réanimation à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, et qui présentaient un accident grave aux AVK.

A travers cette étude, nous avons essayé de ressortir les caractéristiques des patients présentant des accidents hémorragiques sous AVK et de faire le point sur la prise en charge de cet accident grave.

La mauvaise surveillance rapprochée de ce traitement, indispensable qui engendre des complications fréquentes, parfois létales, incite à renforcer le suivi et à mettre en place un arsenal pour contrôler et prédire la survenue de ces accidents graves. L'indice de Landefeld se propose, par sa simplicité de définir des groupes de patients à grand risque de présenter un accident grave aux AVK et donc de renforcer la surveillance de cette tranche, un indice facile à effectuer par le médecin généraliste qui est au premier plan avec les patients.

L'accent a été mis sur la nécessité de la prévention de ces saignements, par le respect des indications, indissociable d'une véritable éducation du patient, visant le meilleur rapport bénéfice/risque possible.

Annexe

Annexe 1 : Fiche d'exploitation.

Accidents aux AVK

Fiche d'exploitation

Données anamnestiques :

AGE :ans. Sex : M F . Profession :

ATCDs :

- Diabète : oui (Ancienneté :) r n ttt:
 - HTA : ou (Ancienneté :) n ttt:
 - Insuff. rénale : oui (Stade :) n
 - Anémie sévère : oui non
 - Cardiopathie ischémique : ou (date : ; Type :) non
 - AVC : oui (date :) n
 - Hgie digestive : ou non
 - Chrgie cardiaque : ou non
 - Accidents hgiques antérieurs : ou no
- Si oui : *Nombre : *Type :

- Insuff. hépatique : ou no
- Insuff. cardiaque : ou no
- Médication associée : *AINS :

.....
*Anti HTA :

.....
*Antalgique : (Amidopyrine)

*Hormones : (Estrogène, contraceptifs oraux,
corticoïdes)

*Antibiotiques : (Rifampicine, griséofulvine, tétracycline, néomycine, chloramphénicol)

*Antidiabétiques : (métformine)

*Hypnotique : (barbiturique)

*anticonvulsivant : (hydantoïne)

*Diurétiques.

*Autres :

.....

.....

➤ Habitudes toxiques : * Tabac : act (.....PA) ; paif non

*Alcool : nor ou (durée.....), sevrage

(Depuis

*Autres habitudes.....

➤ Nombre d'hospitalisations

ultérieures :

➤ Autres :

.....

.....

Motif d'hospitalisation (Type d'accident):

.....

.....

.....

Histoire de la maladie :

➤ Motif de prise d'AVK :

*Thromboses veineuses :

*Embolie pulmonaire :

*Insuff. cardiaque globale :

*Prothèse valvulaire :

*Fibrillation auriculaire :

*Cardiopathie mitrale en arythmie complète :

*IDM compliqué d'insuff cardiaque, de troubles du rythme ou anévrysme ventriculaire.

*Prévention secondaire des AVC.

*Autres :

- AVK en cause :
 - Ancienneté de prise d'AVK :;
 - Posologie :
 - Objectif thérapeutique : * 2-2.5 2.5-3 > 3
 - Observance : bonne mauvaise
 - Contrôle (suivi) : ; Dernier contrôle (le :):
INR :, TP :
 - Type
d'accident :
 -
 -
 -
-

Données cliniques :

Etat général :

✓ TA : ; FC : ; FR : ; T° : ; SpO₂:

.....

✓ Etat neuro : Glasgow : /15.

Examen

.....

✓ Etat cardiaque : *Dyspnée : Stade (.....)

*Toux.

*Douleurs thoraciques

✓ Etat digestif :

✓ Autres :
.....
.....
.....

Données paracliniques :

• Biologie :

INR : ; TP : ; TCK : ; Hb : ; GR :

; Hématocrite : ; Plq :

GB : ; Urée : ; Créat : ; gly :

Autres :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

• Imagerie :

R^x thoracique :

.....
.....

ECG :
.....

TDM :

.....
.....
.....
.....
.....

Echographie abdominale/pelvienne :

.....
.....
.....

FOGD/Coloscopie :

.....
.....

Autres :

.....
.....
.....
.....

Conduite thérapeutique :

✓ Arrêt des AVK :

.....
.....

✓ Transfusion : * Culots globulaires :

.....

*PFC :

.....
.....

✓ Administration de vit K :

.....

✓ Antalgiques :

.....
.....

✓ PPSB :

.....
.....

✓ Autres :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Evolution :

✓ Durant le séjour :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

✓ Conduite ultérieure :

.....
.....
.....
.....

.....

.....

Résumés

Résumé

Les accidents hémorragiques sous AVK sont la première cause d'hospitalisation iatrogène. Le but de cette étude est de ressortir les caractéristiques des patients présentant des accidents hémorragiques graves sous AVK et de faire le point sur la prise en charge de cet accident grave. Pour ceci, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 30 patients, réalisée au service de réanimation à l'hôpital Avicenne de Marrakech. L'âge moyen de nos patients est de 59,6 ans avec un sexe ratio de 1,5 (18 femmes et 12 hommes). On note dans notre série le terrain multi-taré des patients sous AVK avec plusieurs antécédents en cause. La fibrillation auriculaire fut la principale indication recensée. Plus que la moitié ne bénéficiaient pas d'une bonne surveillance biologique à base d'INR. Le saignement d'origine gastro-intestinal était le site le plus fréquent. La conduite était différente en fonction des cas mais axée sur l'arrêt des AVK, la restauration d'une coagulation normale par l'administration de vitamine K et le plasma frais congelé vu l'indisponibilité des PPSB à l'échelle nationale, la correction d'éventuelle anémie, l'instauration d'un traitement substitutif en plus des différents gestes d'hémostase et des mesures symptomatiques de réanimation. Plus du quart des patients admis sont décédés. L'index de Landefeld s'est avéré utile, permettant de classer les patients selon le risque prédictif de saignement élevé, moyen ou faible ce qui concordait vraisemblablement avec les résultats de notre étude. Son importance tient à la possibilité de le définir, de le mesurer et de l'appliquer facilement par le médecin en ambulatoire permettant ainsi de définir les patients nécessitant une surveillance accrue. La prévention de la survenue de ces accidents est le pilier de la prise en charge, d'où l'importance de l'information et l'éducation des différents intervenants dans cette complication iatrogène potentiellement mortelle.

Mots clés Anti-vitamine K – Saignement – INR.

Summary

Hemorrhagic accidents under AVK are the leading cause of iatrogenic hospitalizations. The aim of this study is to discern characteristics of patients with serious hemorrhagic accidents under AVK and put the item on the support. We carried out a retrospective study about 30 patients in the intensive care unit of Avicenna Hospital in Marrakesh. Average age was about 59,6 years sex ratio 1,5 (18 women and 12 men). We note in our field of multi-defect patients under AVK with several case histories. Atrial fibrillation was the main indication identified. More than half did not have a good biological monitoring based on INR. Bleeding from gastro-intestinal tract was the most frequent. The conduct was different depending on the case but focused on stopping the AVK, administration of vitamin K, transfusion of packed red blood and fresh frozen plasma. Over a quarter of patients admitted died. Index of Landefeld has proved useful for classifying patients according to risk prediction of high, medium or low bleeding, which was consistent with our results, it is interesting because of its easiness to measure and applied by the doctor in the ambulatory and it can be used to define patients requiring closer monitoring. Patients who take various drugs and history of gastro-intestinal bleeding were identified as a risk factor for bleeding under anti-vitamin K. Preventing the occurrence of these accidents is the pillar of the support, hence the importance of information and education for different stakeholder in this fatal iatrogenic complication.

Key-words Anti-vitamin K – Bleeding – INR.

ملخص

تعتبر حوادث النزيف تحت تأثير مضاد الفيتامين ك أول أسباب الاستشفاء بسبب طبي. الغرض من هذه الدراسة هو إبراز خصائص المرضى الذين حصل لهم حادث نزيف تحت تأثير مضاد الفيتامين ك و توضيح العلاج المتبع. يتعلق الأمر بدراسة استيعادية و تحليلية تخص 30 مريض تمت بقسم الإنعاش بمستشفى ابن سينا بمراكش. متوسط عمر المرضى هو 59,6 سنة مع نسبة الجنسين تراوحت في 1,5 (18 امرأة و 12 رجل). في المجموعة المدروسة ميدان لتعدد الأمراض المرافقة بالإضافة لكونهم تحت تأثير مضاد الفيتامين ك. الرجفان الأذيني مثل السبب الرئيسي لأخذ مضاد الفيتامين ك. أكثر من النصف لم يكونوا يتوفروا على مراقبة بيولوجية جيدة على أساس INR. النزيف من الجهاز الهضمي كان الأكثر تمثيلاً. العلاج المتبع اختلف باختلاف الحالات لكن تركز بصفة عامة على وقف مضاد الفيتامين ك و نقل خلايا الدم الحمراء و البلازما الطازجة المجمدة. أكثر من ربع المرضى توفوا جراء هذا الحادث. كان مؤشر Landefeld مفيداً حيث مكن من تصنيف المرضى حسب مدى خطر النزيف عالي أو متوسط أو منخفض الشيء الذي لم يتعارض مع دراستنا. و تتجلى أهمية هذا المؤشر في سهولة حسابه و تطبيقه من لدن الطبيب في الاستعمال اليومي و تمكينه إياه من التعرف على المرضى الذين يحتاجون إلى مراقبة دقيقة. تعدد الأمراض التي يشكو منها المريض بالإضافة إلى أخذ العديد من الأدوية مثلت عامل خطر لحادث نزيف تحت تأثير مضاد الفيتامين ك. الوقاية من هذه الحوادث يعتبر أساس العلاج ما يفسر أهمية إعلام وتربية مختلف المتدخلين في حدوث هذه المضاعفة المميتة.

الكلمات الأساسية مضاد الفيتامين ك - نزيف - INR.

BIBLIOGRAPHIE

1-O'Reilly RA.

Médicaments utilisés dans les troubles de la coagulation.

7^{ème} édition, Pharmacologie fondamentale et clinique. Piccin,570-4:2000.

2-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.

3-Agence Française Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Lettre aux prescripteurs. Le bon usage des traitements anticoagulants par anti-vitamines K (AVK).

8 janvier 2004.

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

Anti-vitamines K.

Avril 2003.

5-Levine MN ;Raskob G ;Beyth RJ.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 2004 Sep;126(3) Suppl:287S-310S.

6-Siriex D, Olivier P.

Gestion d'événements hémorragiques chez les patients recevant un traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire.

Conférence d'actualisation de la SFAR2002:715-29.

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

Les médicaments anti-vitamines K (AVK). Hémorragies du système nerveux central associées à un traitement AVK : analyse des facteurs de risque.

8 janvier 2004.

8–HAS (Haute autorité de santé).

Recommandations professionnelles. 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.

9–Schulman S; Beyth RJ, Kearon C; Levine MN.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

The eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.

Chest 2008;133 Suppl:257S–98S.

10–Potron G, Nguyen P.

Antivitamines K.

–Editions techniques– EMC.(Paris France), Hématologie,13022,1992,13p.

11–Le centre informatique sur la qualité des aliments.

Table de composition des aliments. Les vitamines liposolubles: Aliments riches en vitamine K.

Edition Tec & Doc Lavoisier et INRA édition.Dernière mise à jour le 23/03/01.

12–Sandor S. Shapiro.

Treating Thrombosis in the 21st Century.

The new England Journal of medicine, Volume 349,Number 18 editorial,30 October 2003,pages 1762–4.

13–Elalamy I, Meyer–Michel S.

Anticoagulants oraux.

EMC Elsevier SAS, Paris,Traité d'Angéiologie 19–3550,2001.

14–Guénard H.

Physiologie humaine.

Deuxième édition.1996.Edition pradel,hémostase et endothélium vasculaire,p 477–89.

15–Bura–Riviere A,Fiessinger J.

Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse.

Edition scientifiques et médicales Elsevier La Revue de Médecine Interne. Volume 24, Issue 11,novembre 2003,738–44.

16–Elalamy I.

Accidents des traitements anticoagulants oraux.

EMC;Traité d'urgence.24.038–D–10.2003.

17–Deleuze P, Becquemin JP, Trunet P, Rapin M.

Prospective evaluation of the complications of anticoagulants in an intensive care unit

Rev Med Interne.1984 Mars;5(1):83–7.

18–Levesque H.

Risques hémorragiques des anti-vitamines K au cours de la maladie thrombo-embolique veineuse.

J Mal Vasc 2002;27(3):129–36.

19–Matthew W, Reynolds, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Rhonda E, Cella C, Nalysnyk L.

Warfarin Anticoagulation and Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review and Metaanalysis.

Chest.2004;126:1938–45.

20–Levine MN, Raskob G; Beyth RJ.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.

The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.Chest 2004 Sep;126(3)Suppl:287S–310S.

21–American geriatrics society.

The use of oral anticoagulants (warfarine) in older people.

JAGS 1996;44:111–23.

22–White RH, MC Burnie MA, Manolio T.

Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. Adherence with guidelines in an elderly cohort.

Am J Med 1999;106:165–71.

23–Jeandel C, Blain H.

Le risque thrombo-embolique chez le sujet âgé. Le traitement anti-coagulant chez le sujet âgé.
Presse Med 1998;27:1448–50,145–37.

24–Gentric A, Couturaud F, Mottier D.

Anticoagulants chez le sujet âgé. Les indications.
Presse Med 2001;30:977–87.

25–Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Antivitamines K (AVK). Information destinée aux professionnels de santé. Texte utilisé pour la rédaction des AMM, approuvé le 10 avril 2003, par la commission d'AMM de l'Afssaps, présidée par le professeur Charles Caulin.

26–Fleurette F.

Antivitamines K.
Ann. Endocrinologie,2001;62,5,482–492.Masson Paris 2001.

27–Hirsh J, Guyatt G, Gregory W. Albers, Holger J. Schünemann.

The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.
Evidence-Based Guidelines.Chest.2004;126:172S–173S.

28–Zini JM.

Antagonistes de la vitamine K.
EMC (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie pratique de médecine,4–0210,1998,4p.

29–Gary E. Raskob, Jack Hirsh.

Controversies in timing of the first Dose of Anticoagulant Prophylaxis Against Venous Thromboembolism After Major Orthopedic Surgery.

Chest.2003;124:379S–385S.

30–Holger J. Schünemann, Chair, Cook, Grimshaw J, Liberati A, Heffner J, Tapson V et al.

Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: From evidence to Application.

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.Chest. 2004;126:688S–696S.

31–Héritier c.

Comment réduire les risques des AVK ?

La revue du praticien Médecine générale janvier 2007.Tome 21 N°754/55:42–45.

32–Elalamy I, Samama MM.

Anticoagulant oraux.

Encycl Méd Chir (Edition scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Angéiologie.19–3550,2001,7p.

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

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.

34–Sandra L. Kopp.

Spinal hematoma.

Seminars in Pain Medicine, Volume 2, Issue 4, décembre 2004, 237–243.

35–Bentolila S, Radenne S, Horellou MH, Conard J, Samama MM.

Complications hémorragiques des traitements antivitamine K.

J Mal Vasc, 1995; 20: 95–101.

36–Fermont I, responsable de pharmacovigilance.

Le rapport bénéfice/risque des traitements anticoagulants.

Laboratoires Léo.

37–Van Der Meer J, Rosendaal R, Vandenbroucke J.P, Briet E.

Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.

Departement of Hematology, University Hospital Leiden, The Netherlands. Archives of internal medicine Vol.153 No.13, July 12, 1993.

38–Penning–Van B, Van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC.

Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overcoagulation.

Thromb Haemost, 2001; 86: 569–74.

39–Pattacini C, Godtfredsen J, Boysen G, Andersen ED, Andersen B.

Placebo-controlled randomized trial of warfarine and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation.

The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989.1: 175–9.

40–Kuijjer P, Hutten B, Prins M, Buller H.

Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism.
Arch Intern Med,1999;159:457–60.

41–Nic J, Veeger G. M., Piersma–Wichers M, Jan G. P. Tijssen, Hans L. Hillege, Jan van D.

Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism.
British Journal of Haematology Volume 128 Issue 4 Page 513–February 2005:10.1111/J.1365–2141.2004.

42–Stephan D. Fihn, Marcy Mc, Donald M.

Risk Factors for Complications of Chronic anticoagulation: A Multicenter Study.
Annals of internal medicine.Avril 1993,Volume 118,issue 7,511–520.1993.

43–Mark N. Levine, Chair, Raskob G, Beyth J, Kearon C, Schulman S.

Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.
Chest.2004;126:287S–310S.

44–Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson H, Hylek E.

The pharmacology and Management of the vitamin K Antagonist.
The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.Chest.2004;126:204S–233S.

45–Van Der Meer F, F. Rosendaal.

Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomized double-blind clinical trial A.

Thrombo Haemost 2002;1:714–717.

46–Makris M, Watson HG.

The management of coumarin-induced over-anticoagulation.

British Journal of Haematology,2001;114:271–80.

47–Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT.

The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy.

J Clin Epidemiol 1989;42:711–8.

48–Rebecca J, Beyth, L, Quinn M, Seth C, Landefeld.

Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarine.

The American Journal of Medicine Volume 105,Issue 2,August 1998,Pages 91–9.

49–Viennet D, Cannamela A, Gonthier R.

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

Journal Européen des urgences.Masson.2004.

50–Levine MM, Hirsh J, Landefield S, Raskob G.

Hemorrhagic complications of anticoagulant traitement.

Chest 1992;4(suppl):352S–63S.

51–Van Beest FJ, van Meegen E, Rosendaal FR.

Characteristics of anticoagulation therapy and comorbidity related to over anticoagulation.

Thromb Haemost 2001;86:569–74.

52–AFSSAPS:

Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement :
étude 2000

<<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude2.htm>> ; étude de 2003

<<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/avk/etude5.htm> >.

Dernière consultation le 15.05.2009.

53–Beyth RJ, Quinn Lm, Landefeld Cs.

Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatient treated
with warfarin.

Am.J.Med 1998;105(2):91–99.

54–Khan Ti, Kamali F, Kesteven P.

The value of education and selfmonitoring in the management of warfarin therapy in older
patients with unstable control of anticoagulation.

Br J Haematol 2004;126:557–564.

55–Mahe I, Bal Dit Sollier C, Guru G,

Utilisation et suivi biologique des AVK en pratique courante : résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire.

La Presse Médicale 2006;35:1797–803.

56–Souto Jc, Jandula Bm, Monteserra M.

Results from the ACOA study (alternative control of oral anticoagulant treatment) : A Spanish experience.

European congress of cardiology, Berlin, septembre 2002.

57–Heneghan C, Alonso–Coello P, Garcia–Alamino M,

Self monitoring of oral anticoagulation: a systemic review and meta–analysis.

Lancet 2006;367:404–11.

58–Cromheecke M, Levi M, Colly L.

Oral anticoagulation self–management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross–over comparison.

The Lancet July 2000;vol 356: 97–102.

59–Ansell J, Jacobson A, Levy J.

Guidelines for implementation of patient self–testing and patient self–management of oral anticoagulation.

Int J Cardiol 2005;99:37–45.

60–Quintero AM, Gaviria ME, Balparda JK, Cuervo HR.

Intramural esophagic hematoma secondary to coumarinic anticoagulation: a case report.

Department of cardiology,Clinica Cardiovascular,Medellin,Colombia.Cases J.2009 Dec 21;2:9368.PMID:20069068.

61–Dhawan V, Mohamed A, Fedorak RN

Gastric intramural hematoma: a case report and literature review.

Can J Gastroenterol.University of Alberta,Edmonton,Alberta,Canada.2009 Jan;23(1):19–22.

62–Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE.

Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation : prospective evidence from observational and randomized protocols.

Am J Med 2004;116:651–656.

63–Janice E.

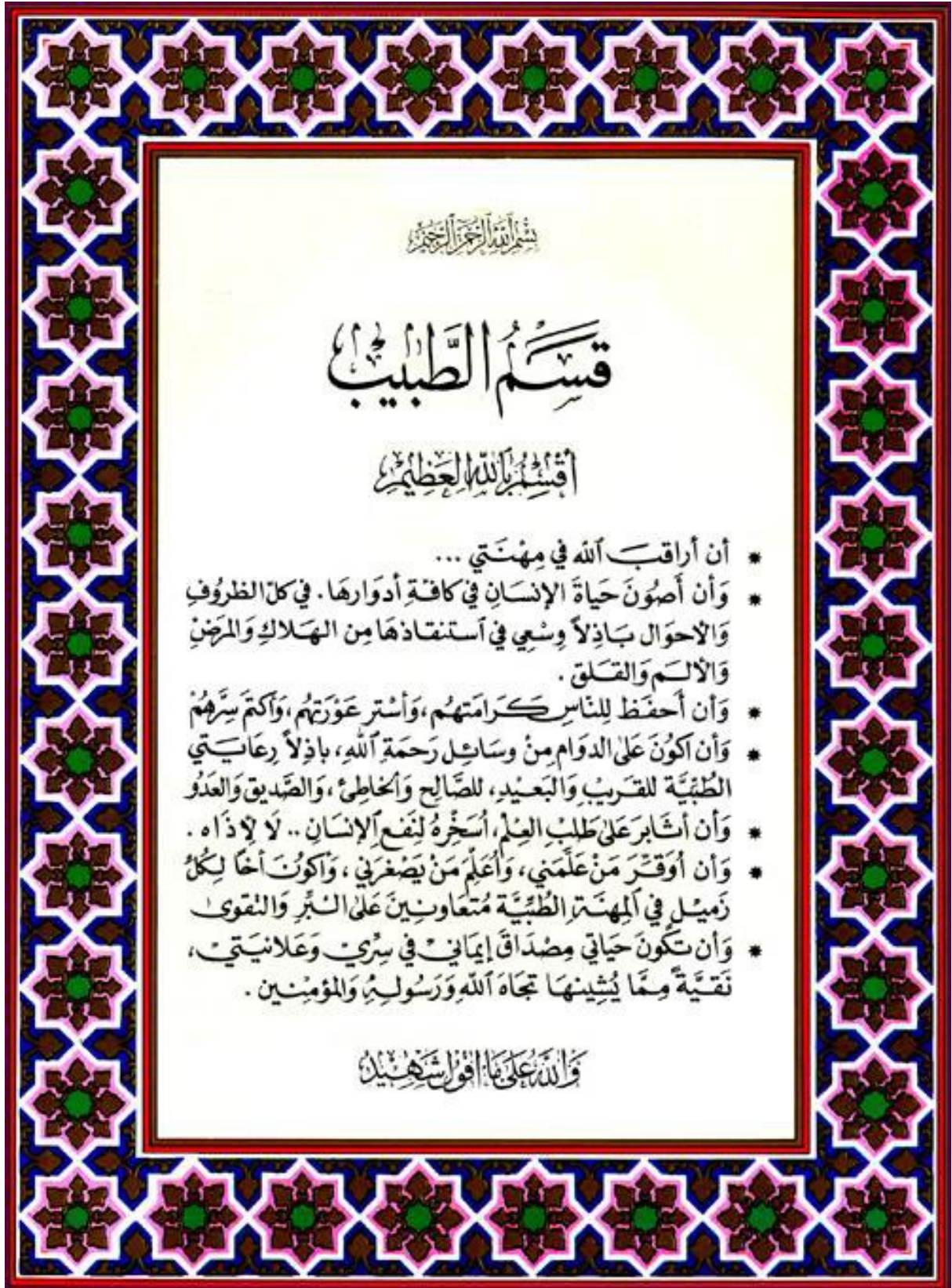
Interaction of dietary factors with oral anticoagulants.

Am J Diet Assoc.1995;95:580–584.

64–Nancy L. Booth MS, Dejan N, Richard B, Breemer V, Stacie E, et al.

Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements.

Clinical Pharmacology & Therapeutics.Volume 76.Issue6.December 2004,Pages511–16.





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 61

سنة 2011

حوادث النزيف تحت تأثير مضاد الفيتامين ك
دراسة استعادية تخص 30 مريض

الأطروحة

قدمت وتوقفت علانية يوم ... / ... / 2011

من طرف

السيد عبد الفتاح بوالنيت

المزاد في 25 مارس 1986 بمراكش

نيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضاد الفيتامين ك – نزيف – INR

اللجنة

| | | |
|--------|-------|--------------------------------|
| الرئيس | السيد | م. سمكاوي |
| | | أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير |
| المشرف | السيد | م. بوعالم |
| | | أستاذ في الإنعاش والتخدير |
| الحكام | السيد | ج. لعلوي سليم |
| | | أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير |
| | السيد | ع. الفكري |
| | | أستاذ مبرز في الأشعة |