

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

SCIENTIFIQUE (MESRS)



U.S.T.T-B

**Université des Sciences, des Techniques et des Technologies
de Bamako**



Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

Année universitaire : 2018- 2019

Thèse N °.....

THESE

**ETUDE DES ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES
ET HEMORRAGIQUES SOUS AVK DANS LE
SERVICE DE CARDIOLOGIE DU CHU-ME**

« Le Luxembourg » :PRONOSTIC.

Présentée et soutenue publiquement le 25 / 1^{er} / 2019 devant le jury
de la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie

Par : M. Bakary D COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

PRESIDENT : Pr DIALL IlloBella.

MEMBRE: Dr DIALLO Souleymane

Membre : Dr FOFANA Youssouf

CO-DIRECTEUR :Dr FOFANA Daouda

CO-DIRECTRICE: Dr MAIGA AsmaouKEÏTA

Directeur : Pr DIARRA Mamadou Bocary

DEDICACES

Je dédie cet humble et modeste travail à :

ALLAH le grand et tout puissant Miséricordieux, de m'avoir donné la sante, la force, le courage et la chance d'arriver à ce niveau.

A mon père Dramane COULIBALY :

Ta générosité, tes conseils, tes sacrifices, ton soutien moral et financier ne m'ont pas manqué durant ces longues années d'étude.

Ta sobriété, ta patience, ton humilité sont pour moi un exemple à suivre.

Tu m'as enseigné le sens de l'honneur, de la dignité, de la probité morale et le respect de soi.

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

Que Dieu fasse que tu sois satisfait de moi.

Ma mère : Sitan SOGOBA

Quels sacrifices n'as-tu pas consentis pour tes enfants, quelles larmes n'as-tu pas versées pour nous, que de nuits blanches passées à nos côtes, je ne pourrais te remercier assez pour tes apports inestimables tant sur le plan financier, matériel que moral.

Amour, attachement et reconnaissance éternelle.

A mes frères : Faboly, Kassoum, Sidi, Abdoulaye, Sékou Alpha,

Et mes sœurs : Marie Yawa, Maraim, Sétou.

Merci pour vos encouragements et vos soutiens inestimables.

A mes cousins : Daniel, Josué, Emmanuel,

A mes belles sœurs: Dr Coulibaly Elizabeth Guindo, Mme Coulibaly Elizabeth Tangara,

merci pour vos soutiens.

REMERCIEMENTS

A tous mes maitres et professeurs d'école, ce travail est l'aboutissement de tous les efforts que vous avez fourni pour ma formation.

A tout le personnel du service de cardiologie du CHU-ME « Le Luxembourg ».

Pr DIARRA Mamadou B., Pr DIAKITE Seydou, Dr KEITA Asmaou, Dr DIALLO Souleymane, Dr FOFANA Daouda, Dr SIDIBE Salimatou, Dr THIAM Adiaratou Coumba, Dr THERA Abdoul Wahab, Dr KAMISSOKO Cheick :

Vous avez su concilier humour et rigueur dans le travail, trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A la famille Coulibaly Josué : Vous qui m'avez adopté comme votre fils et qui avez pu me donner la chaleur familiale dont j'avais besoin pour étudier.

Pendant tous ces années passées avec vous, jamais je ne me suis sentie mal aimée ou rejetée, j'ai appris à m'adapter à des situations nouvelles.

Pour toute cette attention et vos encouragements, recevez ma sincère gratitude.

Aux D.E.S et internes de cardiologie pour vos conseils.

A tous mes promotionnaires internes des Hôpitaux : Sanogo,

Djiré ,Zongo,Diall,Coulibaly,Keita.

A monsieur Youssouf MARIKO pour ton aide à la saisie et à l'analyse des données.

Au major de la cardiologie : Mr Ibrahim BAGAYAKO grand merci à toi.

Au secrétariat de la cardiologie : Mme Diakité,Mme Keita Marie F.

Aux personnels infirmiers, aides-soignants et techniciens de surfaces.

A tous mes ami (e)s :Dr Keita,Dr Demba,Dr Doumbia B,Dr Doumbia M.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :

Professeur Ilo Bella DIALL

- **Maître de conférences de cardiologie de la FMOS.**
- **Spécialiste de pathologies cardio-vasculaires et tabacologue.**
- **Membre de la société malienne de cardiologie (SOMACAR).**
- **Praticien hospitalier au service de cardiologie du CHU du Point G.**
- **Directeur général du CHU de Point-G.**

Honorable Maitre,

Votre dynamisme, votre rigueur, votre ardeur au travail, votre permanente disponibilité malgré vos multiples occupations et surtout l'équilibre que vous réalisez entre votre savoir et vos qualités humaines et intellectuelles font de votre personne un modèle qui force le respect et l'admiration. Permettez-nous de vous remercier, de vous témoigner notre profonde gratitude et de ne jamais décevoir votre confiance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE:

Dr Fofana Youssouf.

- **Interniste**
- **Spécialiste en diabétologie**
- **Spécialiste en drépanocytose**
- **Chef de service de la médecine interne au CHU-le Luxembourg**
- **Praticien hospitalier au CHU-ME le Luxembourg.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Votre contribution a permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Votre disponibilité, votre faculté d'écoute, votre abord facile et votre rigueur pour le travail bien fait, font de vous un encadreur particulier.

Veuillez accepter cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY :

Docteur Souleymane DIALLO

- **Spécialiste des pathologies cardio-vasculaires;**
- **Charger de recherche scientifique ;**
- **Praticien hospitalier au service de cardiologie du CHU-ME “Le Luxembourg” ;**
- **Chevalier du mérite de la santé ;**
- **Membre de la Société Malienne Cardiologie.**

Cher maitre,

Nous vous remercions pour l'accueil spontané et affectueux que vous nous avez réservé, ainsi que la confiance que vous avez placée en nous pour l'élaboration de ce travail.

Votre disponibilité, votre simplicité et surtout vos qualités humaines font de vous un maitre admirable et apprécié de tous.

Grand merci pour vos soutiens tant matériels que moraux et vos encouragements tout le long de ce travail qui est aussi le vôtre.

Recevez cher maitre l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :

Docteur Daouda FOFANA

- **Spécialiste des pathologies cardio-vasculaires**
- **Praticien hospitalier au service de cardiologie du CHU-ME ‘Le Luxembourg’**
- **Membre de la société Malienne de Cardiologie.**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury

Votre disponibilité, votre simplicité, et votre abord facile sont autant de qualité que vous incarnez.

Permettez-nous de vous exprimer ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTRICE DE THESE

Docteur MAÏGA Asmaou KEÏTA

- **Maître-assistant de Cardiologie;**
- **Spécialiste de Cardio-pédiatrie ;**
- **Membre de la société Malienne de cardiologie ;**
- **Chef de service de cardiologie du CHU-ME « le Luxembourg ».**

Chère maître,

C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté de codiriger cette thèse.

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre souci de bien faire, font de vous un maître de qualité.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Mamadou B. DIARRA

- **Professeur de Cardiologie et spécialiste de Cardio-pédiatrie ;**
- **Enseignant à la faculté de Médecine et d'Odonto- Stomatologie, de l'USTTB ;**
- **Directeur du CHU-ME « le Luxembourg » ;**
- **Ancien chef de service de cardiologie, du CHU « le Luxembourg ».**

Cher maître,

Vous êtes un clinicien de grande envergure et du fond du cœur, nous vous disons merci pour l'enseignement reçu de votre part tout au long de notre cursus universitaire et de notre formation hospitalière ;

Veillez trouver ici cher maître l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond attachement.

TABLE DE MATIERES

Remerciements et dédicaces	
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	12
I. Objectifs.....	14
II. Généralités.....	15
III. Méthodologie.....	58
IV. Résultats.....	59
V. Commentaires et Discussion.....	68
Conclusion et recommandations.....	73
Références bibliographiques.....	74
Annexe.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire de Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antivitamine K

CAC : Clinique des AntiCoagulants

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CEPP : Commission d'Evaluation des Produits et Prestations

CHU-ME : Centre Hospitalier Universitaire Mere-enfant

CRP : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque

ENEIS : Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liées aux Soins

EPAHK : Etude Pronostic d'Antagonisation des Hémorragies sous AVK

EPP : Evaluation des pratiques professionnelles

ESC : European Society of Cardiologie

HAS : Haute Autorité de Santé

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionné

IDM : Infarctus Du Myocarde

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

INR : International Normalized Ratio

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

TQ :Temps de Quick

PFC : Plasma Frais Congelé

TP : Temps de Prothrombine

TFPI :Tissue Factor Pathway Inhibitor

GPIB :Glycoprotein IB

ISI :Indice de Sensibilité International

INTRODUCTION :

Pendant plus de six décennies, les antivitamines K (AVK) ont été la seule classe d'anticoagulant oraux disponibles sur le marché.

La warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione ont longtemps représenté l'unique alternative, en cas de nécessité de traitement anticoagulant par voie orale.

La prise de ces molécules, dont le bénéfice thérapeutique n'est plus à démontrer, implique cependant quelques contraintes d'utilisation, notamment la nécessité d'un suivi biologique ou encore le respect de certaines précautions alimentaires ou thérapeutiques, au vu du risque d'interactions.

Au-delà de la contrainte individuelle, ces caractéristiques sont, parmi d'autres causes, à l'origine d'un réel problème d'adhésion des patients au traitement et donc d'une sous prescription de ces molécules dans certaines populations à risque.

Leur efficacité, en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire, a été largement démontrée par des données cliniques robustes [1].

Actuellement ces molécules sont largement prescrites.

En 2002, le nombre de patients traités par AVK en France était estimé à 600 000 [2].

En 2008, d'après les bases de données de consommation des médicaments disponibles et en tenant compte des durées de traitement observées, pour chaque type d'indication, on pouvait estimer à 900 000 le nombre de patients traités par AVK, soit plus de 1% de la population française [3].

Ce chiffre est certainement inférieur à la réalité d'aujourd'hui.

Une étude américaine suggère une multiplication par trois du nombre de patients nécessitant un traitement anticoagulant au long cours d'ici 2050 [4].

Les raisons sont principalement le vieillissement de la population et l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires [5].

Les AVK, découverts dans les années 1920 et utilisés chez l'homme depuis les années 1950 [6], sont encore les seuls anticoagulants oraux couramment utilisés dans ces indications.

Si leur efficacité dans la prévention des événements thrombotiques et emboliques a été prouvée dans de nombreuses études, leur index thérapeutique étroit nécessite une vigilance particulière, notamment sur le plan biologique.

En outre, les complications hémorragiques liées au traitement ne sont pas rares.

L'incidence des saignements majeurs imputable aux AVK est estimée à 7% et celle des saignements fatals à 1% [7].

En France, la fréquence des hémorragies graves est de 1,2 à 5,6% par malade et par an [8].

Au Mali, selon une étude réalisée en 2017 sur les aspects thérapeutiques des AVK, 78,33% des patients était traité par le fluindione.

Des complications hémorragiques sous AVK étaient retrouvées dans 21,7% des cas, les épistaxis dans 15% des cas et une hémorragie cérébrale dans 5% des cas.

Les complications thromboemboliques étaient de 15%, dont 13,3% d'embolie cérébrale.

On pourrait penser que le recul de 60 ans sur la manipulation de ces molécules, ainsi que leur utilisation courante aurait rendu plus sûr leur prescription.

Il en est autrement, puisqu'il a été confirmé récemment qu'elles sont toujours au premier rang de molécules à potentiel iatrogène.

Voici le dilemme auquel nous sommes encore confrontés aujourd'hui, après plus de six décennies d'utilisation des AVK :

- Molécules indispensables, largement utilisées, notamment chez le patient âgé et appelées à l'être d'avantage ;
- Fenêtre thérapeutique étroite ;
- Nombreuses interactions médicamenteuses ;
- Complications souvent graves et engageant le pronostic vital ;
- Absence d'alternative thérapeutique acceptable ou suffisamment étudiée, pour être utilisée à grande échelle.

Il nous est donc paru intéressant de réaliser cette étude, dont l'intérêt était de faire ressortir les facteurs étiologiques et pronostics des complications thromboemboliques et hémorragiques sous traitement par AVK dans notre service.

OBJECTIFS :

1. Objectif général :

Etudier les accidents thromboemboliques et hémorragiques sous AVK dans le service de cardiologie du CHU « le Luxembourg ».

2. Objectifs spécifiques :

- ✚ Décrire les caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude ;
- ✚ Décrire la prévalence de l'utilisation des AVK dans le service et identifier les AVK utilisés ;
- ✚ Evaluer la prise en charge de ces accidents thromboemboliques et hémorragiques à l'image du service ;
- ✚ Décrire le pronostic à court terme.

GENERALITES :

A. Généralités sur les AVK :

1. Physiologie de l'hémostase :

Grâce à une très grande capacité d'adaptation régulatrice, le système de l'hémostase contrôle la fluidité du sang à l'intérieur de l'arbre vasculaire et l'arrêt du saignement lors d'une blessure vasculaire.

Il s'agit d'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme, visant à maintenir un équilibre fragile prévenant à la fois la thrombose et l'hémorragie.

Des anomalies acquises

ou héréditaires ainsi que des agents thérapeutiques peuvent modifier cet équilibre [9].

1.1. L'hémostase primaire :

C'est l'ensemble des mécanismes physiologiques conduisant à l'obturation initiale de la brèche vasculaire et aux premières étapes de sa réparation, aboutissant à la formation du « thrombus blanc » ou clou plaquettaire, secondairement consolidé par la mise en œuvre du processus de la coagulation.

On lui reconnaît les étapes suivantes :

- Le temps vasculaire,
- Le temps plaquettaire.

1.1.1. Le temps vasculaire :

C'est l'étape initiale, secondaire à la constitution de la brèche vasculaire.

Il en résulte une vasoconstriction localisée :

- Ralentissant le flux sanguin ;
- Diminuant les pertes sanguines ;
- Et modifiant les conditions hémodynamiques ;

Favorisant ainsi les différentes étapes de l'hémostase.

1.1.2. Le temps plaquettaire :

- **Adhésion plaquettaire**

L'endothélium vasculaire n'est pas thrombogène.

La mise à nu du sous-endothélium ; thrombogène, par une lésion vasculaire, permet le contact entre celui-ci et les plaquettes circulantes.

Cette adhésion se produit en grande partie par la GPIB, qui se colle au sous-endothélium, grâce au facteur Willebrand servant de ciment.

▪ Activation plaquettaire

C'est un processus actif, sollicitant de l'ATP et des ions calcium.

L'activation plaquettaire se déclenche grâce à l'adhésion des plaquettes.

Ces dernières deviennent alors sphériques et forment des pseudopodes.

Les granules plaquettaires se regroupent, fusionnent puis libèrent leur contenu dans le milieu sanguin.

Les phospholipides membranaires se remanient, permettant à ceux chargés négativement ; particulièrement la phosphatidylsérine, de s'extérioriser et de devenir disponible pour la fixation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

▪ Agrégation plaquettaire

Les GPIIbIIIa de surface subissent lors de l'activation plaquettaire, une conformation qui leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium.

Ainsi, sont créés de véritables ponts adhésifs inter-plaquettaires, conduisant au clou plaquettaire hémostatique.

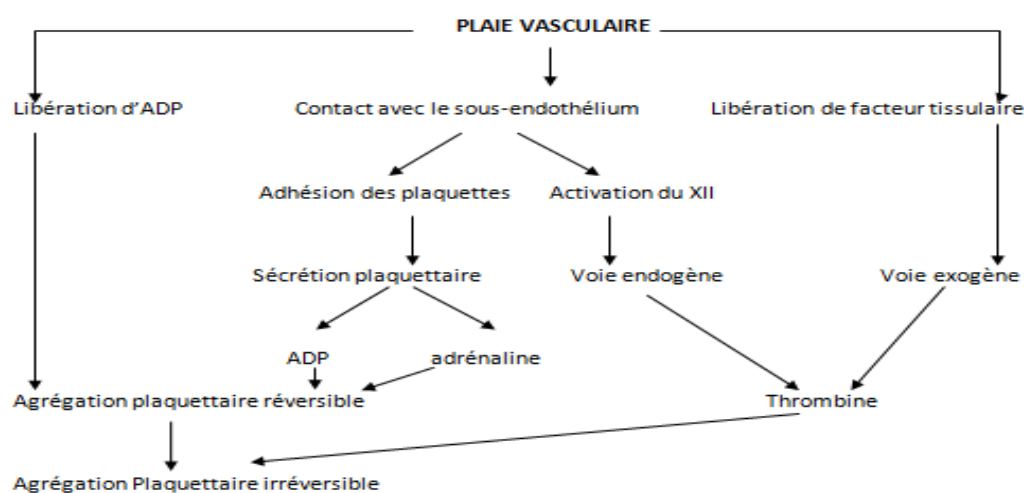


Figure 1: Schéma de l'hémostase primaire et liens avec la coagulation [10].

1.2. La coagulation :

Le processus de coagulation permet la transformation du fibrinogène soluble en un gel de fibrine insoluble, suite à une cascade de réactions enzymatiques.

L'enzyme clef de ce processus est la thrombine.

1.2.1. Facteurs de la coagulation :

Ce sont des protéines plasmatiques, dont il est distingué trois groupes différents :

- Les protéines à activité enzymatique ;
- Les protéines dénuées d'activités enzymatiques, mais servant de cofacteurs ;
- Et les protéines ayant un rôle de substrat. [11].

Tableau I : Facteurs et protéines de la coagulation.

Facteurs de la coagulation	Nom	Fonction	Lieu de Synthèse	Vitamine K dépendance
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélélerine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
Facteur tissulaire		Récepteur VII a	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
Antithrombine		Inhibiteur	Foie	
Protéine C		Zymogène	Foie	+
Protéine S		Cofacteur	Foie	+
Thrombomoduline		Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

1.2.2. Déroulement de la coagulation in vivo :

La coagulation in vivo se déroule en plusieurs étapes, qui sont intriquées avec les différentes phases de l'hémostase primaire.

▪ Initiation de la coagulation : Voie extrinsèque[12].

Une lésion vasculaire libère le facteur tissulaire (FT), qui se fixe et active le facteur VII de la coagulation.

Ce complexe FT/FVIIa active préférentiellement le facteur X, mais aussi le facteur IX (permettant une interaction entre voies extrinsèque et intrinsèque).

Amplification de la coagulation : Voie intrinsèque[12].

Cette voie fait intervenir les facteurs contacts, le facteur XII et le KHPM, qui se fixent sur les surfaces chargées électro-négativement.

La fixation du facteur XII sur ce type de surface induit son activation par protéolyse.

Le facteur XIIa active le facteur XI.

Celui-ci active ; en présence de calcium, le facteur IX, qui lui-même complexé avec le facteur VIIIa, active le facteur X.

Le facteur Xa activé est le carrefour de rencontre de la voie intrinsèque et de la voie extrinsèque.

La prékallicroïne activée en kallicroïne par le facteur XIIa amplifie l'activation de cette phase contact en induisant la formation de ce facteur XIIa.

▪ Génération de la thrombine et formation de la fibrine[12]:

Le facteur Xa, en présence de son cofacteur d'activation, le facteur Va, transforme la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

Les traces de thrombine produites, activent le facteur VIII et le facteur V ; amplifiant ainsi la génération de thrombine.

La formation du caillot correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, qui forme des polymères stabilisés par le facteur XIII.

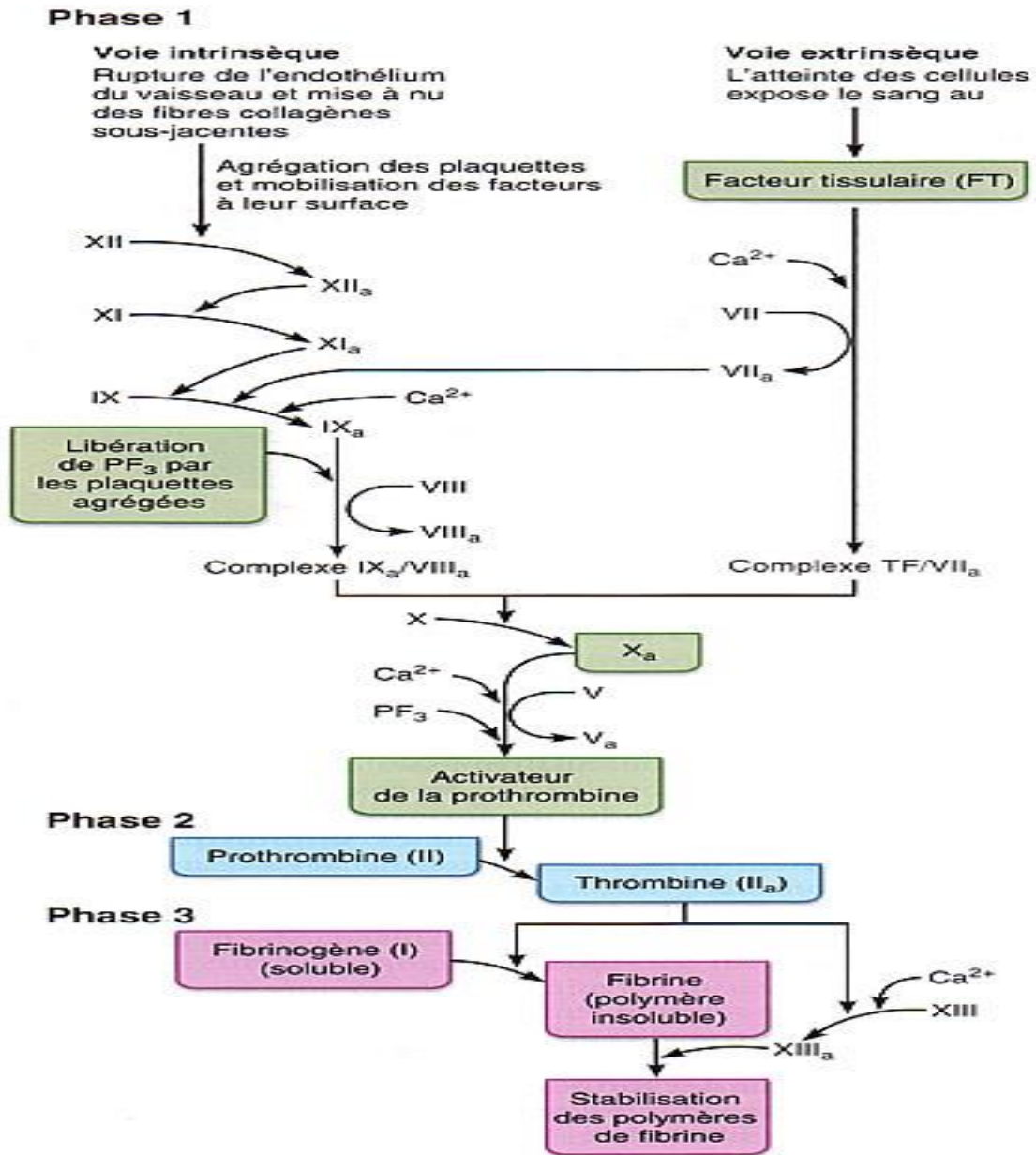


Figure 2: Schéma de la coagulation [10].

1.2.3. Régulation de la coagulation :

On connaît trois systèmes inhibiteurs de la coagulation :

▪ L'antithrombine :

Elle inhibe surtout le facteur IIa (thrombine), mais aussi les facteurs de la coagulation à activité enzymatique : VIIa, IXa, Xa.

▪ Le système protéine C-protéine S :

La Protéine C et la Protéine S sont des facteurs vitamine K dépendants.

La protéine C est activée par la thrombine, après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale.

En présence de son cofacteur ; la protéine S, elle inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa ralentissant ainsi considérablement la vitesse de génération de la thrombine.

Le TFPI :

Il régule la voie extrinsèque de la coagulation.

Il forme d'abord un complexe binaire avec le facteur Xa.

Lequel complexe se lie au complexe facteur VIIa/facteur tissulaire formant un complexe quaternaire avec le facteur Xa.

Le facteur VIIa et le facteur tissulaire n'ont plus d'activité.

La fibrinolyse :

C'est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine pour reperméabiliser les vaisseaux réparés et empêcher la formation de thrombose.

Dès que se forment des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère du t-PA qui active le plasminogène en plasmine.

Ce dernier protéolyse le fibrinogène et la fibrine en produits de dégradation de la fibrine.

De même, la présence de fibrine favorise l'activation de la pro-urokinase en urokinase, puissant activateur du plasminogène.

Il existe des systèmes inhibiteurs de la fibrinolyse, notamment l'alpha 2 anti-plasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

Historique des Antivitamines K :

1.3. Découverte de la vitamine K : [14] [15]

C'est au biochimiste danois Karl Henrick Dam (1895-1976) que l'on doit la découverte de la vitamine K.

Alors qu'il menait des recherches sur le rôle physiologique du cholestérol dans l'alimentation chez de jeunes poulets, il remarqua qu'après plusieurs semaines d'une alimentation pauvre en cholestérol, ils présentaient des hémorragies.

K.H. Dam émit alors l'hypothèse de l'existence d'un agent dans l'alimentation, lié aux stérolset indispensable à la coagulation.

Il choisit de nommer cet agent : « vitamine de lacoagulation » ou « vitamine K », le « K » étant la première lettre du mot danois « koagulation ».

C'est en 1936 que K.H. Dam extrait la vitamine K de la luzerne.

En 1939, Edward Adelbert Doisy (1893-1986), un biochimiste américain, parvint à réaliser la synthèse chimique de la vitamine K.

Le prix Nobel de physiologie ou médecine fut attribué conjointement en 1943 à K.H. Dam et à E.A. Doisy pour ; respectivement, la découverte de la vitamine K et l'étude de sa structure chimique.

1.4. Découverte des antivitamines K

Dans les années 1900, les fermiers américains nourrissaient le bétail avec du trèfle doux qu'ils importaient d'Europe.

Une vingtaine d'années plus tard, les animaux ont commencé à présenter des hémorragies spontanées et mortelles.

On doit la première description de cette maladie en 1922 à F.W. Schofield, vétérinaire américain.

Il fit également le lien entre le trèfle doux avarié (dû au délai d'importation) et cette maladie : *maladie du trèfle doux*.

Par ailleurs, un agronome américain, K.P. Link travaillait en 1932 sur l'élaboration d'une espèce de trèfle doux dépourvu de coumarine.

On trouve la coumarine dans le trèfle doux frais, elle lui donne un goût amer, non apprécié par le bétail.

En 1937, Quick et al découvrirent que le Temps de Prothrombine (TP) décrit deux ans auparavant, est allongé dans la maladie hémorragique du poulet et dans la maladie du trèfle doux.

K.P. Link isole en 1939 la structure de l'agent hémorragique : le 3,3'-diméthylène, 4 hydroxy coumarine, qu'il parvient à synthétiser en 1940 et qu'il nomme le dicoumarol.

Le dicoumarol est la seule forme de coumarine produisant un effet hémorragique.

Cependant, le trèfle frais est inoffensif, ce qui n'est pas le cas du trèfle avarié.

Lorsque le trèfle se dégrade, la coumarine est oxydée en 4-hydroxycoumarine, puis couplée au formaldéhyde et à un autre type de coumarine, pour au final produire le dicoumarol.

L'explication de la maladie du trèfle était donc trouvée.

K.P. Link montra également qu'un traitement par vitamine K inhibe l'action du dicoumarol : il en conclut donc que le dicoumarol est une AVK, après quelques études et un essai randomisé dans le traitement des thromboses veineuses des membres inférieurs, le traitement est commercialisé dans les années 1950 et va se répandre mondialement [16].

2. Pharmacologie des antivitamines K :

2.1. Mécanisme d'action des AVK :

La vitamine K intervient dans la synthèse de :

- Quatre facteurs de la coagulation : les facteurs II, VII, IX et X ;
- Et deux inhibiteurs de la coagulation : la protéine C et la protéine S.

La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase hépatique ; enzyme permettant la transformation de résidus glutamates (précurseurs des facteurs de coagulation vitamine K dépendants) en acide gammacarboxyglutamique au niveau de leur région N-terminale, permettant la fixation des facteurs de coagulation sur les surfaces catalytiques phospholipidiques.

Sans vitamine K, les facteurs de coagulation ne sont pas gamma carboxylés et ne peuvent donc pas se fixer sur les surfaces catalytiques.

Or cette fixation est nécessaire aux interactions des facteurs de coagulation.

Ainsi, en l'absence de vitamine K, la vitesse de coagulation est ralentie.

La vitamine K est apportée par l'alimentation et elle est également synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes.

Il s'agit d'une vitamine liposoluble, absorbée en présence de bile, atteignant le foie par le système porte.

Les carences en vitamine K se rencontrent :

- Lors d'un défaut d'apport alimentaire ;
- Lors d'un défaut de synthèse (comme par exemple en cas d'altération par antibiothérapie orale de la flore microbienne intestinale saprophyte) ;
- Ou lors d'un défaut d'absorption (absence de bile).

Pour pouvoir jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K naturelle oxydée doit être transformée en vitamine K réduite.

Les AVK interviennent en empêchant ce mécanisme de réduction en agissant sur deux enzymes : la vitamine K époxyde et la vitamine K réductase [18].

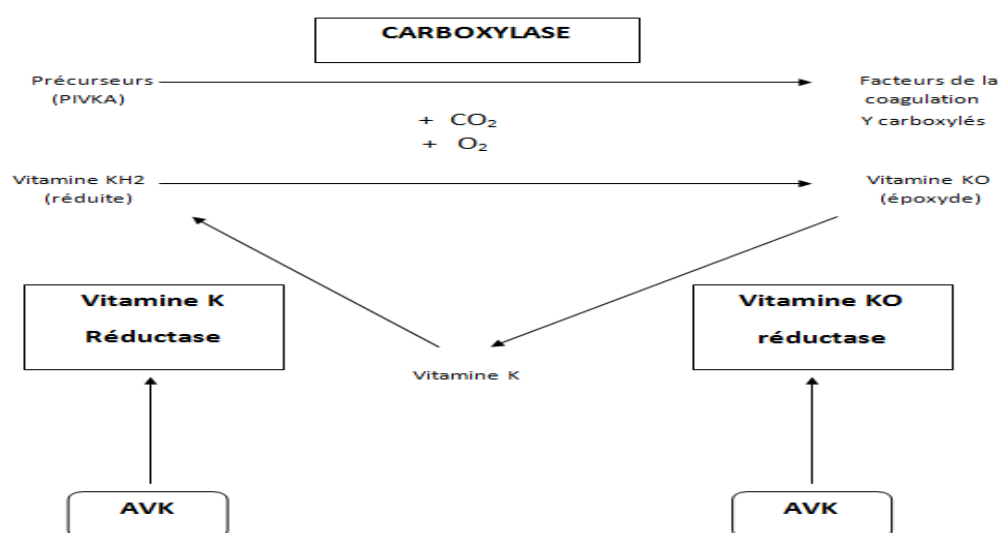


Figure 3 : Mécanisme d'action des AVK [13].

2.2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antivitamines K

La voie d'administration des AVK est orale.

Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma, liés à l'albumine.

Seule la forme libre est active, elle gagne alors les cellules hépatiques où elle va inhiber les enzymes responsables de la transformation de la vitamine K oxydée en vitamine K réduite.

Lorsque le taux plasmatique d'albumine est bas, la quantité d'AVK nécessaire pour atteindre l'équilibre est moindre.

Les AVK présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, du fait de cette liaison à l'albumine.

L'élimination des AVK est hépatique et leur excrétion hépatique et rénale.

Plusieurs catégories d'AVK existent.

Elles diffèrent par leur nature chimique.

Leur délai et leur durée d'action dépendent de :

- Leur rapidité d'absorption ;
- Leur degré de liaison à l'albumine plasmatique ;
- Leur affinité pour le récepteur hépatique ;
- Et la rapidité de leur catabolisme.

Comme le montre le tableau ci-dessous, il existe des AVK à demi-vie courte et d'autre à demi-vie longue, mais la latence d'action est surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation.

Ainsi, une AVK à demi-vie courte ne sera pas beaucoup plus rapidement efficace qu'une AVK à demi-vie longue.

Le délai d'action des AVK dépend également de la demi-vie propre des facteurs vitamine-K dépendants.

Les facteurs VII et la protéine C ; dont les demi-vies sont les plus courtes (6 heures), sont les premiers à voir leur activité diminuer.

Le facteur II dont la demi-vie est de 72 heures est le dernier facteur dont le taux diminue.

Après administration ou modification de la posologie ; on estime qu'une situation stable est atteinte après quatre à cinq demi-vies, soit 2 à 4 jours.

Concernant le facteur II, le nouvel équilibre est atteint après plus d'une semaine.

Tout ceci explique que les propriétés anticoagulantes peuvent persister 3 à 4 jours après l'arrêt du traitement [**Vidal© 2010**] et [**18**].

Tableau II : Principales caractéristiques des AVK et leur disponibilité au Mali.

Médicaments	½ vie (heure)	Durée d'action	Posologie Moyenne	Disponibilité
Acénocoumarol Sintrom® 4mg	8	2-3j	2-10	OUI
Fluindione Préviscan® 20mg	4	3-4j	5-40	OUI
Warfarine Coumadine® 2et 5mg	35-45	4j	2-15	OUI

Pourquoi choisir entre un AVK à demi-vie courte et un AVK à demi-vie longue ?

Dans la pratique courante, pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité ; les AVK à demi-vie longue, type Coumadine® sont souvent conseillés.

La Coumadine® est l'AVK de référence du fait de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques dont elle a fait l'objet [17].

3. Indications des AVK [19]

Les antivitamines K sont indiquées dans la prévention et le traitement de diverses pathologies thromboemboliques.

Les indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes :

3.1. La prévention des complications thromboemboliques de certaines cardiopathies emboligènes:

▪ La fibrillation auriculaire

Elle constitue le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque.

Il s'agit d'une tachycardie irrégulière née de l'oreillette, ayant pour conséquence un rythme cardiaque rapide et irrégulier (tachyarythmie) et une paralysie mécanique des oreillettes source de stase sanguine, de thrombose et d'embolies [20].

Le risque embolique est alors multiplié par 5.

Elle est symptomatique dans 50 % des cas et se caractérise chez le patient par une sensation d'oppression, d'angoisse, ainsi que par des crises de palpitations.

Il s'agit de la principale indication du traitement par AVK qui sera donné au long cours.

▪ Certaines valvulopathies

Les valvulopathies aortiques et mitrales sont les plus fréquentes (cœur gauche) et touchent 2% de la population adulte.

La prévalence augmente avec l'âge ; ainsi, les valvulopathies touchent plus de 10% de la population âgée de 75 ans.

Le traitement anticoagulant oral sera prescrit au long cours.

▪ Les prothèses valvulaires

Il existe deux types de prothèses : les prothèses biologiques et les prothèses mécaniques (destinées à substituer une valve mitrale, aortique ou tricuspide).



Figure 4 : Représentation des prothèses valvulaires [21].

3.2. L'infarctus du myocarde (IDM)

▪ Les AVK sont prescrites en prévention des complications thromboemboliques artérielles, s'il s'agit d'un infarctus du myocarde compliqué (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène).

Le traitement par AVK est alors prescrit en relais de l'héparinothérapie pour une durée de 1 à 3 mois.

▪ En prévention des récurrences chez les patients intolérants à l'acide acétylsalicylique.

Le traitement est alors donné au long cours.

3.3. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Les AVK sont prescrites notamment pour le traitement des thromboses veineuses profondes proximales et de l'embolie pulmonaire, ainsi que la prévention de leurs récides ; en relais du traitement initial effectué par Héparines Non Fractionnées, Héparines de Bas Poids Moléculaire ou fondaparinux.

Dans cette indication, la durée du traitement est de 3 mois au minimum.

3.4. La prévention de thrombose sur cathéter chez les patients à risque thrombotique

Les AVK sont ici utilisées en prophylaxie primaire et à faible dose ; sans modifier l'INR, avec un seul contrôle d'INR à J8.

4. Surveillance biologique :

La mise en place et le suivi d'un traitement par AVK reposent sur la surveillance régulière d'un paramètre biologique particulier : l'INR.

4.1. Définition de L'INR :

L'INR est un mode d'expression du temps de Quick (TQ).

Le TQ est un paramètre biologique sensible à la diminution de trois des quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants : les facteurs II, VII et X.

Il permet donc d'explorer la voie extrinsèque de la coagulation [9].

Réalisé au laboratoire, le TQ correspond au temps de recalcification d'un plasma citraté en présence de thromboplastine (mélange de facteur tissulaire et de phospholipides).

Cependant, de nombreuses thromboplastines commerciales existent et les différentes caractéristiques peuvent varier d'une thromboplastine à l'autre.

Ainsi, on peut obtenir des TQ très différents selon le réactif utilisé [5].

Le temps de Quick peut être transformé en pourcentage (pour cela, chaque laboratoire se réfère à une droite de conversion construite avec ses propres réactifs) appelé alors Taux de Prothrombine (TP %).

Là encore, les différences de sensibilité des thromboplastines interfèrent sur les résultats : ainsi, pour un même niveau d'anticoagulation, une thromboplastine sensible donne un TP plus bas qu'une thromboplastine moins sensible.

Une standardisation a donc été mise en place.

Pour cela, chaque thromboplastine est comparée à une thromboplastine étalon de référence, ce qui permet d'établir pour chacune d'entre elles un index de sensibilité international (ISI).

Cet index est fourni par le fabricant de réactif et est d'autant plus élevé que la thromboplastine est moins sensible.

Ainsi, l'INR est le rapport TQ du malade sur le TQ témoin élevé à la puissance ISI :

INR = (temps de Quick du patient / temps de Quick normal) x ISI

Le temps de Quick du malade correspond au temps de coagulation d'un plasma sous AVK, à 37°C en présence de thromboplastine et de calcium.

Le temps de Quick témoin correspond au temps de coagulation d'un plasma non traité par AVK.

La valeur de l'INR est représentative de l'efficacité de l'anticoagulation.

Ainsi, plus l'INR est élevée et plus le sang est fluide.

En dehors de tout traitement par AVK, l'INR d'un sujet normal est inférieur ou égal à 1,2.

En tenant compte de la sensibilité de la thromboplastine utilisée, l'expression de l'INR permet de réduire les causes de variabilité inter-laboratoire.

Il a par ailleurs été démontré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le taux de prothrombine.

L'expression du TP ne doit donc plus être utilisée [9].

4.2. Notion d'INR cible :

Différentes études cliniques ont permis de définir une valeur d'INR vers laquelle on doit se rapprocher le plus possible pour que l'efficacité du traitement soit optimale :

Il s'agit de l'INR cible.

Cette valeur diffère selon la pathologie traitée.

Le tableau suivant regroupe les différentes valeurs d'INR recommandées en fonction des indications :

Tableau III : Recommandations des valeurs d'INR en fonction des indications [22]

Indications	INR cible (fenêtre)
Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :	
Fibrillation auriculaire	2,5 (2 à 3)
Valvulopathie mitrale	3,7 (3 à 4,5)
Prothèses valvulaires : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prothèse mécanique en position mitrale ▪ Prothèse mécanique en position aortique <ul style="list-style-type: none"> • Avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique) ou prothèse de 1^{ère} génération • Sans autre facteur de risque ou prothèse de 2^{ème} génération <ul style="list-style-type: none"> • Prothèse mécanique en position tricuspide • Prothèse biologique 	
	3,7 (3 à 4,5)
	3,7 (3 à 4,5)
	2,5 (2 à 3)
	2,5 (2 à 3)
	2,5 (2 à 3)
Infarctus du myocarde :	
Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués	2,5 (2 à 3)
Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'acide acétylsalicylique	2,5 (2 à 3)
Maladie thromboembolique veineuse (traitement et prévention des récurrences)	2,5 (2 à 3)
Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)	1 (INR non modifié)

Si les résultats d'INR sont dans la fourchette souhaitée (soit entre 2 et 3 ou entre 3 et 4.5), le patient est correctement anticoagulé.

En revanche, si l'INR est inférieur à la valeur basse des fenêtres thérapeutiques (soit 2 ou 3), il existe un réel risque de thrombose.

A *contrario*, un INR supérieur à la valeur haute des fenêtres thérapeutiques (soit 3 ou 4,5) témoigne d'une anticoagulation trop élevée, avec un risque hémorragique dès lors que l'INR est supérieur à 5.

Le suivi régulier de l'INR des patients sous AVK est indispensable tout au long du traitement car il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle de sensibilité aux AVK.

5. Interactions médicamenteuses

De très nombreux médicaments sont susceptibles d'interférer avec les AVK :

- Soit en augmentant leur effet, conduisant à un risque hémorragique,
- Soit en le diminuant, ce qui expose à un risque de thrombose.

Les interactions médicamenteuses sont classées en deux catégories : les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

5.1. Les interactions pharmacocinétiques [19] [23] [24]

Les interactions de type pharmacocinétique sont des interactions qui vont survenir au niveau des phases d'absorption, de distribution, ou de métabolisation du médicament.

Elles vont provoquer une modification de la concentration de l'antivitamine K (soit une augmentation, soit une diminution) au niveau de son site d'action, ceci après administration d'une posologie donnée.

❖ Au niveau de l'absorption

A ce niveau, les médicaments vont interagir en diminuant ou en augmentant l'absorption des AVK au niveau du tube digestif.

Exemple : le Sucralfate ; substance antiulcéreuse, va former une véritable barrière mécanique au niveau digestif, réduisant ainsi l'absorption de l'antivitamine K.

Il y a donc potentiellement un risque thrombotique.

C'est la raison pour laquelle il est conseillé de prendre le Sucralfate à distance de l'AVK (si possible, à plus de 2 heures d'intervalle).

Il en est de même pour les antiacides et autres topiques gastro-intestinaux.

❖ **Au niveau de la distribution**

Les interactions concernent ici la liaison aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine. En théorie, tout médicament à plus forte affinité pour l'albumine que l'AVK tendrait à déplacer celui-ci de sa liaison et ainsi augmenter sa fraction libre (forme active).

Cependant, les interactions au niveau de la phase de distribution sont théoriques et en réalité peu pertinentes d'un point de vue clinique.

❖ **Au niveau du métabolisme**

Au niveau de la phase de métabolisation, deux principaux mécanismes sont mis en jeu : L'induction enzymatique et l'inhibition enzymatique.

□ **L'induction enzymatique**

Les médicaments inducteurs enzymatiques vont, par définition, potentialiser l'action de certaines enzymes hépatiques, et de ce fait, accélérer la dégradation des médicaments métabolisés par ces enzymes, diminuant ainsi leur efficacité.

Cependant, l'induction enzymatique n'est pas immédiate (la synthèse protéique d'enzymes étant assez longue) et s'interrompt de façon progressive (l'activité du (des) cytochrome(s) ne reviendra à la normale qu'environ deux semaines, après la disparition de l'inducteur dans le sang).

Dans le cas de l'induction enzymatique, un risque de baisse d'efficacité, voire d'échec thérapeutique, peut alors être observé.

Les médicaments mis en cause dans ce type d'interaction sont : des anti-infectieux (rifampicine, griséofulvine), des anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine, éfavirenz), l'aminogluthétimide (pour la warfarine et l'acénocoumarol), l'azathioprine etc.

De plus, une plante, le millepertuis, a également comme propriété d'être fortement inductrice enzymatique.

Son utilisation est contre-indiquée lors d'un traitement par AVK.

Enfin, la consommation d'alcool de façon chronique augmente l'activité des enzymes hépatiques, ayant pour potentielle conséquence un risque de thrombose.

□ **L'inhibition enzymatique**

Elle va se traduire par une diminution du métabolisme de l'AVK, avec de ce fait une augmentation de ses concentrations plasmatiques, et un risque de surdosage.

L'inhibition enzymatique est un phénomène rapide à se mettre en place, mais également rapidement réversible à l'arrêt de l'inhibiteur.

Exemple de médicaments inhibiteurs enzymatiques : l'allopurinol, l'amiodarone, la cimétidine (à des doses supérieures à 800mg/jour), la colchicine, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), les macrolides (sauf spiramycine), le miconazole, la noscapine, le sulfaméthoxazole.

5.2. Les interactions pharmacodynamiques [19]

Les médicaments responsables d'interactions pharmacodynamiques vont agir soit au niveau des sites d'action des AVK, c'est-à-dire au niveau de la synthèse ou de la dégradation des facteurs de la coagulation vitamines K dépendants, soit au niveau de sites d'actions différents (les autres voies de l'hémostase). Ainsi :

- La thyroxine augmente le métabolisme des facteurs du complexe prothrombinique.
- L'acide acétylsalicylique bloque la cyclo-oxygénase plaquettaire et inhibe la synthèse du thromboxane A2.
- Cet effet renforce alors celui de l'AVK.

5.3. Les différents niveaux d'interactions [19]

On distingue trois niveaux d'interactions médicamenteuses :

✓ **Les associations contre-indiquées**

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressé.

Dans le cas des AVK, il s'agit des associations avec :

➤ **L'acide acétylsalicylique :**

- Pour des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ;
- Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.

➤ **Le miconazole** (par voie générale et gel buccal)

➤ **Les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) pyrazolés:** la phénylbutazone (sous toutes ses formes)

➤ **Le millepertuis:** du fait de son effet inducteur enzymatique.

✓ **Les associations déconseillées**

Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du traitement.

Ce sont :

➤ **L'acide acétylsalicylique :**

▪ Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise ou < 3 g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal) ;

▪ Pour des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal ;

➤ **AINS (sauf pyrazolés) ;**

➤ **Fluoro-uracile.**

✓ **Les précautions d'emploi**

L'association est possible dès lors que sont respectées les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction.

Les précautions d'emploi sont nombreuses et nous pouvons citer par exemple :

L'allopurinol, l'amiodarone, les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), les céphalosporines, la cimétidine (à des doses ≥ 800 mg/j), la colchicine, les fibrates, les fluoroquinolones, la griséofulvine, les macrolides, la rifampicine.

Cette liste est non exhaustive.

✓ **Les associations à prendre en compte**

Le risque correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables.

Ce sont l'alcool, les antiagrégants plaquettaires et les Thrombolytiques.

La majeure partie des interactions médicamenteuses décrite va dans le sens d'une augmentation du risque hémorragique, il faudra donc être particulièrement prudent lors de la prescription concomitante d'AVK avec d'autres médicaments.

L'éventuelle déstabilisation du traitement AVK par les diverses interactions médicamenteuses répertoriées peut entraîner une modification de l'INR.

C'est pourquoi à chaque instauration, modification ou arrêt de traitement concomitant, il faudra augmenter la fréquence de surveillance de l'INR (contrôle 2 à 4 jours après la modification puis tous les 4 à 8 jours jusqu'à stabilisation).

6. Risques iatrogènes des AVK

6.1. Contexte

Les médicaments antivitamine K constituent la première classe thérapeutique responsable d'accidents iatrogènes en France.

Diverses études ont été menées à ce sujet.

Une première étude portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables a été menée en 1998 par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance [25].

Elle met en évidence que les accidents hémorragiques des AVK arrivent au premier rang des accidents iatrogènes ; en effet, 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie sous AVK, ce qui représente environ 17000 hospitalisations par an, dont on estime que plus de la moitié serait évitable.

L'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux) menée 9 ans plus tard (soit en 2007) aboutie à la même conclusion : les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12.3%).

Les enquêtes ENEIS (Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins) menées en 2004 et 2009 confirment que les anticoagulants arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37% en 2004 et 31 % en 2009 des évènements indésirables graves rapportés liés au médicament).

Depuis plusieurs années, de nombreuses recommandations ont été émises et différentes campagnes de communication ont été menées auprès des professionnels de santé.

Malgré cela, le risque iatrogène lié aux AVK (accidents hémorragiques et récides thrombotiques) reste important.

Ces données sont d'autant plus importantes à prendre en compte que le nombre de patients sous AVK ne cesse d'augmenter.

En effet, le nombre de boîtes vendues a été multiplié par 2 en 10 ans, passant de 7.6 millions en 2000 à 13.8 millions en 2010 [26].

6.2. Risque hémorragique

Il s'agit du principal risque iatrogène lié aux AVK.

On estime que les hémorragies majeures (hémorragies intracrâniennes, oculaires, articulaires ou rétropéritonéales) surviennent chez 7% des patients par année de traitement et qu'elles sont fatales chez 1% d'entre eux [27].

✓ Evaluation du risque hémorragique

Il est possible d'évaluer le risque de saignement d'un patient sous AVK grâce au score **HAS-BLED**.

Les différents facteurs de risque du patient sont répertoriés et cotés entre 1 et 2.

Le score total obtenu permet de déterminer le risque hémorragique du patient.

Si le score **HAS-BLED** du patient est supérieur ou égal à 3, il est important d'évaluer le rapport bénéfice / risque avant de mettre en place un traitement par AVK car le risque de saignement est considéré comme important.

Tableau IV : Détermination du score **HAS-BLED** [28].

Item	Valeur	Score HAS-BLED	Taux de saignement (100 patients/an)
Hypertension artérielle (non contrôlée, > 160 mmHg)	1		
Insuffisance rénale (créat > 200) Insuffisance hépatique	1 ou 2	0	1,13
		1	1,02
Antécédent d'AVC	1	2	1,88
Antécédent (ou risque) de saignement	1	3	3,74
		4	8,7
INR instable	1		
Patient âgé de plus de 65 ans	1		
Médicaments ou Alcool	1 ou 2		
Score maximum	9		

✓ **Facteurs de risque hémorragiques**

Ils sont classés en différentes catégories :

Facteurs de risque liés aux caractéristiques du patient

1) L'âge

Il est difficile de déterminer précisément si l'âge constitue un facteur de risque car un âge avancé est souvent associé à la présence de comorbidités et de polymédication [29].

Cependant, une étude révèle que les accidents hémorragiques sont plus fréquents après 65 ans et plus graves après 75 ans [30].

De plus, le taux d'hémorragies majeures passe de 4.75% avant 80 ans à 13.1% après 80 ans [31].

Un âge supérieur à 70-75 ans semble donc être un facteur de risque pertinent en faveur d'une augmentation du risque hémorragique.

2) Les pathologies intercurrentes

Le risque hémorragique est majoré en présence de comorbidités chroniques (insuffisance rénale sévère, maladie hépatique évoluée, antécédents d'hémorragie digestive, ulcère gastroduodéal, antécédent d'AVC récent, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle mal contrôlée), mais aussi de comorbidités aiguës (infections, dénutrition, diarrhée).

Par ailleurs, le risque hémorragique est majoré chez les personnes ayant des facultés intellectuelles déficientes ainsi que chez les personnes à fort risque de chute.

3) L'alimentation

La vitamine K existe sous plusieurs formes :

La vitamine **K1** (ou phylloquinone) se trouve dans les végétaux, principalement par les crucifères (brocolis, choux frisé, choux de Bruxelles etc.), feuilles de légumes verts (laitue, épinards etc.), les huiles végétales (huile de soja, huile de colza etc.) et les herbes aromatiques (persil, origan, romarin etc.).

La vitamine **K2** ou ménaquinone est synthétisée par les bactéries intestinales [32].

La consommation accrue de ces aliments accroît l'apport de vitamine K1 et peut donc potentiellement diminuer l'action des AVK.

C'est la raison pour laquelle il a longtemps été conseillé aux patients de réduire leur consommation en aliments riches en vitamine K.

Cependant, diverses études ont été menées et ont démontrées [29] :

- Que les patients dont les apports de base sont pauvres en vitamine K présentent une sensibilité accrue aux AVK avec un risque hémorragique majoré.

Un apport trop faible en vitamine K représente par ailleurs une cause d'instabilité du traitement par rapport à des patients qui ont un apport normal en vitamine K [33] ;

- Que chez des patients ayant un apport régulier en vitamine K auxquels ont donné une surcharge de plusieurs centaines de microgrammes de vitamine K1 pendant plusieurs jours, l'INR n'est que très peu modifié [29] ;

- Qu'enfin, une supplémentation quotidienne d'une faible dose de vitamine K1 améliore la stabilité de l'INR chez les patients dont le traitement est difficile à équilibrer [29].

En somme, un traitement par AVK ne justifie pas de suivre un régime alimentaire particulier.

Quelques règles doivent cependant être respectées : les aliments riches en vitamine K ne sont pas interdits, à condition de les répartir régulièrement dans l'alimentation et de les consommer sans en faire d'excès.

Il s'agit donc d'avoir un régime alimentaire équilibré.

4) Le polymorphisme génétique

Le gène codant pour le cytochrome P450 2C9 et le gène VKORC1 (codant pour l'enzyme vitamine K époxyde réductase) présentent un polymorphisme, ainsi [34] :

- Pour le gène codant pour le CYP 2C9, cela signifie que certaines personnes vont métaboliser plus rapidement la warfarine que d'autres, selon le génotype ;
- Pour le gène VKORC1, les doses d'AVK nécessaires à l'inhibition de l'époxyde réductase seront différentes selon le génotype du patient.

Ce polymorphisme constitue un facteur de risque hémorragique bien identifié des AVK et permet d'expliquer 50 % des variabilités individuelles liées aux AVK.

Facteurs de risque propres au traitement

1) Variabilité de l'INR [35] [36]

L'instabilité de l'INR est un facteur de risque accru d'effets indésirables, notamment d'hémorragies.

Une étude rétrospective réalisée chez environ 3500 patients atteints de fibrillation auriculaire a démontré que plus le temps passé en zone thérapeutique est important et plus le risque de complications hémorragiques est faible [37].

De plus, le risque hémorragique augmente avec l'INR.

Une étude a révélé que le risque d'hémorragie intracrânienne est multiplié par 2 chaque fois que l'INR augmente de 1.

Enfin, 62% des hémorragies intracrâniennes ont lieu quand l'INR est situé au-dessus de la zone thérapeutique.

La prévention des complications hémorragiques passe donc par un suivi régulier de l'INR et par sa stabilisation dans la fourchette thérapeutique.

2) La période et la durée du traitement anticoagulant

La période d'initiation d'un traitement antivitamine K constitue une période à risque hémorragique, tout particulièrement le premier mois [38].

En effet, le risque d'hémorragie majeure est 10 fois plus élevé durant le premier mois de traitement qu'après la première année de traitement [39].

Une autre étude estime que le risque hémorragique est 2 fois plus élevé durant les 90 premiers jours de traitement par AVK [40].

La surveillance doit donc être particulièrement rigoureuse pendant cette période.

Facteurs de risque liés aux médicaments associés

La polymédication constitue un facteur de risque hémorragique.

En effet, plus le nombre de médicaments associés à l'AVK est important et plus le risque hémorragique augmente.

Ainsi, quand le nombre de médicaments est supérieur à 7, le risque hémorragique est multiplié par 6 [41].

De même que pour un médicament donné, la modification de sa posologie, son ajout ou sa suppression peuvent avoir des conséquences importantes sur l'INR.

Une étude a été menée par Guy Chatap en 2008 [42].

Elle a révélé que chez les patients dont l'INR est situé au-dessus de la zone thérapeutique, 83% d'entre eux ont reçu un nouveau médicament dans les 30 jours précédents la mesure de l'INR (alors que chez les patients restés en zone thérapeutique, seulement 29.5% ont reçu un nouveau médicament).

Plusieurs médicaments sont mis en cause : l'amiodarone, le paracétamol, les fluoroquinolones et le tramadol.

Les antibiotiques peuvent également faire varier l'INR de façon importante.

La prise d'un antibiotique dans les 4 semaines précédant la mesure de l'INR multiplie par 6 le risque de surdosage [43].

Il faudra donc être très vigilant lorsqu'un traitement antibiotique doit être mis en place et faire pratiquer un INR pendant la prise d'antibiotiques.

L'association de divers médicaments avec les AVK peut également engendrer des interactions médicamenteuses à l'origine de complications hémorragiques.

Il peut y avoir potentialisation de l'effet des AVK :

- Par inhibition enzymatique du CYP 450 ;
- Par potentialisation du risque hémorragique (exemple : l'aspirine) ;
- Par augmentation du risque hémorragique : par exemple, le paracétamol utilisé aux doses maximales (4g par jour) pendant au moins 4 jours peut être à l'origine d'une augmentation du risque hémorragique, mais le mécanisme n'est pas encore bien connu.

Autres facteurs de risque [44]

Une étude a été réalisée en 2010 sur 216 patients traités par AVK et ayant été admis aux urgences.

Il en ressort que de nombreux autres facteurs sont susceptibles de favoriser la survenue d'hémorragies, notamment :

- Une prescription sans respect des antécédents du patient ;
- La non-intervention du pharmacien dans la validation de l'ordonnance ;
- Le suivi insuffisant du médecin ;
- Une modification fréquente de la dose d'AVK ;
- Une surveillance biologique insuffisante (moins d'une fois par mois) ;
- Une mauvaise observance du patient et plan de prise aléatoire.

Les professionnels de santé ont donc ici un rôle important à jouer dans la prévention des complications hémorragiques chez les patients traités par AVK.

Conduite à tenir en cas d'hémorragie ou de surdosage [26] [45]

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

Quel que soit le niveau de risque, il faut rechercher la cause ou le mécanisme de saignement.

Les surdosages constituent une situation fréquente.

Dans 15 à 30 % des cas, ils sont asymptomatiques.

En cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la prise en charge suivante :

Tableau V : Prise en charge d'un surdosage asymptomatique ou d'une hémorragie non grave.

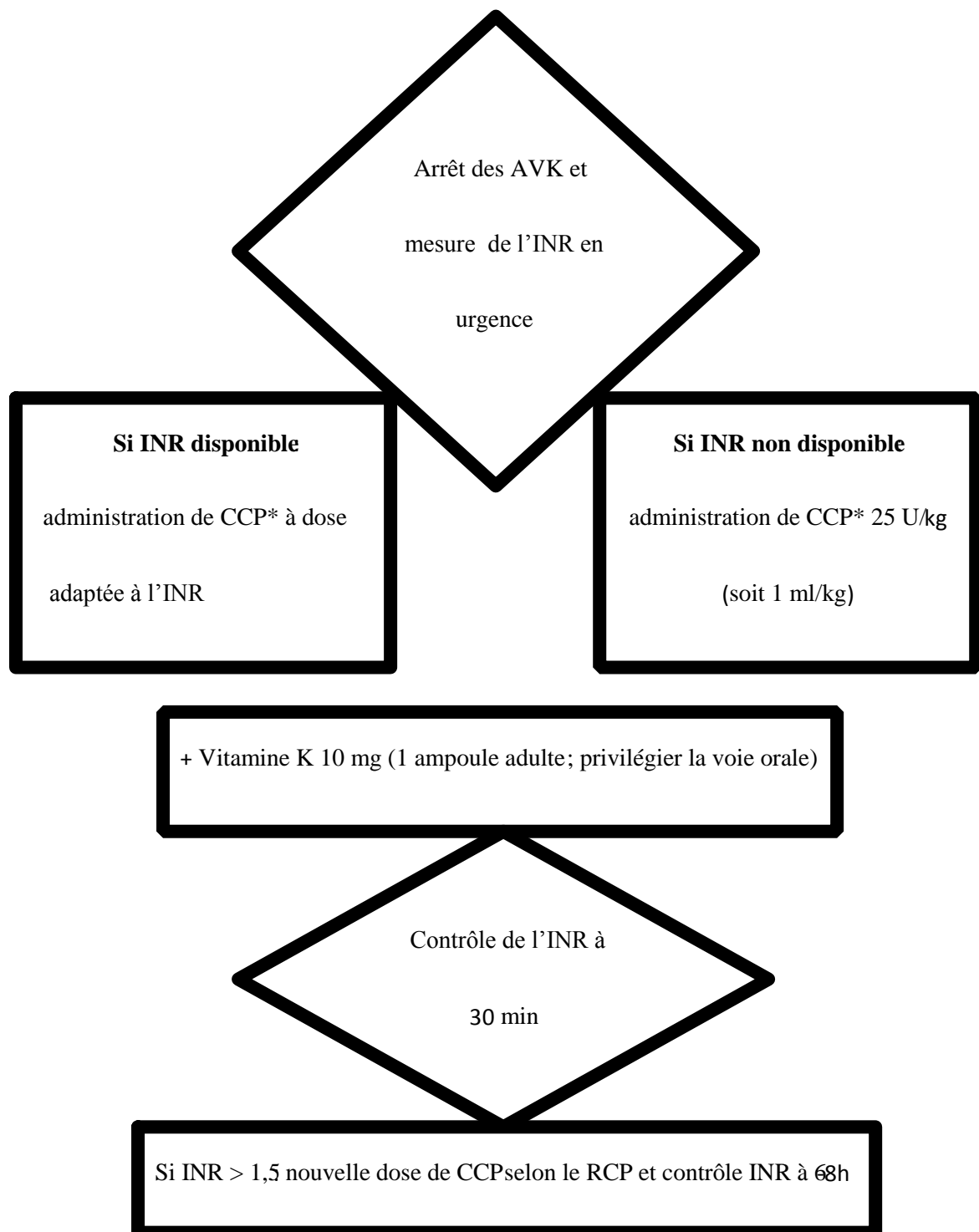
INR mesuré	INR cible 2,5 (fenêtre 2 - 3)	INR cible ≥ 3 (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K 	
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Pas d'apport de vitamine K 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de saut de prise • Pas d'apport de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) 	<ul style="list-style-type: none"> • Saut d'une prise • Un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K per os (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K per os (1/2 ampoule buvable forme adulte) • Avis spécialisé recommandé en l'absence de cause évidente à ce surdosage 	<ul style="list-style-type: none"> • Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé(e), notamment chez les porteurs de prothèses valvulaires

La prise en charge ambulatoire est à privilégier si le contexte le permet.

En revanche, si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique (âge, antécédent hémorragique, comorbidité), une hospitalisation est nécessaire.

En cas d'hémorragie grave (hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels, instabilité hémodynamique, nécessité d'un geste hémostatique urgent type chirurgie ou endoscopie, nécessité de transfusion de culots globulaires, localisation menaçant le pronostic

vital ou fonctionnel) ou potentiellement grave, une prise en charge hospitalière s'impose avec pour objectif l'obtention d'un INR inférieur à 1,5 :



*CCP = concentré de complexe prothrombinique

Figure 5 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave.

6.3. Risque thromboembolique

Durant le traitement par AVK, il persiste toujours un risque de thrombose ou d'embolie.

Ce risque est d'autant plus important qu'il y a un sous-dosage en AVK, avec un INR faible.

Dans le cadre de la maladie thromboembolique, le taux de récurrence malgré le traitement anticoagulant est estimé entre 3 et 5 % lorsque l'INR est maintenu entre 2 et 3 [46].

Il a par ailleurs été démontré que l'équilibre du traitement d'une thrombose veineuse profonde durant les trois premiers mois, conditionne le risque de récurrence après arrêt du traitement.

Ainsi, le fait de passer plus de 3% du temps avec un INR inférieur à 1.5 durant les 90 premiers jours de traitement, fait passer le taux de récurrence de thrombose veineuse après arrêt de 11 à 27%.

Le risque de récurrence est alors multiplié par 3 [47].

6.4. Autres effets indésirables [48] [1]

Divers autres effets indésirables ont été recensés :

✓ Manifestations immuno-allergiques :

Ces réactions sont différentes selon la famille d'AVK utilisée :

- Avec la **Fluindione** : elles se caractérisent par un ou plusieurs des signes suivants :
 - **Signes cutanéomuqueux** : œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, eczéma, diverses éruptions cutanées ;
 - **Signes biologiques** : cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, augmentation des enzymes ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT (alanine aminotransférase) et des phosphatases alcalines pouvant aller jusqu'à l'hépatite, hyperéosinophilie ;
 - **Autres** : vascularite cutanée, insuffisance rénale, fièvre, dyspnée.

En cas d'apparition d'un de ces signes, l'arrêt du traitement s'impose.

Il est en règle générale suivi d'une guérison sans séquelles, mais il sera par la suite contre-indiqué de réadministrer un dérivé de l'indanedione.

Avec les **dérivés coumariniques** (acénocoumarol, warfarine) :

Les manifestations sont moins graves que celles pouvant survenir avec la Fluindione.

Il peut s'agir d'éruptions cutanées allergiques (urticairre, prurit) réversibles après l'arrêt du traitement, plus rarement de vascularites ou d'atteintes hépatiques :

- ✓ Atteintes gastro-intestinales : diarrhée, accompagnée ou non de stéatorrhée ;
- ✓ Affections musculo-squelettiques : arthralgies isolées (très rares) ;
- ✓ Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie (rare) ;
- ✓ Très rarement : nécrose cutanée localisée.

Contre-indications à l'utilisation des AVK[48]

L'utilisation des AVK est formellement contre-indiquée en cas :

- ✓ D'hypersensibilité connue au médicament ou à ses dérivés ou à l'un de ses excipients ;
- ✓ D'insuffisance hépatique sévère ;
- ✓ D'association avec l'aspirine (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour), le miconazole, la phénylbutazone, le millepertuis.

Les AVK sont déconseillés :

- ✓ En cas l'allaitement pour la Fluindione ;
- ✓ En cas de risque hémorragique : lésion organique susceptible de saigner, intervention récente neurochirurgicale ou ophtalmologique, ulcère gastroduodénal récent ou en évolution, varices œsophagiennes, hypertension artérielle non contrôlée, antécédent d'AVC hémorragique ;
- ✓ En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 20 ml/min) ;
- ✓ En association avec l'acide acétylsalicylique ≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour), les AINS, le 5-fluoro-uracile et, par extrapolation, le tégafor et la capecitabine.

7. Grossesse et allaitement [26] [48]

7.1. Grossesse :

Les AVK sont d'une manière générale déconseillés pendant la grossesse, et ce pour plusieurs raisons :

- ✓ Une possibilité de perte embryonnaire ou fœtale (fausse couche) est rapportée pendant toute la durée de la grossesse ;

- ✓ Un aspect malformatif possible avec tous les AVK, dépendant du terme où ils sont administrés : un syndrome malformatif a été décrit dans 4 à 7% des grossesses exposées entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (malformations des os propres du nez, ponctuations épiphysaires, plus rarement une hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, des anomalies de courbure du rachis) ;
- ✓ Au-delà de 9 semaines d'aménorrhée, des anomalies du système nerveux central ont été décrites dans 1 à 2 % des grossesses exposées (en particulier si elles sont poursuivies au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres).
- En ce qui concerne l'aspect néonatal, les AVK peuvent entraîner des hémorragies fœtales et / ou néonatales.

Ainsi, l'utilisation de l'héparine sera préférée durant la grossesse.

Cependant, lorsque l'héparine ne peut pas être utilisée ou expose à un risque thrombo-embolique supérieur à celui des AVK, l'utilisation de ceux-ci est alors possible (mais uniquement dans ces cas exceptionnels).

Si le traitement par AVK est poursuivi pendant la grossesse, la substitution par l'héparine s'impose cependant à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée.

Les AVK peuvent ensuite être repris après l'accouchement.

Le diagnostic prénatal sera ensuite adapté à la période d'exposition intra-utérine aux AVK.

7.2. Allaitement :

L'allaitement est formellement contre-indiqué en cas de traitement par la Fluindione, car le passage de cette molécule dans le lait maternel est important.

En revanche, l'allaitement reste possible en cas de traitement par les dérivés coumariniques (acénocoumarol, warfarine) car ces molécules ne passent qu'en très faibles quantités dans le lait maternel.

De ce fait, leurs concentrations plasmatiques chez l'enfant sont indétectables, et les tests de coagulation normaux.

Pour le moment, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités.

Il faudra cependant veiller à ce que l'enfant reçoive la supplémentation en vitamine K1 recommandée lors de tout allaitement maternel exclusif (soit 2mg par semaine).

8. Mise en place et surveillance d'un traitement par AVK

8.1. Evaluation initiale : Détermination du rapport bénéfice / risque

8.1.1. Contexte

Les médicaments antivitamine K sont les médicaments anticoagulants oraux de référence.

Le bénéfice clinique apporté par ces médicaments est majeur dans les pathologies citées précédemment : maladie veineuse thrombo-embolique, fibrillation auriculaire, valvulopathies etc.

On estime à environ 1,1 millions le nombre de personnes ayant pris un AVK en 2011 [26].

Cependant, les AVK sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.

Ainsi, le risque d'hémorragie est élevé quand l'INR est supérieur à 4.

De plus, le taux de mortalité augmente quand l'INR augmente.

A partir d'un INR de 2.5, toute augmentation d'une unité d'INR multiplie par 2 le risque de décès par hémorragie cérébrale [49].

A contrario, les accidents thrombo-emboliques sont nombreux quand l'INR est inférieur à 2.

En somme, la prescription d'un médicament antivitamine K est une décision complexe qui nécessite au préalable une évaluation individuelle des bénéfices et des risques du traitement.

10.1.2. Outils

L'évaluation individuelle qui doit être réalisée avant chaque instauration de traitement doit prendre en compte plusieurs paramètres [1] :

- **Le risque thrombotique et le risque de complication hémorragique :**

Pour chaque patient, il est possible de déterminer le risque embolique, mais aussi le risque hémorragique potentiel s'il venait à être mis sous AVK.

L'évaluation du risque embolique peut être réalisée grâce à la détermination du score CHADS2.

Tableau VI : Détermination du score CHADS2 [50]

	Condition	Points	Score de CHADS2	Taux d'AVC (%/an)
C	Insuffisance cardiaque/dysfonction VG	1		
H	Hypertension artérielle	1	0	1,9
A	Age supérieur à 75 ans	1	1	2,8
D	Diabète	1	2	4
S2	Antécédent AVC /AIT (Accident Ischémique Transitoire) /embolie périphérique	2	3	5,9
			4	8,5
			5	12,5
			6	18,2

On établit un score individuel pour chaque patient.

Plus le score est élevé, plus le risque embolique est élevé.

Un autre score est également disponible pour évaluer le risque embolique : le score CHA2DS2-VASc.

Il diffère du score CHADS2 par quatre modifications :

- Pour un âge ≥ 75 ans, il accorde deux points ;
- Si présence d'une maladie vasculaire : coronaropathie, IDM, artériopathie : 1 point ;
- Si âge 65-74 ans : 1 point supplémentaire ;
- Sexe féminin : 1 point supplémentaire.

Ainsi, la détermination de ce score permet d'aider à la décision de la mise en place ou non d'un traitement anticoagulant.

Le score obtenu va pouvoir être comparé au score HAS-BLED, utilisé pour évaluer le risque hémorragique potentiel du patient s'il venait à être mis sous AVK.

Ainsi, si le score HAS-BLED est supérieur au score CHADS2, cela signifie que le risque hémorragique potentiel est supérieur au bénéfice attendu par la prescription d'un AVK.

▪ **Les capacités du patient :**

Il s'agit notamment de prendre en compte les fonctions cognitives du patient ainsi que son contexte physique, psychologique et social (personne âgée en particulier), du fait des contraintes liées au traitement.

En effet, certaines aptitudes sont requises :

- ✓ Une vision suffisante pour lire les prescriptions ;
- ✓ Une audition et une maîtrise de la langue suffisantes pour comprendre l'ordonnance, les informations écrites et les consignes téléphoniques ;
- ✓ La compréhension des différentes posologies comprenant les demis et quarts de comprimés ;
- ✓ Une habileté manuelle suffisante pour couper et manipuler les fractions de comprimés [51].

▪ **Les pathologies intercurrentes**

Elles peuvent déstabiliser un traitement par AVK et doivent donc être prises en compte dans l'évaluation initiale.

▪ **Les traitements associés**

De nombreux traitements sont susceptibles de modifier la réponse du patient au traitement et doivent donc être pris en compte.

▪ **Les troubles de l'hémostase**

Il est nécessaire de réaliser un dépistage des anomalies de la coagulation avant la mise en route d'un traitement par AVK.

Il est par ailleurs indispensable que l'antivitamine K soit utilisé dans les indications validées et les durées de traitements recommandées (par l'ANSM ou la Société Française de Cardiologie), ainsi qu'en respectant les contre-indications et les précautions d'emploi propres au traitement par AVK.

Une réévaluation régulière de ce rapport bénéfice / risque est indispensable tout au long du traitement par AVK.

10.1.3.Cas particulier du sujet âgé

Le risque de thrombose augmente avec l'âge et ce sont chez les patients âgés que les AVK permettent la réduction importante du risque embolique.

En effet, une étude a démontré, chez des patients âgés de plus de 75 ans en fibrillation auriculaire, que les AVK permettent une meilleure prévention du risque d'AVC que l'aspirine, alors que le risque d'hémorragies majeures est identique avec les deux traitements (risque annuel de 2% sous aspirine versus 1,9% sous AVK) [52].

Par ailleurs, la warfarine est significativement mieux tolérée que l'aspirine selon une étude menée en 2007 : l'aspirine est à l'origine de plus d'hémorragies, d'embolies et même de décès (2 sur 39 patients traités par aspirine contre 1 sur 36 patients traités par warfarine) [53].

Cependant, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé chez les sujets âgés, du fait des comorbidités et des médicaments fréquemment associés.

De plus, l'âge avancé est physiologiquement associé à :

- ✓ Une diminution de la clairance rénale et hépatique ;
- ✓ Un risque de chute plus important (pouvant avoir des conséquences graves si la personne est sous AVK) ;
- ✓ Une diminution des facultés cognitives (perte de mémoire, démence), qui expose à des erreurs de prise médicamenteuse ;
- ✓ Parfois, une malnutrition, entraînant une baisse de l'albuminémie responsable d'une augmentation de la fraction libre des AVK, pouvant être à l'origine de surdosage.

Ainsi, même si la crainte de survenue d'hémorragies chez les personnes âgées est justifiée, ce sont toutefois elles qui tirent le plus de bénéfices d'un traitement par AVK.

Il conviendra donc de peser soigneusement le rapport bénéfice / risque dans cette tranche d'âge avant la mise en place du traitement (en tenant compte des facteurs de risques individuels) et de le réévaluer régulièrement.

10.2.Instauration du traitement [26] [48] [51] [54]

10.2.1.Dose initiale

La dose initiale donnée au patient est toujours probatoire.

Elle doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité AVK utilisée.

En pratique, on commence en utilisant la posologie moyenne d'équilibre : 20 mg pour la Fluindione, 5 mg pour la warfarine et 4 mg pour l'acénocoumarol.

Cette dose sera par la suite adaptée en fonction des résultats biologiques.

Une dose de charge est à proscrire car elle est inutile et peut être très dangereuse.

Enfin, chez les patients âgés, fragilisés, de petit poids, dénutris, ou en cas d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, la dose initiale doit être diminuée afin d'éviter le risque de surdosage.

Le traitement doit être pris en une seule prise quotidienne (sauf pour l'acénocoumarol où deux prises par jour espacées de 12 heures sont possibles), avec un verre d'eau, de préférence le soir afin de pouvoir corriger la posologie le soir même des résultats de l'INR.

10.2.2.Contrôle initial de l'INR et adaptation posologique

Le premier contrôle doit être effectué après la troisième prise d'AVK (c'est-à-dire le matin du quatrième jour) afin de détecter une hypersensibilité individuelle.

Si l'INR est supérieur à 2, cela signifie qu'il y aura un surdosage avant l'obtention de l'équilibre : la posologie doit alors être réduite.

Le deuxième contrôle s'effectue en fonction des résultats du premier INR, pour apprécier l'efficacité anticoagulante (selon les cas entre 3 à 6 jours après le premier contrôle).

Les contrôles ultérieurs doivent être pratiqués tous les 2 à 4 jours jusqu'à ce que l'INR ait atteint la valeur cible souhaitée lors de deux dosages consécutifs :

✓ Si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée :

Le premier contrôle de l'INR doit être fait 3 jours après la modification de la posologie et les contrôles suivants devront être réalisés tous les 2 à 4 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible, sur deux contrôles successifs ;

- ✓ Lorsque l'INR cible est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue.
- Les contrôles de l'INR sont alors progressivement espacés (2 à 3 fois par semaine les 2 ou 3 premières semaines, jusqu'à un intervalle maximal de 4 semaines, même pour patient dont le traitement est bien équilibré).

Les paliers d'ajustement recommandés par l'HAS sont de 1 mg pour la Warfarine et l'acenocoumarol et de 5 mg pour la Fluindione.

Enfin, étant donné que la demi-vie de la Fluindione est longue (31 heures), une adaptation posologique plus fine peut se faire par prescription d'une posologie alternée sur 2 ou 3 jours.

10.3.Surveillance du traitement AVK

10.3.1.Surveillance biologique

La surveillance de routine repose sur le contrôle de l'INR au moins une fois par mois qui va permettre de déterminer si le traitement est équilibré ou non.

Diverses situations peuvent se produire :

- ✓ L'INR est dans la zone thérapeutique : la posologie d'AVK doit être maintenue jusqu'au contrôle suivant ;
- ✓ L'INR est en dessous de la fenêtre thérapeutique : il y a sous-dosage en AVK qui expose à des complications thromboemboliques.

Il doit être rapidement corrigé par la recherche et le contrôle de la cause du déséquilibre et/ ou l'augmentation des doses sous réserve d'un contrôle rapproché de l'INR.

- ✓ L'INR est au-dessus de la fenêtre thérapeutique : l'anticoagulation est trop forte.

Il y a par ailleurs un risque hémorragique dès lors que l'INR est supérieur à 5.

Il est alors nécessaire de mettre en place des mesures de corrections progressives, en tenant compte de l'INR et des signes hémorragiques éventuels.

Là encore, un contrôle régulier devra être réalisé jusqu'au retour à l'INR cible.

Diverses causes peuvent être à l'origine d'un déséquilibre du traitement : modification de la posologie d'un traitement quelconque, ajout ou suppression d'un médicament, apparition de diarrhées, de vomissements, modification du régime alimentaire.

Dans ce cas, il est important de rapprocher le contrôle de l'INR, afin de veiller au mieux à la stabilité du traitement.

10.3.2. Surveillance clinique

Elle repose sur la recherche de signes d'hémorragie : [55]

- **Signes banals** : saignement de nez, saignement des gencives, règles exceptionnellement abondantes, hématomes divers ;
- **Signes plus inquiétants** : sang dans les urines, sang dans les selles, crachats sanglants, vomissements sanglants, saignement persistant ;
- **Signes trompeurs** : fatigue inhabituelle, essoufflement, pâleur, céphalées ne cédant pas au traitement antalgique habituel.

L'apparition de l'un de ces signes doit faire soupçonner un surdosage en AVK.

Un contrôle de l'INR s'impose alors rapidement de façon à pouvoir mettre en place si besoin les mesures correctives nécessaires.

10.4. Relais héparine / AVK [26]

Il est parfois nécessaire qu'un traitement anticoagulant soit mis en place rapidement.

C'est le cas notamment lors de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire.

Or, comme nous l'avons vu précédemment, les AVK n'agissent qu'après un certain délai, compte tenu de leur mécanisme d'action.

Il va donc être nécessaire d'avoir dans un premier temps recours à une molécule anticoagulante d'action rapide : l'héparine.

En relais de l'héparine, les AVK sont généralement co-prescrits précocement, dès le 1^{er} ou au plus tard le 2^{ème} jour de l'héparinothérapie et pendant au minimum 5 jours.

En raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine est maintenue à dose adaptée pendant toute la phase de recherche de l'INR cible.

Elle est ensuite arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

10.5. Conduite à tenir lors d'une chirurgie ou d'un acte médical invasif programmé [45]

La prise en charge d'un patient devant bénéficier d'une intervention chirurgicale programmée doit intégrer le risque thrombotique lié à un arrêt de l'AVK momentané, le risque hémorragique chirurgical, mais aussi le risque thromboembolique veineux lié à l'intervention.

Différents facteurs sont à prendre en compte.

On distingue :

- **Les actes responsables de saignements de faible intensité et aisément contrôlés :**

Ils pourront alors être réalisés sans interrompre les AVK à condition que l'INR soit compris entre 2 et 3 (à contrôler avant le geste) et qu'il n'y ait pas de risque médical associé (prise d'un autre médicament ou comorbidité interférant avec l'hémostase ou avec l'équilibre du traitement anticoagulant).

Ces actes regroupent la chirurgie cutanée, la chirurgie de la cataracte, certains actes de rhumatologie à faible risque hémorragique, certains actes de chirurgie bucco-dentaire, certains actes d'endoscopie digestive.

- **Les actes programmés nécessitant l'interruption des AVK:**

L'objectif est alors que l'INR soit inférieur à 1,5 avant l'intervention (ou inférieur à 1,2 en cas de neurochirurgie).

Selon la pathologie pour lequel l'AVK a été prescrit, la prise en charge sera différente :

- ✓ Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) sans antécédent embolique, MTEV à risque modéré : les AVK seront arrêtés et il n'y aura pas de relais préopératoire par héparine.
- ✓ Valves mécaniques, ACFA avec antécédent embolique, MTEV à haut risque : les AVK seront arrêtés et il y aura un relais préopératoire par héparine à dose curative.

Ainsi, la prise en charge se déroule de la façon suivante :

- ✓ **Une mesure de l'INR 7 à 10 jour avant l'intervention :**

Si l'INR est en zone thérapeutique, il est recommandé d'arrêter les AVK 4 à 5 jours avant l'intervention et ; si besoin, introduction de l'héparine à dose curative :

- 48 h après la dernière prise de Fluindione ou de warfarine.

- 24 h après la dernière prise d'acénocoumarol.

Si l'INR n'est pas en zone thérapeutique, l'avis de l'équipe médico-chirurgicale doit être pris.

2 La veille de l'intervention: mesure de l'INR.

Les patients ayant un INR supérieur à 1,5 la veille de l'intervention reçoivent 5 mg de vitamine K *per os*.

C'est également la veille de l'intervention que le traitement par héparine (mis en place si besoin) est interrompu suivant les indications de l'équipe médico-chirurgicale.

3 Le matin de l'intervention: un INR de contrôle est réalisé chez les patients dont l'INR était supérieur à 1,5 la veille.

Les AVK seront ensuite repris en postopératoire selon les indications de l'équipe médicale (généralement dans les 24 à 48 heures).

L'héparine à dose curative sera quant à elle maintenue en postopératoire jusqu'à l'obtention de 2 INR successifs dans la zone thérapeutique.

METHODOLOGIE :

1. Lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant « Le Luxembourg » de Bamako, situé à Hamdallaye en commune IV du district de Bamako, près du lycée Prosper Kamara.

2. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale.

3. Période d'étude :

Notre étude a couvert une période de dix (10) mois allant du 1^{er} Octobre 2017 au 30 juillet 2018.

4. Population d'étude :

4.1. Echantillonnage

- **Critères d'inclusion**

Ont été inclus, tous les patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire, sous AVK, présentant une complication hémorragique ou thromboembolique et acceptation par le patient.

- **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans l'étude, les patients qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion. **La collecte des données :**

Les données ont été recueillies à l'aide des fiches d'enquête, au chevet des malades hospitalisés et au cours des visites de contrôle.

5. Saisie et analyse des données

Nous avons effectué la saisie et l'analyse des données à l'aide du logiciel SPSS version 23.

Le traitement de texte s'est effectué par le logiciel Microsoft Word 2013.

6. Aspects éthiques :

Tous les patients recrutés ont été informés de l'utilisation de leurs données à des fins d'études et la confidentialité de leur identité a été tenue.

RESULTATS :

1) Caractéristique sociodémographique de la population :

Notre étude a porté sur 27 patients répondant à nos critères.

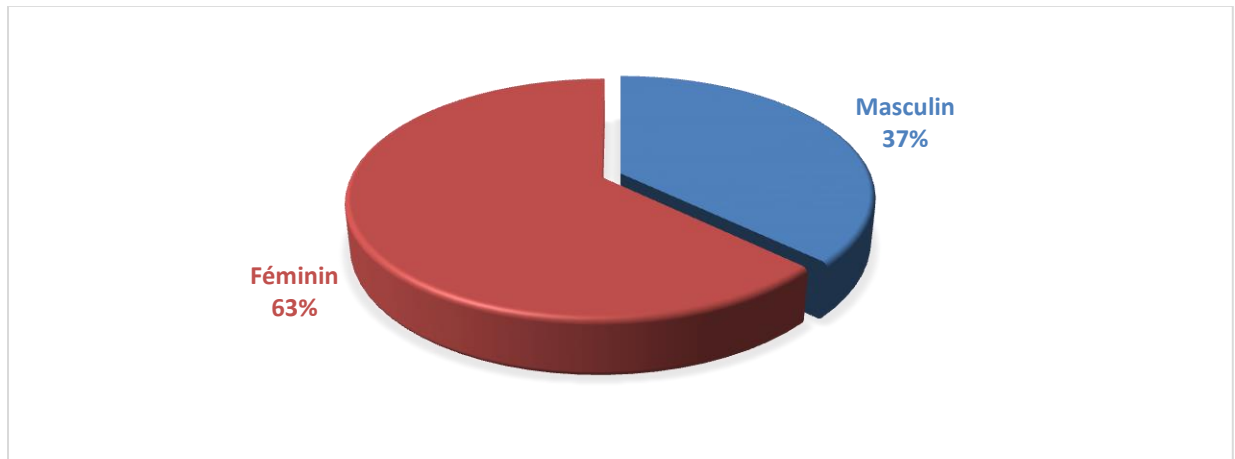


Figure 1 : Répartition selon le sexe.

Le sexe féminin était le plus représenté, avec un taux de 63 %.

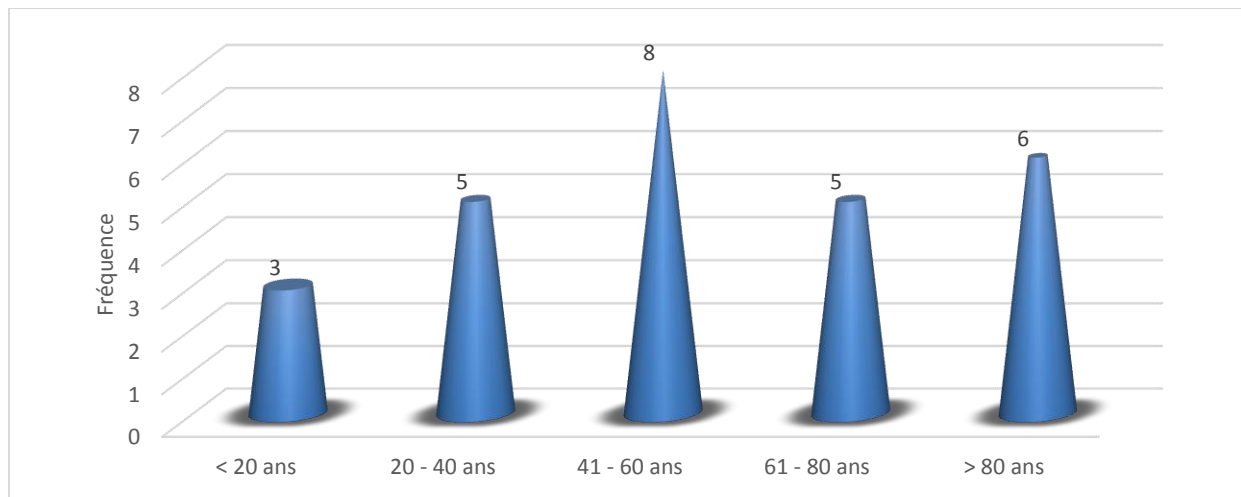


Figure 2 : Répartition selon l'âge.

La tranche d'âge la plus représentée était de 41 à 60 ans, avec un taux de 29.6 %.

La moyenne d'âge était de $55.19 \pm 24,15$ ans, avec des extrêmes allant de 12 à 92 ans.

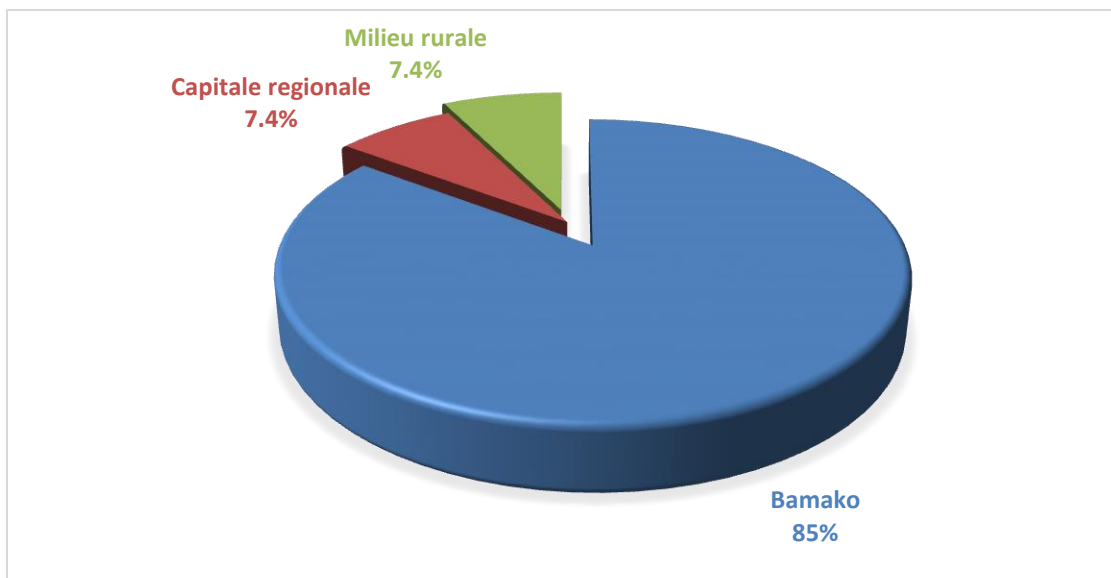


Figure 3 : Répartition selon la résidence.

Quatre-vingt- cinq pour cent de notre population résidaient à Bamako.

2) Aspects cliniques et paracliniques :

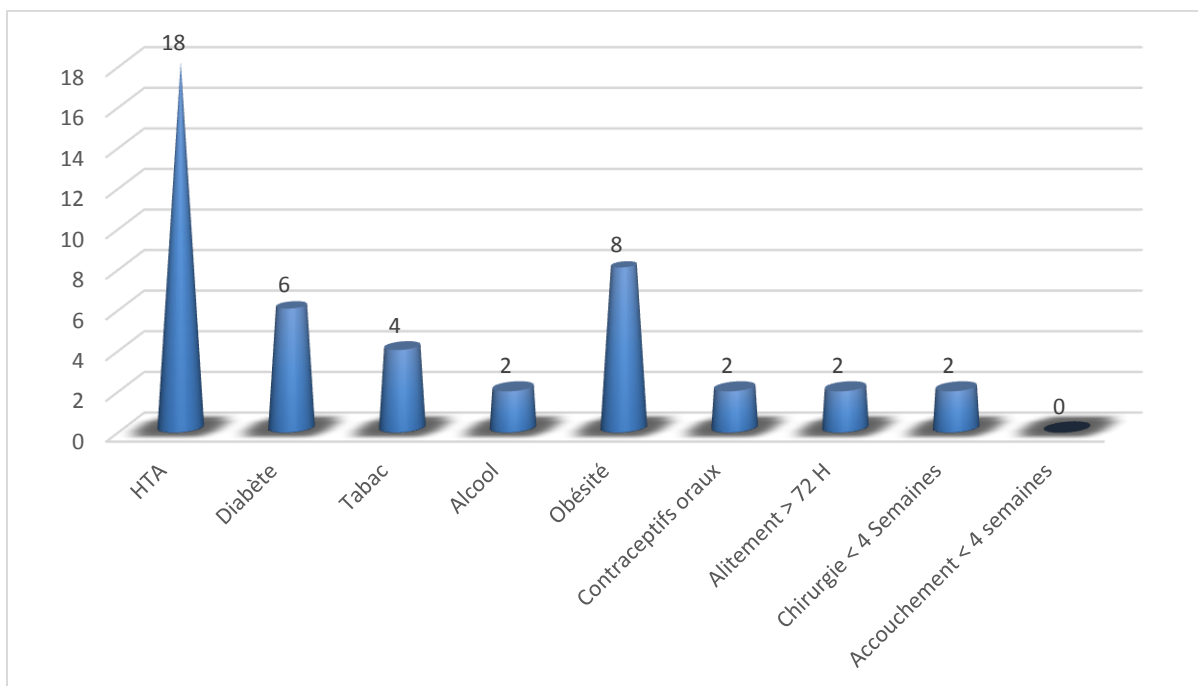


Figure 4: Distribution des facteurs de risque.

L’HTA était retrouvée dans 66.7 % des cas, suivie de l’obésité et du diabète, avec des taux respectifs de 29.6 % et 22.2 %.

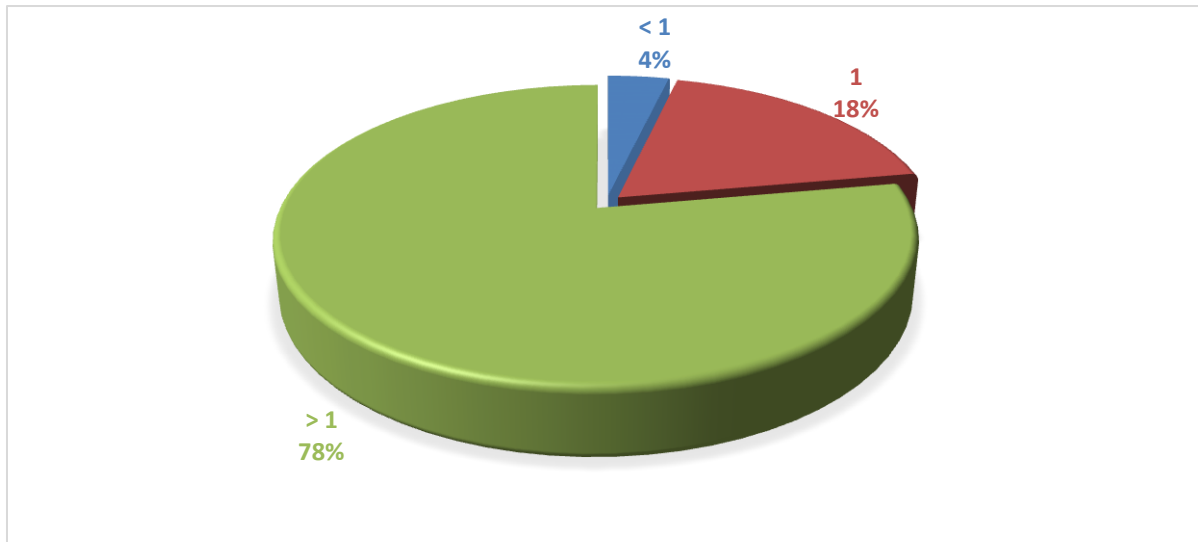


Figure 5 : Répartition selon le risque thromboembolique.

Soixante-dix-huit pour cent de la population d'étude avaient un score de CHA2DS2-VASc supérieur à un point.

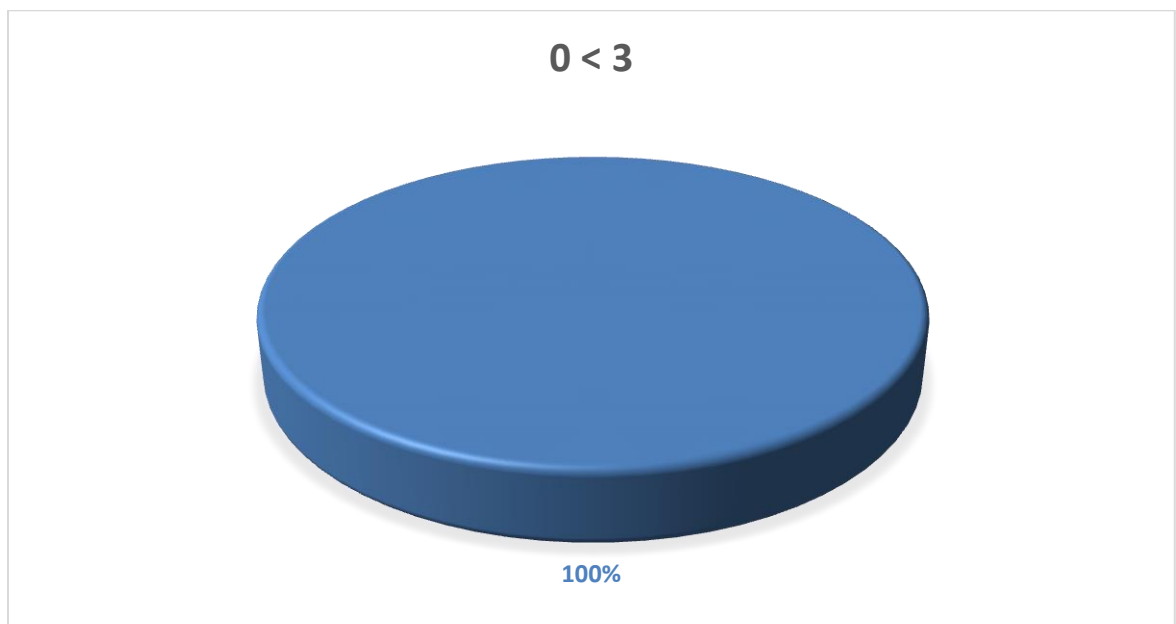


Figure 6 : Répartition selon le risque hémorragique.

Tous les patients avaient un risque hémorragique faible.

3) Aspects thérapeutiques :

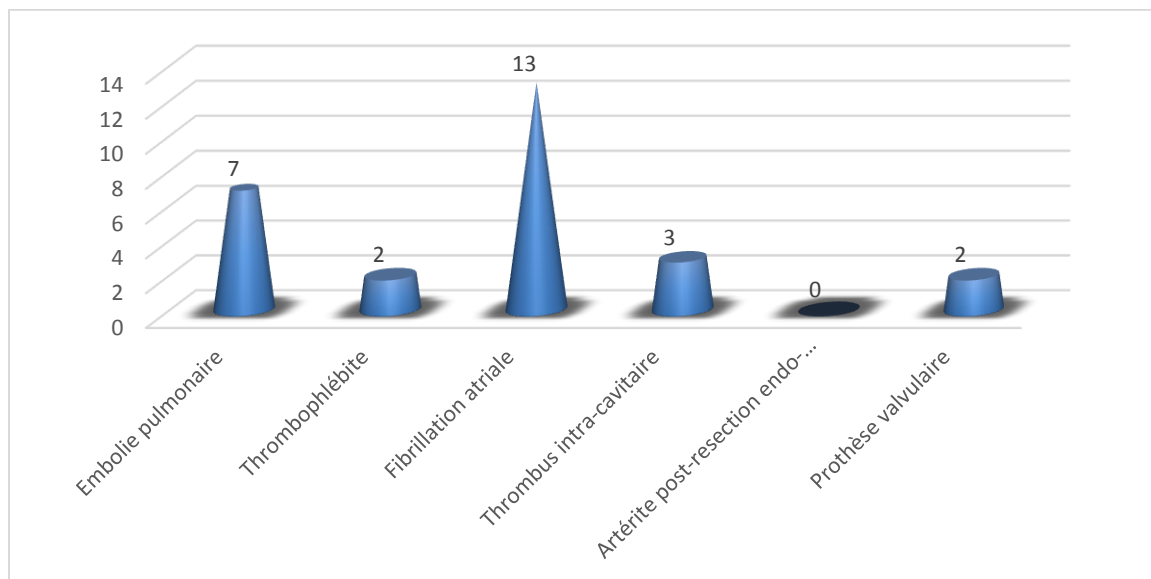


Figure 7 : Répartition selon la cible de traitement.

La fibrillation atriale était la cible du traitement AVK avec 48.1 % des cas, suivie de l'embolie pulmonaire dans 25.9 % des cas.

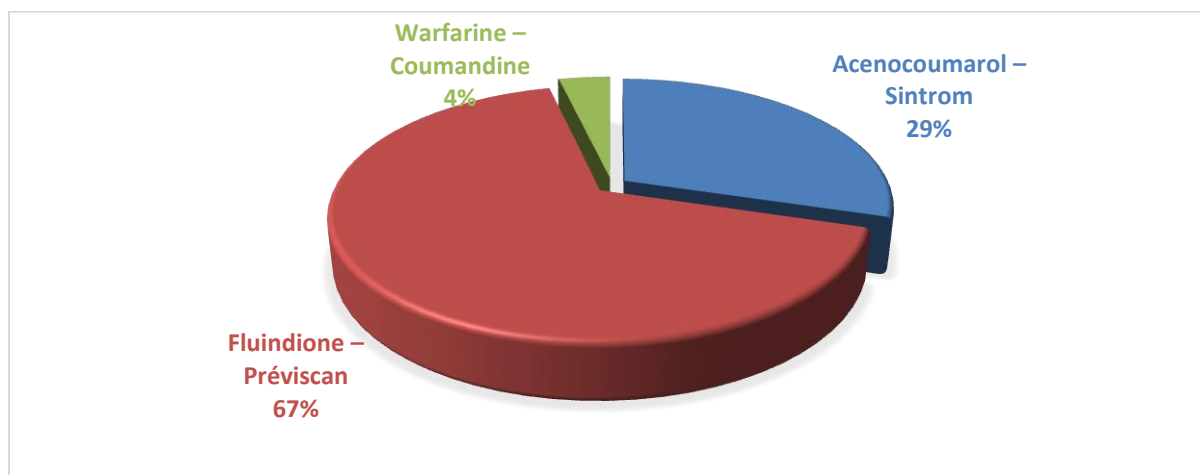


Figure 8 : Répartition selon le type d'AVK utilisé.

La Fluindione (Préviscan®) était la molécule la plus utilisée, avec 67 % des cas.

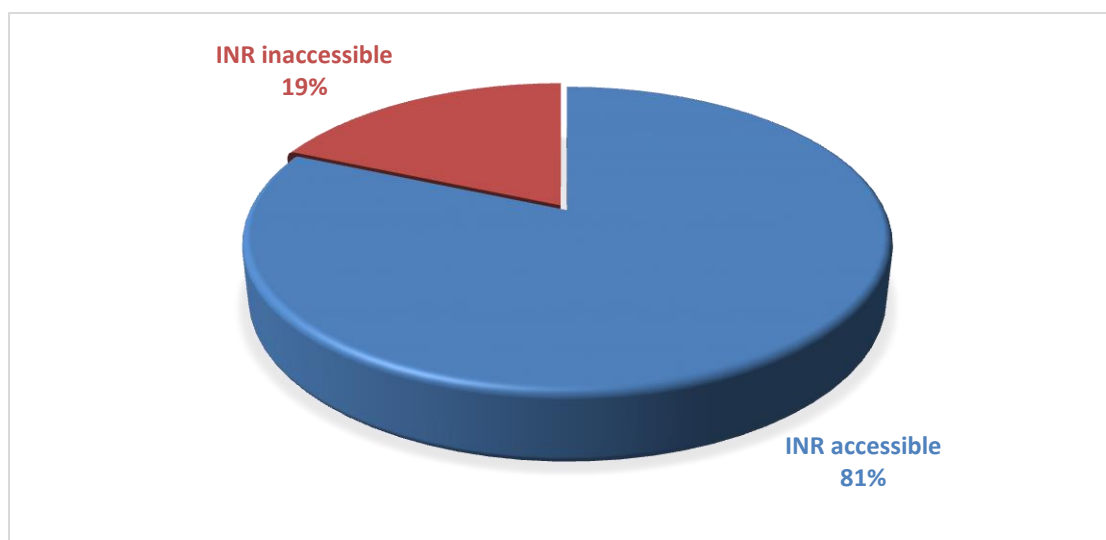


Figure 9 : Répartition selon l'accessibilité à l'INR.

L'INR était accessible dans 81% des cas.

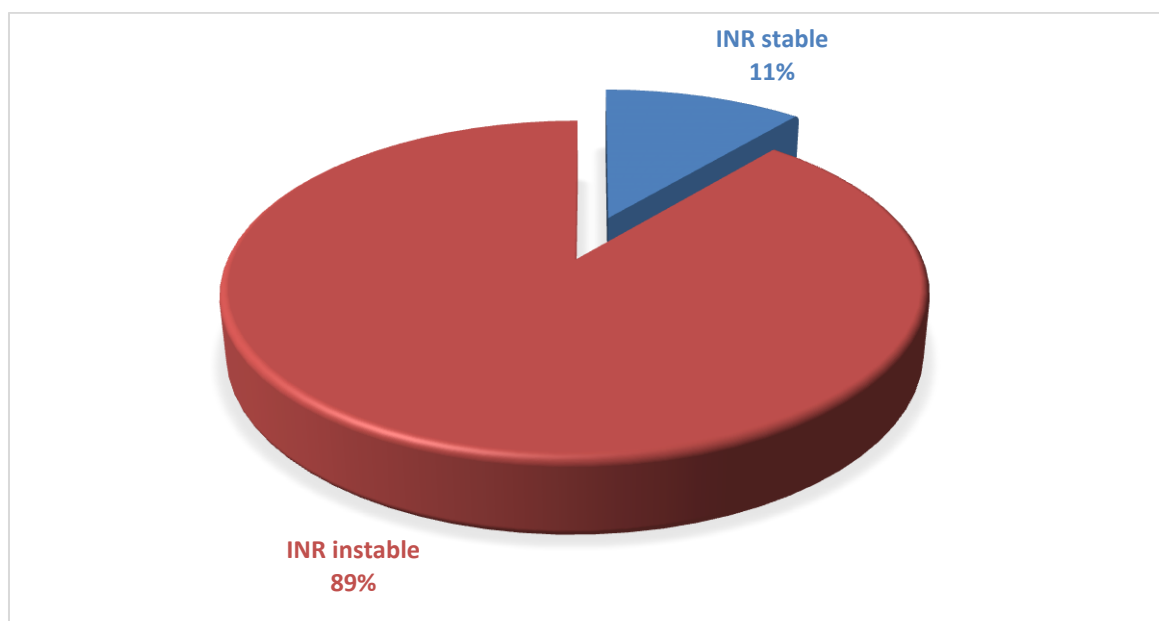


Figure 10 : Répartition selon la stabilité de l'INR.

L'INR était instable dans 89% des cas.

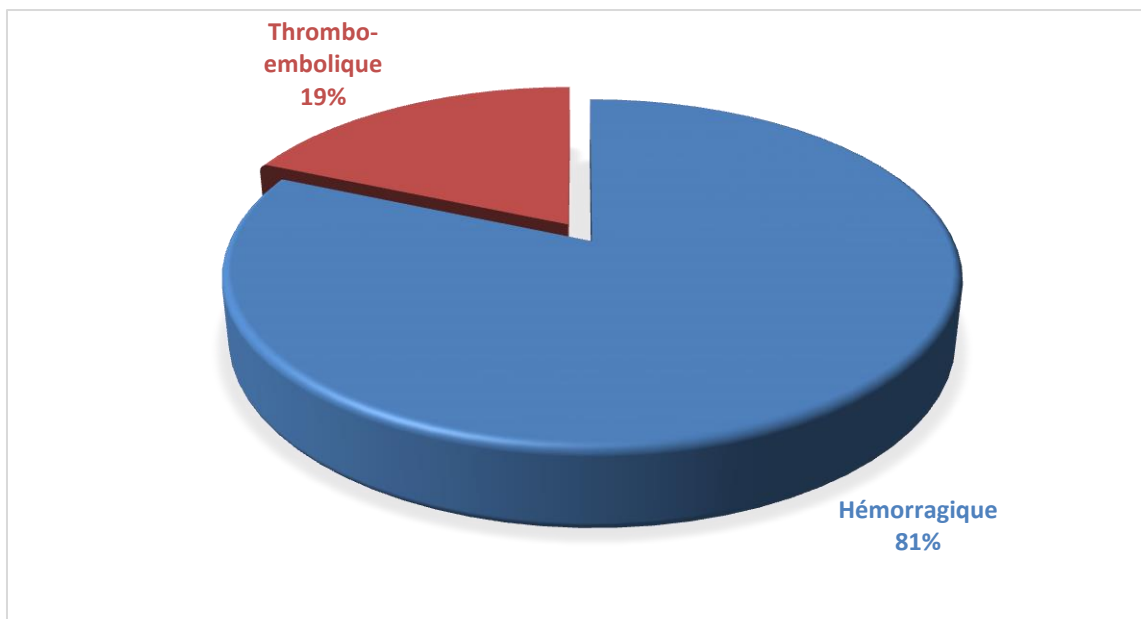


Figure 11 : Répartition selon le type d'accident sous AVK.

Des accidents hémorragiques étaient retrouvés chez 81 % de nos patients.

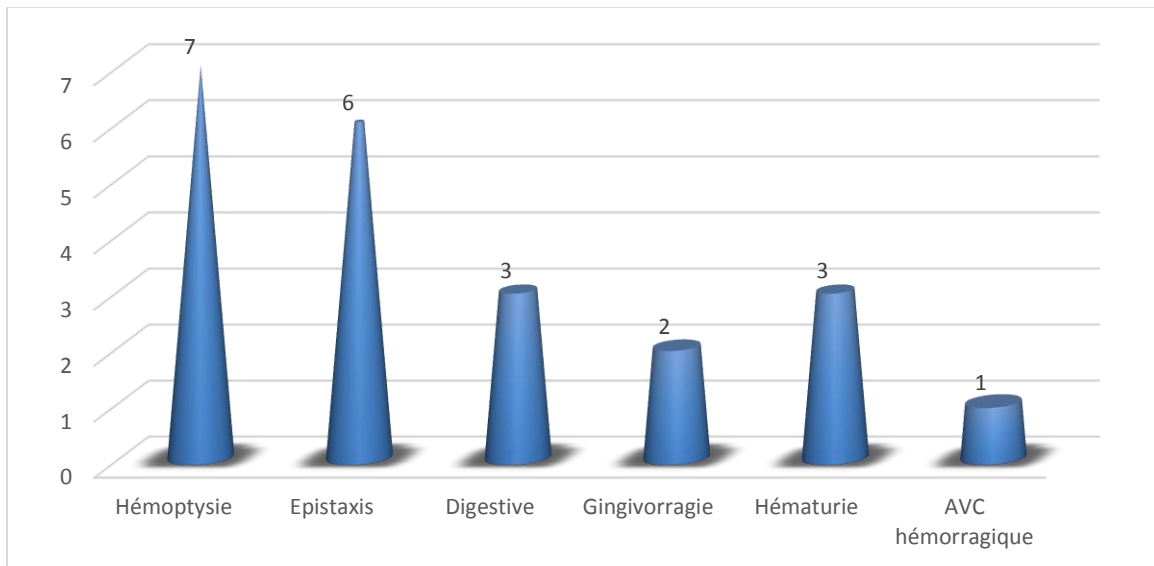


Figure 12 : Répartition selon le type d'hémorragie.

L'hémoptysie et l'épistaxis étaient les accidents hémorragiques les plus retrouvés, avec des taux respectifs de 31.8 % et de 27.3 %, suivie des hémorragies d'origine digestive et urinaire dans 13.6 % des cas.

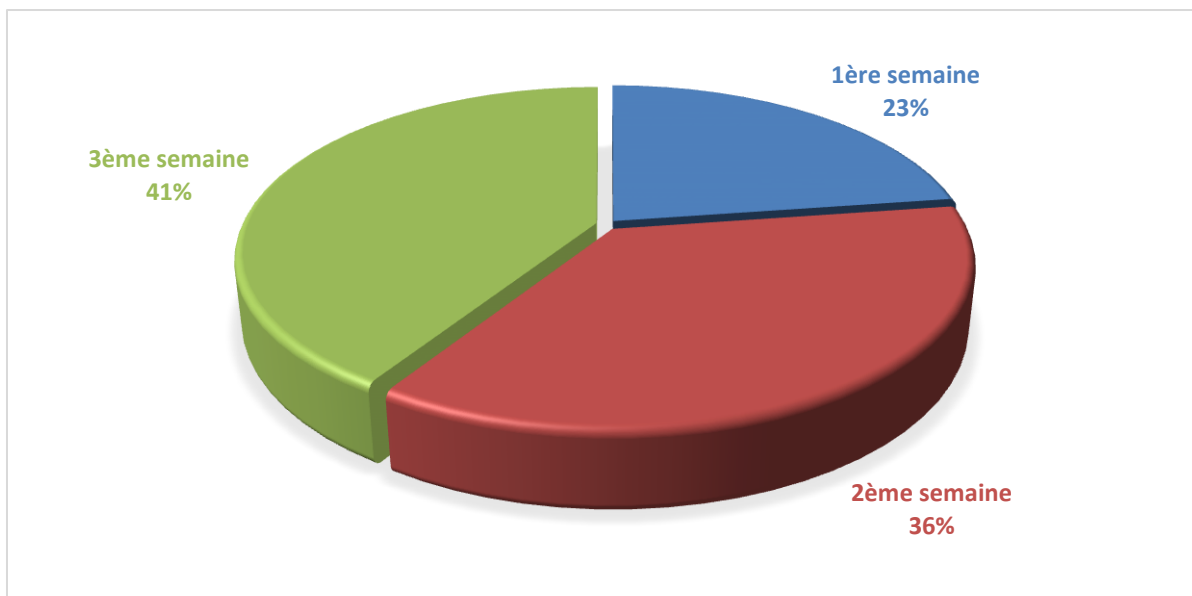


Figure 13 : Répartition selon le délai d'apparition de l'hémorragie.

Quarante-un pourcent des accidents hémorragiques étaient constatés au cours de la troisième semaine du traitement AVK.

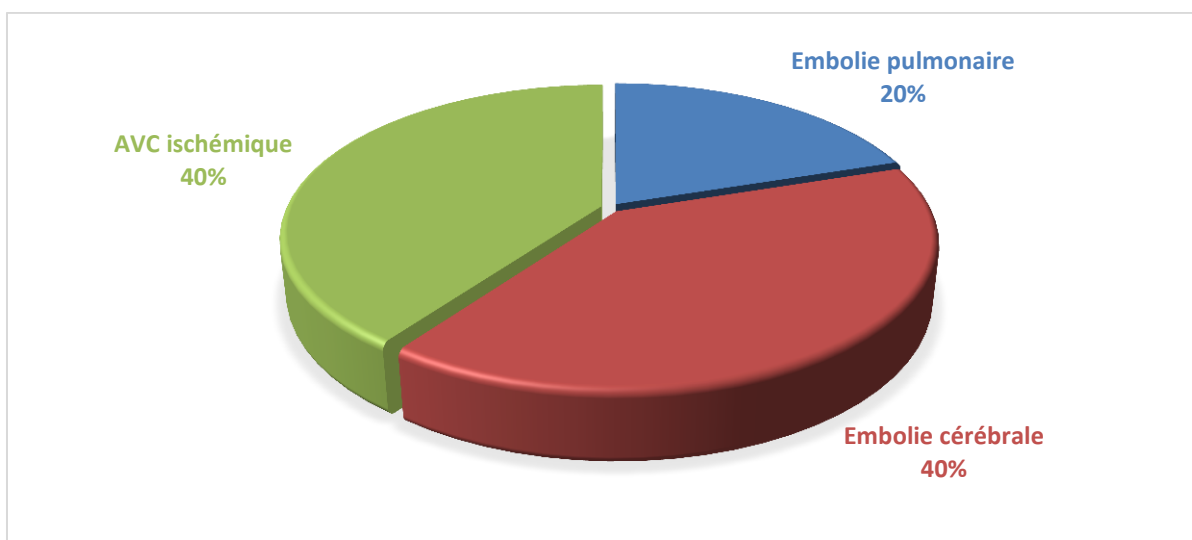


Figure 14: Répartition selon le type de thrombo-embolie.

Les accidents thrombo-emboliques cérébraux étaient retrouvés dans 80 % des cas.

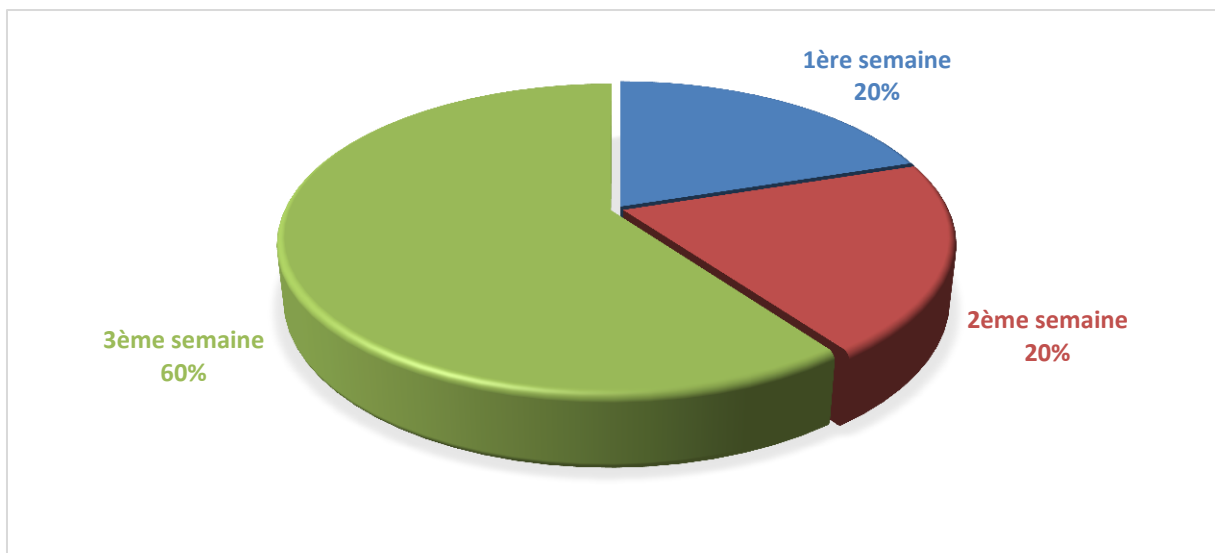


Figure 15 : Répartition selon le délai d'apparition de l'accident thromboembolique.

Soixante pourcent des accidents thrombo-emboliques étaient survenus au cours de la troisième semaine du traitement AVK.

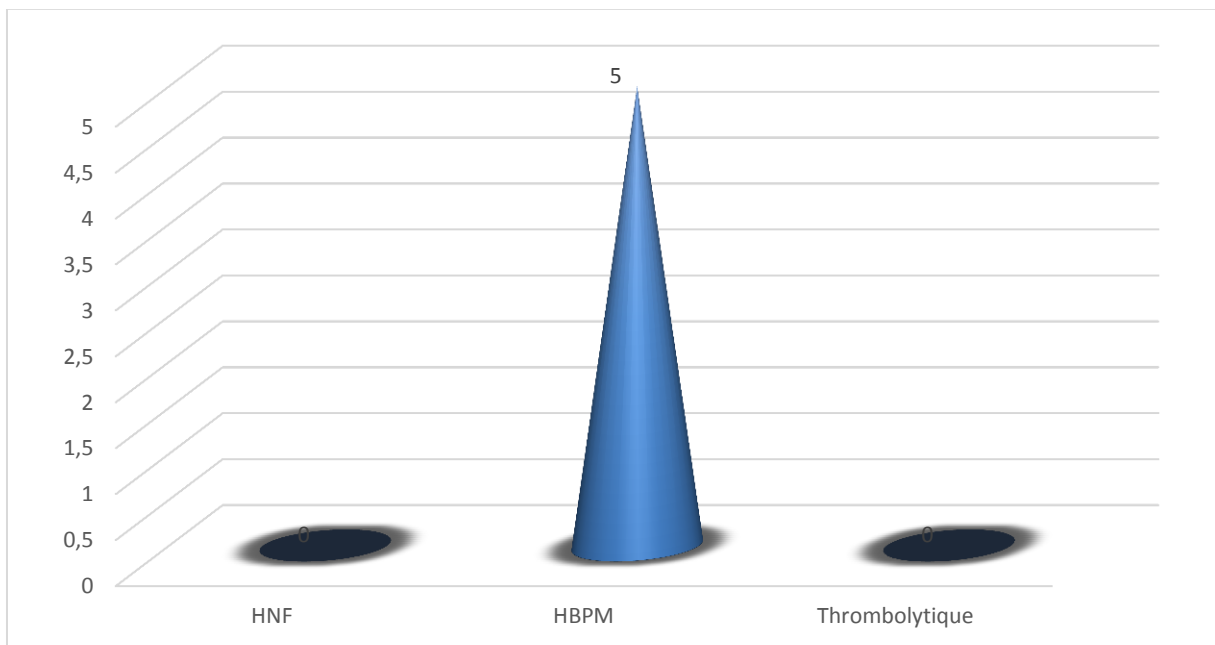


Figure 16 : Répartition selon les molécules utilisées dans la prise en charge des accidents thromboemboliques.

La prise en charge des accidents thromboemboliques était intégralement assurée par l'HBPM.

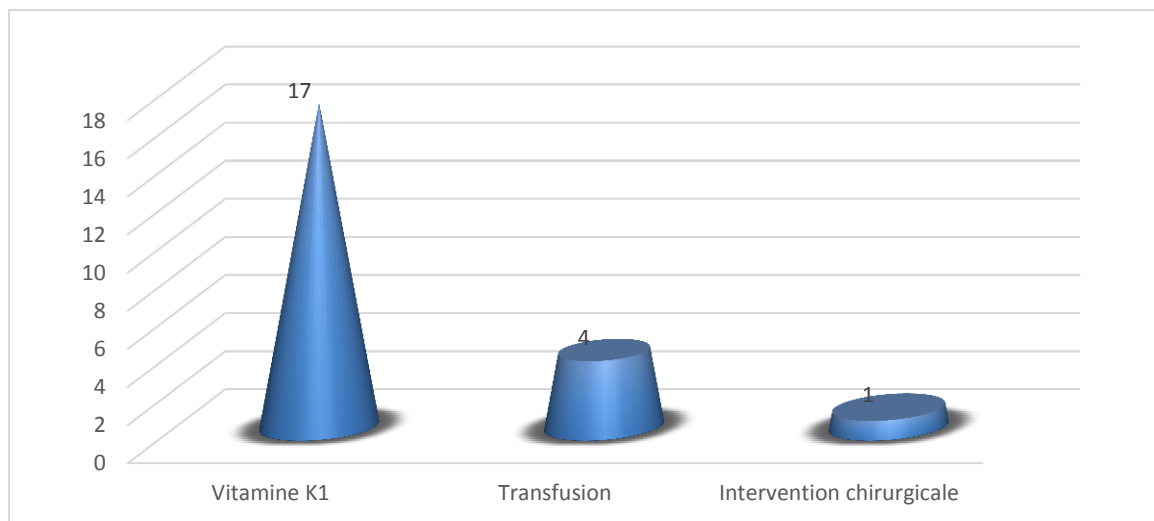


Figure 17 : Répartition selon la stratégie de prise en charge des accidents hémorragiques.

La prise en charge des accidents hémorragiques était assurée par la vitamine K1, dans 63 % des cas.

4) Evolution :

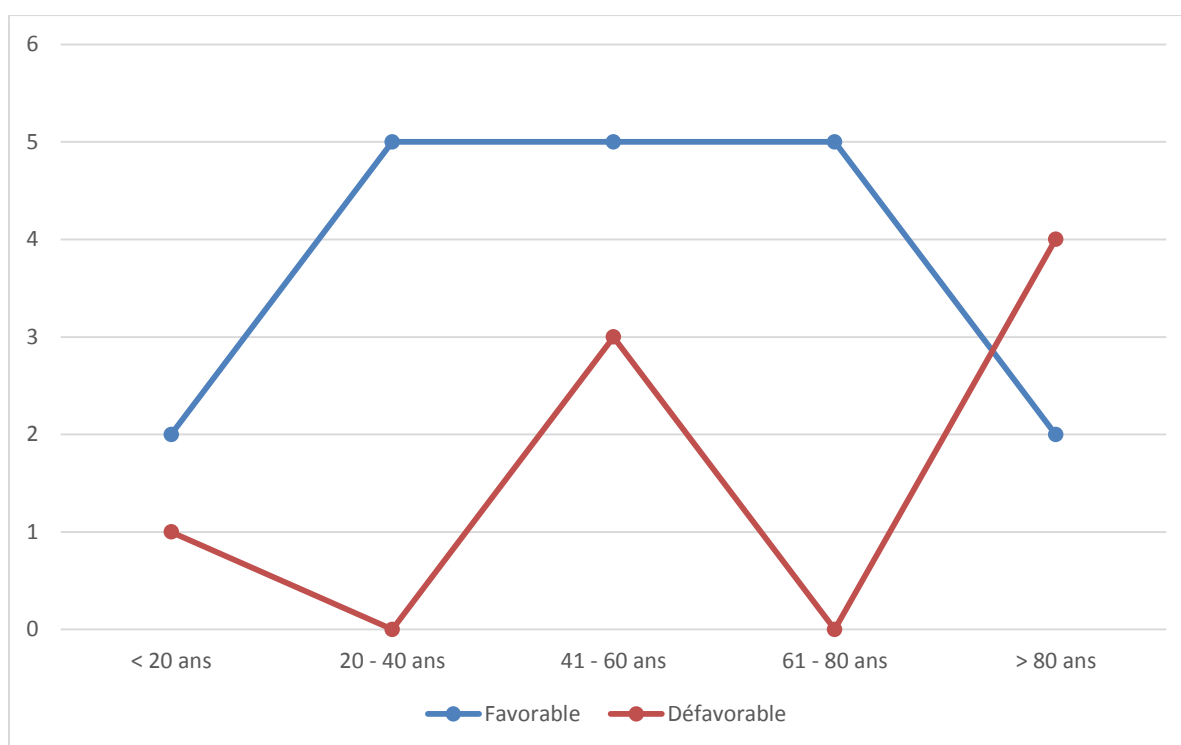


Figure 18 : Répartition selon l'évolution de l'accident.

L'évolution des accidents sous traitement était favorable dans 70 % des cas.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Atteinte des objectifs et limites de l'étude.

Notre étude a permis :

- De déterminer les caractéristiques sociodémographiques de notre population d'étude,
- De déterminer la prévalence de l'utilisation des AVK dans le service,
- De déterminer les complications sous AVK,
- De déterminer les facteurs étiologiques des accidents sous AVK dans le service,
- De déterminer les différentes modalités de prise en charge des accidents sous AVK,

Cependant notre étude a été limitée par la taille réduite de la population d'étude.

Elle a porté sur 27 patients pendant une période de 10(dix) mois.

Cet effectif peut paraître insuffisant, mais reste inférieur à celui de Kamissoko en 2017 et de Leclerc M en 2010 observées respectivement au Mali et en France, qui ont porté sur l'utilisation pratique des anticoagulants et des complications hémorragiques graves des patients sous avk.

Ces données ont comporté respectivement 60 et 62 cas pendant une période de 6 et 10 mois.

2. Aspects sociodémographiques :

2.1. Age :

L'âge moyen dans notre série était de 55.19 ± 24.15 ans, supérieur aux 53.25 ans et 53 ans respectivement de KAMISSOKO.C au Mali et de G R C Millogo au Congo [56, 72] et inférieur aux 63 ans de Khadidiatou DIA à Dakarmais proche des 58 ans de S. Kenza au Maroc [58].

Cependant, dans la littérature, la moyenne d'âge est plus élevée ; située entre 71 et 80 ans, manifestation liée au vieillissement de la population générale [60].

2.2. Le sexe :

Dans notre série, le sexe ratio était en faveur des femmes avec 0.58.

Le même ratio a été retrouvé dans la série Malienne de Kamissoko.C en 2017 avec 0.58 et inférieur à celui de Khadidiatou Dia et al en 2015 avec 0,65.

Cela serait dû à la protection hormonale des femmes en âge de procréer, disparaissant avec la ménopause et prédisposant la femme aux pathologies cardio-vasculaires.

2.3. La résidence :

85% des patients résidaient à Bamako.

Ce taux élevé pourrait s'expliquer par le lieu d'étude, situé à Bamako et le faible taux de spécialistes à l'intérieur.

3. Aspects cliniques et paracliniques :

3.1 Facteurs de risque cardio-vasculaire :

L'HTA a été le facteur de risque le plus retrouvé avec 66.7% des cas.

L'obésité et le diabète étaient retrouvées respectivement chez 29.6% et 22.2% des patients, en infériorité avec les données de la littérature, qui mettent en évidence un taux de 80 %. [73,74].

Ce qui peut s'expliquer par le nombre moins élevé de la population.

3.2 La cible du traitement AVK :

Les indications étaient dominées, dans notre série, par les troubles du rythme supra ventriculaire, avec 48.1%.

Les mêmes indications ont été retrouvées chez KAMISOKO C. 51.70%, chez Leclerc M. et al. avec 71%.

Ainsi dans la série de Khadidiatou Dia et al. elles étaient de 42%.

Ceci est expliqué par la prévalence de la fibrillation auriculaire qui augmente avec l'âge, pour atteindre 10% chez les plus de 80 ans [67].

La MTEV était la deuxième indication des AVK dans notre étude, avec 25.9% des cas.

Ce taux est proche de celui de Leclerc Maxence ; 54%, comme deuxième indication dans sa série française.

Selon la littérature, la troisième indication des AVK était la prévention antithrombotique des prothèses valvulaires mécaniques.

Elle représentait la quatrième indication dans notre étude avec 7,4% des cas.

Cette diminution chez nous pourrait s'expliquer par :

- L'âge avancé de la plupart de nos patients ;
- La modicité des ressources financières ne permettant pas le remplacement valvulaire mécanique.

1.3. Le type d'AVK utilisé :

La molécule la plus prescrite dans notre série était la Fluindione (Préviscan®) avec 67%.

La même prévalence a été retrouvée chez KAMISSOKO.C au Mali en 2017 et chez Leclerc en France en 2010.

Par contre dans la série sénégalaise de Khadidiatou DIA et al. la molécule la plus prescrite était l'acenocoumarol.

Ceci pourrait s'expliquer par une habitude de prescription du service due à une meilleure observance, une bonne stabilité, et à une demi-vie longue de la molécule de fluindione.

3.4. Le risque hémorragique :

Dans notre série le score de HAS-BLED inférieur à 3 était observé chez tous nos patients.

Ce résultat était supérieur à celui de Leclerc et al qui avait trouvé un score inférieur à 3 dans 69% des cas dans sa série en 2010.

Cette différence pourrait s'expliquer par le jeune âge de notre échantillon où la moyenne était de 55,33 ans, étant donné que le risque hémorragique augmente avec l'âge avancé.

Le score CHA2DS2-VASc était supérieur à 1 point dans 78 % des cas.

Ce taux met en évidence la capitalisation de plusieurs comorbidités cardio-vasculaires pour nos patients.

3.5. Les accidents sous avk :

Dans notre série, les accidents sous avk étaient majoritairement hémorragiques avec 81% de cas, dont l'héoptysie était la plus fréquente soit 31.8% des cas.

Par contre chez Kamissoko.C, les complications hémorragiques étaient dominées par l'épistaxis soit 15% des cas.

Les accidents thromboemboliques étaient observés dans 19% des cas, dominés par l'embolie cérébrale et l'accident vasculaire cérébral ischémique respectivement dans 40% des cas.

Ce résultat était supérieur à celui de Kamissoko qui était de 15% des cas, dont 13,3% d'embolies cérébrales.

Ces différences sont liées à la taille de la population et à la durée de l'étude, 10 mois contre 6 mois.

3.7. Le délai d'apparition d'accident thromboembolique et hémorragique :

La plupart des accidents thromboemboliques était survenue dans la troisième semaine du traitement AVK soit 60% des cas.

Quarante un pour cent des accidents hémorragiques étaient survenues dans la même durée du traitement par AVK.

Ceux-ci pourraient s'expliquer par le mécanisme d'adaptation de l'organisme aux molécules d'avk.

3.8. Les stratégies de prise en charge des accidents sous avk :

La prise en charge des accidents thromboemboliques était intégralement assurée par l'HBPM.

La prise en charge des accidents hémorragiques était assurée par la vitamine K1, dans 63 % des cas.

Ce qui concorde avec la littérature.

CONCLUSION :

Le risque d'iatrogénicité lié au traitement par AVK est fréquent et est à l'origine d'une morbidité importante.

Ce sont des principes actifs de maniement délicat mais qui sont extrêmement simples à neutraliser, avec une efficacité totale, immédiate et pérenne. Malgré cela, les moyens d'antagonisation de l'anticoagulation et leurs utilisations restent mal connus et sous-utilisés, entraînant de mauvaises pratiques.

Il existe des facteurs de risque, qu'il convient de connaître, pour éviter ces situations et limiter le risque d'une hémorragie, dont les conséquences peuvent être dramatiques voire fatales.

Au cours de notre étude nous avons pu mettre en évidence les étiologies des complications a type thromboembolique et hémorragique qu'il faut prendre en compte.

L'éducation thérapeutique est primordiale.

Il incombe alors aux professionnels de la santé, de donner aux patients, les moyens de gérer leur traitement en leur permettant d'acquérir les connaissances, les comportements et les gestes appropriés.

L'utilisation de carnets dédiés aux anticoagulants expliquant de façon exhaustive le traitement et remis systématiquement à tout patient sous AVK serait d'un apport considérable à leur prise en charge.

Des efforts restent à faire en ce qui concerne, la prise en charge thérapeutique et la prévention reste un moyen capital pour limiter la survenue des complications.

Des progrès peuvent être encore réalisés afin d'améliorer les pratiques médicales.

Des actions à court et moyen terme doivent être envisagées dans cette optique.

Enfin, l'apparition sur le marché du médicament, de nouvelles molécules de type anticoagulant oral va peut-être modifier, voire révolutionner les pratiques actuelles.

RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, nous recommandons :

Aux autorités administratives et sanitaires :

- ✓ De rendre accessibles et disponibles certains examens biologiques, notamment le dosage de l'INR de bonne qualité ;
- ✓ De créer des structures spécialisées dans la gestion des anticoagulants, permettant une réduction importante des complications dues aux traitements AVK, sans augmentation du coût de la prise en charge ;
- ✓ De participer à la formation des personnels soignants et paramédicaux sur la manipulation des AVK ;
- ✓ De participer à la sensibilisation sur les risques liés aux AVK.

A la Direction du CHU le Luxembourg :

- ✓ De prioriser les patients hospitalisés dans le circuit de réalisation des examens complémentaires ;
- ✓ De mettre en place un moyen de communication entre le laboratoire d'analyse biomédicale et tous les services de garde, afin d'améliorer la prise en charge rapide et optimale des cas d'urgences ;
- ✓ De rendre accessible les carnets d'anticoagulant pour chaque patient sous AVK ;
- ✓ D'améliorer la performance technique du laboratoire d'analyse biomédicale, afin d'avoir accès à des bons résultats d'INR.

Au personnel médical :

- ✓ De porter une attention particulière au traitement anticoagulant à partir de la troisième semaine du traitement ;
- ✓ De tenir compte de l'accessibilité de l'INR avant tout traitement AVK.

Aux patients et accompagnants :

- ✓ De sensibiliser les parents afin d'amener le plus tôt possible dans un centre de santé en cas d'apparition des symptômes en faveur d'un accident ;
- ✓ D'observer correctement le traitement et de respecter les contre-indications aux antivitamines K ;
- ✓ De connaître la nécessité d'une surveillance régulière sous AVK ;
- ✓ D'éviter l'automédication ;
- ✓ D'informer le médecin en cas de complication.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Rapport : Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014. page 4

2. Sié P.

Prise en charge des surdosages en antivitamine K, à propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. Urgence Pratique 2002; 54: 3-5.

3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al.

Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Bénéfice AVK* 2001; 285: 2370-5.

4. Wysowski OK, Nourjah P, Swartz L.

Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Archives of international medicine* 2007; 167: 414-9.

5. AFSSAPS.

L'iatrogénie médicamenteuse. Traitement anticoagulant par AVK : améliorer le bon usage et réduire le risque hémorragique des AVK. 2001: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/indpoint.htm>.

6. Mueller RL, Scheidt S.

History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future, *Circulation* 1994;89:432-449.

7. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD.

Clinical impact of bleeding in patient taking anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.

8. HAS.

Avis de la commission de la transparence Octaplex. 22 juin 2005.

9. D. Dominique Lasne, B. Jude, S. Susen.

Physiologie humaine appliquée. ARNETTE : p1058

10. Balédent F.

Physiologie de l'hémostase. Mis à jour le 14 août 2001. Disponible : <http://devsante.org/>

11. T. de Revel, K. Doghmi .

Physiologie de l'hémostase. Encycl. Med Chir- Dentisterie, 2003.

12. M .M. Samana, J. Acar .

Traitements antithrombotiques. Collection de Monographies de cardiologie, Masson 1998 ,283 p.

13. Mismetti P, Decousus H.

Antivitamine K : principes et règle d'utilisation, posologie. La Revue du Praticien 1995 ; 45 : 1014- 1017.

14. CHÉZE S.

Hémostase normale. In: LEPORRIER M. HÉMATOLOGIE. Paris : doin, 1999. p.241-253.

15. WAMBRE Franck.

Vers une prescription « réfléchie » du bilan d'hémostase aux urgences. Thèse d'exercice : Médecine : Caen ; 2007 CAEN3080.

16. MASSON Christelle.

Enquête téléphonique réalisée auprès de 200 médecins généralistes des Yvelines concernant le suivi des personnes âgées sous antivitamines K. Thèse d'exercice : Médecine 2010 : Paris 5 Cochin Descartes.

17. Groupe d'Étude sur l'Hémostase et la Thrombose. Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante. [En ligne].

http://site.geht.org/UserFiles/file/recommandations/Utilisations_AntivitaminesK_pratique2000.pdf

18. SIMONNET V, CAMBUS JP, LÉGER P, BONEU B.

Antivitamines K : utilisation pratique. Encycl. Méd. Chir, Hématologie, 13-022-D, 2003. Dictionnaire VIDAL 2012. Monographies des spécialités pharmaceutiques Coumadine®, Préviscan® et Sintrom®. 88^{ème} édition. Issy-Les-Moulineaux : VIDAL, 2012, 2651 pages.

19. Bontemps F, Fusi C, Naudin-Rousselle P, *et al.*

AVK et nouveaux anticoagulants oraux : 1^{ère} partie. *Le Moniteur des pharmacies*. 2013 ; cahier 2 du n° 2966 : 26-31.

20. Cliniques universitaires Saint-Luc Bruxelles.

Représentation des prothèses valvulaires [image en ligne]. Disponible sur :<http://www.saintluc.be/services/medicaux/chirurgiecardio/chirurgie-valvulaire.php> (Consulté le 08 Novembre 2013).

21. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé.

Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). Avril 2009 : 18 pages.

22. Base de données sur les médicaments du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament [en ligne] :<http://www.theriaque.org/>.(Consulté le 25 Novembre 2013)

23. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Interactions médicamenteuses : les différents niveaux d'une interaction [en ligne]. Disponible sur :<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactionsmedicamenteuses/Interactionsmedicamenteuses/> (Consulté le 25 Novembre 2013)

24. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, *et al.*

Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000 ; 320 (7241) : 1036.

25. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK). Juillet 2012 : 10 pages.

26. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD.

Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (11) : 893-900.

27. GlobalRPh. HAS-BLED bleeding risk score [en ligne].

Disponible sur : <http://www.globalrph.com/has-bleed-score.htm>.(Consulté le 05 Décembre 2013)

28. Pautas E.

Risque des antivitamines K et particularités de leur maniement chez le sujet âgé.

La revue du praticien. 2009 ; 59 (10) : 1377-1381.

29. Gruel Y, Maakaroun A.

Accidents des anticoagulants. *La revue du praticien.* 2002 ; 52 (17) : 1929-1935.

30. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, *et al.*

Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2007; 115 (21) : 2689-2696.

31. AVK control. Aliments et vitamine K [en ligne].

Disponible sur : <http://www.avkcontrol.com/alimentation/aliment.html>. (Consulté le 05 Decembre 2013)

32. Sconce E, Khan T, Mason J, *et al.*

Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin k compared to patients with stable control of coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2005; 93 (5) : 799-800.

33. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, *et al.*

The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood.* 2005; 106 (7): 2329-2333.

34. Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, *et al.*

Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2004; 126 (6): 1938-1945.

35. Gras-Champel V, Brenet-Dufour V, Moragny J, *et al.*

Quantification of the part allocated to the preventability of vitamin K antagonists therapy bleeding events. *Therapie.* 2010; 65 (3): 261-268.

36. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, *et al.* Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 suppl): e44S-e88S.

37. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, *et al.*

Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013; 185 (2) : E121-127.

38. Landefeld CS, Beyth RJ.

Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med*. 1993; 95 (3): 315-328.

39. Palareti G, Leali N, Coccheri S, *et al.*

Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of anticoagulant therapy. *Lancet*. 1996; 348 (9025) : 423-428.

40. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, *et al.*

Safety of anticoagulation therapy in wellinformed older patients. *Arch Intern Med*. 2004; 164 (18): 2044-2050.

41. Chatap G, Giraud K, Delay V, *et al.*

Factors of therapeutic imbalance of antivitamins K and their haemorrhagic consequences in elderly. *Thérapie*. 2008; 63 (5): 393-401.

42. Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, *et al.*

Analysis of risk factors for overanticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *British J Haematol*. 1998; 103 (2): 422-424.

43. Al Hajje AH, Calop N, Bosson JL, *et al.*

Quels facteurs sont associés à la survenue d'un évènement iatrogène hémorragique chez les patients sous antivitamine K? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2010 ; 68 (1) : 36-43.

44. Haute Autorité de Santé.

Synthèse des 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 : 4 pages.

45. Steg PG, et al.

Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. *Archive des maladies du cœur et des vaisseaux*. 1997 ; 90 (9) : 1289-1305

46. Héritier C.

Comment réduire les risques des AVK ? Utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription. *La revue du praticien*. 2007 ; 21 : 754-755.

47. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé.

Schéma commun des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités AVK. Juillet 2011 : 18 pages.

48. Odén A, Fahlén M.

Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ*. 2002; 325 (7372): 1073-1075.

49. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al.

Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285 (22): 2864-2870.

50. Haute Autorité de Santé.

Protocole pluridisciplinaire de soins de santé primaire en maison de santé, pôles de santé et centres de santé. AVK : gestion quotidienne. Argumentaire. Novembre 2010 : 37 pages.

51. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al.

Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007; 370 (9586): 493-503.

52. Rash A, Downes T, Portner R, et al.

A randomized control trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age ageing*. 2007; 36 (2) : 151-156.

53. Prescrire rédaction. Mieux utiliser les antivitamines K : entre risque thrombotique et risque hémorragique. *Revue Prescrire*. 2008 ; 33 (353) : 195-202

54. Assurance Maladie. Guide d'accompagnement des patients sous AVK [en ligne]. Juillet 2013 : 5 pages. Disponible sur : http://www.ameli.fr/professionnelsdesante/pharmaciens/votre-caisse-allier/en-ce-moment/accompagnement-des-patientssous-avk_allier.php. (Consulté le 27 Décembre 2017)

55. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Dix questions pour éviter un accident. « Quiz vidéo » [en ligne]. Disponible sur :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10questions-pour-eviter-un-accident/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Anti-vitamine-K-AVK/Informations-pour-les-patients-10questions-pour-eviter-un-accident/(offset)/1). (Consulté le 25 Novembre 2013)

56. Khadidiatou Dia. Et al.

Les surdosages aux antivitamines K à Dakar: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs.

[Thèse de médecine, Février 2011-2012] : <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/24/186/full/>

57. LECLERC Maxence :

Etude observationnelle et descriptive des complications hémorragiques graves de patients sous traitement AVK, Thèse Md. 2010 ; Tours : 37. P 40

58. S. Kenza.

Automesure de l'INR : évaluation du dispositif qLabs a propos de 26 cas. Thèse. Med, 2014 ; Fès : 122/014.

59. Ben ameur Y, Chaabane O, Zairi I, Longo S et al.

Haemorrhagic serious accident in anti vitamin K descriptive study and prognostic. Tun Med. 2009; 87(11): 763- 69. **Pub Med | Google Scholar.**

60. Deal MB, Hot A, Perard L, Coppere B, Desmurs-Clavel, Ninet J.

Pratique et respect des recommandations en cas de surdosage par antivitamines K en médecine de ville. Rev Med Int. 2012; 33S: S1-S53. **Pub Med | Google Scholar.**

61. Mahe I.

Principes d'utilisation du traitement anticoagulant chez le sujet âgé en medecine. STV. 2004 ; 16(7): 339- 45. **Pub Med | Google Scholar.**

62. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM.

The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. J Am Coll Cardiol. 2006 Feb 21; 47(4): 804- 8. **Pub Med | Google Scholar.**

63. Cadiou G, Titet I, Levesque H, Daouphars M.

Facteurs de risque de surdosage en antivitamines K : une étude cas-témoins menée chez des patients non sélectionnés admis dans un service d'urgences. *J Pharm Clin.* 2009 ; 28(2): 73-81. **Pub Med | Google Scholar.**

64. Recommandations professionnelles : Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier. *STV* 2008/07

65. M. Gaumé, C. Bruhat, L. Lagarce, P. Lain-Cessac.

Bilan des accidents hémorragiques liés à un surdosage en AVK notifiés en 2004 au CRPV d'Angers.

66. Hemker HC, Frank HLL.

The mechanism of action of oral anticoagulants and its consequences for the practice of oral anticoagulation. *Haemostasis* 1985; 15: 263-70

67. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126; 429S-456S.

68. Gay B, Haramburu F.

Enquête sur les hémorragies présumées d'origine médicamenteuse en médecine ambulatoire, enquête HEMAQUI 2003 à 2005. *La Revue Exercer.* 2006 ; 76 –17.

69. Buresly K, Eisenberg M, Zhang X, Pilote L.

Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2005; 165:784-789.

70. White RH, Beyth RJ, Zhou U et al.

Major bleeding after hospitalization for deep venous thrombosis. *Am J Med.* 1999 Nov; 107(5): 414-24. **Pub Med | Google Scholar.**

71. Borsali-Falfoul N, Mejri S, Rezgui M, Zaghdoudi I. Caractéristiques cliniques et biologiques des hémorragies fatales par surdosage en antivitamines K (AVK). *J Eur Urg.* 2007 ;20 :131-32. **Google Scholar.**

72. G R C Millogo.

Facteurs associés à l'équilibre du traitement AVK au CHU-YO, thèse Med, 2014

73. Psaty B.M., Manolio T.A., Kuller L.H. & all.

Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-61.

74. Khairallah F., Exxedine R., Ganz L. & all.

Epidemiology and determinants of outcome of admissions from atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. *Am J Cardiol* 2004; 94: 500-4.

75. Aurélie Conte.

A propos de deux nouveaux anticoagulants. *Option/Bio*, volume 20, issue 417, April 2009, page 8-9.

ANNEXE :

Fiche signalétique

Nom : COULIBALY

Prénom : Bakary D

Titre de thèse : Etude des accidents thromboemboliques et hémorragiques sous AVK dans le service de cardiologie du CHU-ME<<Le Luxembourg>>de Bamako : Pronostic.

Année universitaire : 2018-2019

Ville de la soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie du Mali.

Secteurs d'intérêt : Cardiologie.

Résumé :

Nous avons effectué d'Octobre 2017 à Juillet 2018, une étude descriptive transversale, les accidents thromboemboliques et hémorragiques sous antivitamines k : facteur pronostic.

Les enquêtes ont eu lieu dans le service de Cardiologie du CHU 'Le Luxembourg' chez les patients hospitalisés et au cours de visite de contrôle.

Le but de cette étude a été d'étudier les facteurs étiologiques et pronostics des accidents thromboemboliques et hémorragiques sous AVK dans le service de cardiologie au CHU « Le Luxembourg » de Bamako Mali.

Etaient étudiés le sexe, l'âge du patient, les antécédents, la résidence, l'accessibilité à l'INR, la stabilité de l'INR, l'AVK utilisé, les indications des AVK, la valeur de l'INR, la présence de complications hémorragiques et thrombo-emboliques, le délai d'apparition de l'accident et l'évolution de l'accident.

Nous avons inclus au total 27 patients, l'âge de nos patients variait de 12 à 92 ans.

Le sexe ratio était 0,58 en faveur des femmes.

L'HTA était le facteur de risque retrouvé dans 66,7 % des cas.

La fibrillation atriale était la principale indication avec 48.1% des cas.

La Fluindione était l'AVK le plus prescrit dans 67% des cas.

Les hémorragies étaient représentées principalement par des hémoptysies.

Le taux de complication thromboembolique était de 19%.

L'évolution était favorable dans 70%.

La réduction des complications sous AVK passe par une bonne éducation thérapeutique des patients.

Mots clés : Antivitamines K, AVK, hémorragies, thromboembolies, surdosage, INR, vitamine K

Fiche d'enquête

Date d'enregistrement:.....

Numéro de dossier :

Données socio-administratives :

Sexe : Masculin Féminin

Age :.....ans

Résidence : Bamako Capitale régionale

Milieu rural

Facteurs de risque cardiovasculaire :

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Tabac : Oui Non

Alcool : Oui Non

Obésité : Oui Non

Contraceptifs hormonaux : Oui Non

Alitement de plus de 72h : Oui Non

Chirurgie de moins de quatre semaines : Oui 2. Non

Accouchement de moins de quatre semaines : Oui Non

Le score de CHA2DS2-VASc :points

Le score de HAS-BLED :points

Cible du traitement AVK :

Embolie pulmonaire : Oui Non

Thrombophlébite : Oui Non

Fibrillation atriale : Oui Non

Thrombus intra-cavitaire : Oui Non

Artérite post-réssection endo-luminal : Oui Non

Prothèse valvulaire : Oui Non

AVK utilisé :

Acenocoumarol-Sintrom : Oui Non

Fluindione-Préviscan : Oui Non

Warfarine-Coumadine : Oui Non

Accessibilité à l'INR : Oui Non

Stabilité de l'INR : Oui Non

Type d'accident sous AVK :

Hémorragique : Oui Non

Thromboembolique : Oui Non

Type de l'hémorragie :

Hémoptysie

Epistaxis

Digestive

Gingivorragie

Hématurie

AVC hémorragique

Délai d'apparition de l'hémorragie :

1^{ère} Semaine

2^{ème} Semaine

3^{ème} Semaine

Type de thrombo-embolie :

Embolie pulmonaire

Embolie cérébrale

AVC ischémique

Délai d'apparition de l'accident thromboembolique :

1^{er} semaine

2^e semaine

3^e semaine / /

Stratégie de prise en charge :

Vitamine K1 : Oui / / Non / /

HNF : Oui / / Non / /

HBPM : Oui / / Non / /

Thrombolytique : Oui / / Non / /

Transfusion : Oui / / Non / /

Intervention chirurgicale d'hémostase : Oui / / Non / /

Evolution de l'accident :

Favorable / /

Défavorable / /

SERMENT D'HIPPOCRATE :

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !