



ANNEE 2002

THESE N° 1481

**SURDOSAGE AUX ANTI-VITAMINES K :**  
**Etude rétrospective**  
**aux urgences du C.H.U. de Limoges en 2001**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2002*

par

**Stéphane GIRAULT**

né le 21 novembre 1974  
à Châtenay-Malabry (Hauts-de-Seine)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Madame le Professeur BORDESSOULE .....	<b>PRESIDENT</b>
Madame le Professeur VIDAL .....	<b>JUGE</b>
Monsieur le Professeur PIVA .....	<b>JUGE</b>
Monsieur le Professeur VIROT .....	<b>JUGE</b>
Madame le Docteur JULIA .....	<b>MEMBRE INVITE</b>
Monsieur le Docteur ZINI .....	<b>MEMBRE INVITE</b>

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE :**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS :**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :**

\* C.S = Chef de service

ACHARD Jean-Michel  
ADENIS Jean-Paul \* (C.S)  
ALAIN Jean-Luc  
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)  
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)  
ARNAUD Jean-Paul (C.S)  
AUBARD Yves (C.S)  
BARTHE Dominique  
BEDANE Christophe (C.S)  
BERTIN Philippe  
BESSEDE Jean-Pierre  
BONNAUD François (C.S)  
BONNETBLANC Jean-Marie  
BORDESSOULE Dominique (C.S)  
BOUTROS-TONI Fernand  
CHARISSOUX Jean-Louis  
CLAVERE Pierre  
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)  
COGNE Michel  
COLOMBEAU Pierre (C.S)  
CORNU Elisabeth  
COURATIER Philippe  
CUBERTAFOND Pierre  
DANTOINE Thierry  
DARDE Marie-Laure (C.S)  
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)  
DENIS François (C.S)  
DESCOTTES Bernard (C.S)  
DUDOGNON Pierre (C.S)  
DUMAS Jean-Philippe  
DUMAS Michel  
DUMONT Daniel  
DUPUY Jean-Paul (C.S)  
FEISS Pierre (C.S)  
FEUILLARD Jean  
GAINANT Alain (C.S)  
GAROUX Roger (C.S)  
GASTINNE Hervé (C.S)  
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile  
LABROUSSE François (C.S)  
LASKAR Marc (C.S)  
LEGER Jean-Marie  
LEROUX-ROBERT Claude  
LIENHARDT-ROUSSIE Anne  
MABIT Christian  
MARQUET Pierre  
MAUBON Antoine  
MELLONI Boris  
MENIER Robert  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique (C.S)  
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PHYSIOLOGIE  
OPHTALMOLOGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
NEPHROLOGIE  
MEDECINE INTERNE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE  
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE  
DERMATOLOGIE  
THERAPEUTIQUE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
DERMATOLOGIE  
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION  
BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE  
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
RADIOTHERAPIE  
PSYCHIATRIE ADULTES  
IMMUNOLOGIE  
UROLOGIE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
NEUROLOGIE  
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE  
GERONTOLOGIE CLINIQUE  
PARASITOLOGIE  
PEDIATRIE  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE  
ANATOMIE – CHIRURGIE UROLOGIE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
UROLOGIE  
NEUROLOGIE  
MEDECINE DU TRAVAIL  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE  
CHIRURGIE DIGESTIVE  
PEDOPSYCHIATRIE  
REANIMATION MEDICALE  
IMMUNOLOGIE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
PEDIATRIE  
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE  
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE  
RADIOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (C.S)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**ROUSSEAU** Jacques  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNENEGRE** Alain  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE  
 MEDECINE INTERNE B, ENDOCRINOLOGIE  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE -PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES

### **PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel

MEDECINE GENERALE

### **SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**ROCHE** Doriane

**A mon épouse,**

Pour son soutien tout au long de ces longues  
années d'études et l'aide qu'elle a apporté à  
l'élaboration de ce travail.

Je la remercie chaleureusement.

**A mes filles Elisa et Laurie,**

Pour le bonheur et la joie que vous avez amené  
dans notre foyer.

**A mes parents**

**A mon frère**

**A ma sœur**

**A ma famille,**

Pour leur soutien inconditionnel dont ils font  
preuve.

Je les remercie énormément.

**A mes ami(e)s,**

Pour leur encouragement et leur loyauté.  
Je les remercie profondément.

**A Madame le Professeur BORDESSOULE D.,**

Pour votre enseignement et votre dévouement  
qui m'ont donné l'envie de poursuivre en  
Hématologie.

Je tiens à vous témoigner ma sincères gratitude.

**A Madame le Professeur VIDAL E.**  
**A Monsieur le Professeur PIVA C.**  
**A Monsieur le Professeur VIROT P.**  
**A Madame le Docteur JULIA A.**  
**A Monsieur le Docteur ZINI JM.,**

Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail.

Je vous en remercie.

**A l'ensemble du personnel du service d'Hématologie  
Clinique,**

Pour vos compétences et votre dévouement.  
Vous m'avez aidé à apprendre mon métier dans  
d'excellentes conditions.  
Merci à vous tous.

**A Monsieur le Docteur NOUAILLES Y.,**

Pour votre aide chaleureuse concernant les  
données de pharmacovigilance.  
Soyez en remercié.

**A Monsieur le Professeur PREUX PM.,**

Pour votre disponibilité et l'aide apportée à la  
réalisation des statistiques.

Je tiens à vous remercier.

# PLAN

## PREMIERE PARTIE :

### **-I- INTRODUCTION**

### **-II- PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION ET DES ANTI-VITAMINES K**

#### **2.1. Historique**

#### **2.2. Physiologie de la coagulation**

2.2.1. Activation du facteur VII

2.2.2. Activation des facteurs X et IX

2.2.3. Activation de la prothrombine (facteur II)

2.2.4. Fibrinoformation

2.2.5. Surfaces cellulaires

2.2.6. Cellules phagocytaires

2.2.7. Moyens de régulation de la coagulation

### **-III- DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

#### **3.1. Généralités**

#### **3.2. Facteurs de variabilité du traitement par anti-vitamines K**

3.2.1. Facteurs généraux

3.2.1.1. Origine ethnique

- 3.2.1.2. Age
- 3.2.1.3. Régime alimentaire
- 3.2.1.4. Observance thérapeutique
- 3.2.2. Troubles de la résorption
  - 3.2.2.1. Maladies gastro-intestinales
  - 3.2.2.2. Flore intestinale
  - 3.2.2.3. Cholestase
- 3.2.3. Fonction hépatique
- 3.2.4. Influences génétiques
  - 3.2.4.1. Cytochrome P450
  - 3.2.4.2. Affinité des récepteurs
  - 3.2.4.3. Facteurs de coagulation vitamino K dépendant
- 3.2.5. Interactions médicamenteuses
  - 3.2.5.1. Interactions au niveau de la liaison albumine
  - 3.2.5.2. Interactions stéréo-sélectives
  - 3.2.5.3. Interactions avec l'hémostase primaire
    - 3.2.5.3.1. Aspirine
    - 3.2.5.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
  - 3.2.5.4. Alcool

#### **-IV- INDICATIONS CLINIQUES DES ANTI-VITAMINES K**

##### **4.1. Prothèses valvulaires**

##### **4.2. Fibrillation auriculaire**

##### **4.3. Infarctus du myocarde**

##### **4.4. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse**

##### **4.5. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse**

##### **4.6. Autres indications thérapeutiques**

- 4.6.1. Accidents ischémiques cérébraux
- 4.6.2. Artériopathie oblitérante chronique
- 4.6.3. Valvulopathies

## **-V- CONTRE INDICATIONS DES ANTI-VITAMINES K**

### **5.1. Grossesse**

- 5.1.1. Effet tératogène
- 5.1.2. Lésions osseuses
- 5.1.3. Hémorragies fœtales

### **5.2. Existence d'une diathèse hémorragique**

### **5.3. Situations cliniques à très haut risque hémorragique**

- 5.3.1. Hypertension artérielle (HTA)
- 5.3.2. Insuffisance rénale
- 5.3.3. Hépatopathies sévères
- 5.3.4. Maladies gastro-intestinales
- 5.3.5. Maladies cérébrales
- 5.3.6. Gestes interdits

## **-VI- SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT ANTI-VITAMINES K**

## **-VII- TRAITEMENT DES SURDOSAGES ET COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES**

### **7.1. Quels but ?**

### **7.2. Moyens**

## **-VIII- PERSPECTIVES DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS**

### **8.1. Ximélagatran (Exanta®)**

### **8.2. Fondaparinux (Arixtra®)**

## **DEUXIEME PARTIE :**

### **-I- INTRODUCTION**

### **-II- MATERIEL ET METHODE**

- 2.1. Sélection des patients**
- 2.2. Laboratoire d'hémostase**
- 2.3. Recueil de données**
- 2.4. Analyses statistiques**

### **-III- RESULTATS**

- 3.1. Fréquence**
- 3.2. Age et sexe ratio**
- 3.3. Répartition chronologique**
- 3.4. Répartition selon les résultats biologiques du TP et/ou INR**
- 3.5. Anti-vitamine K responsable du surdosage**
  - 3.5.1. Molécule d'anti-vitamine K
  - 3.5.2. Indication de l'anti-vitamine K
  - 3.5.3. Ancienneté du traitement par l'anti-vitamine K
- 3.6. Présentation cliniques du surdosage aux anti-vitamines K**
  - 3.6.1. Manifestations cliniques hémorragiques révélatrices
  - 3.6.2. Autres manifestations cliniques
  - 3.6.3. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de signes cliniques hémorragiques

**3.7. Présentation biologique du surdosage aux anti-vitamines K en dehors de l'hémostase**

**3.8. Facteurs favorisants**

- 3.8.1. Erreur de prise
- 3.8.2. Prises médicamenteuses associées
- 3.8.3. Episode infectieux et fièvre

**3.9. Devenir des patients**

- 3.9.1. Mortalité
- 3.9.2. Prise en charge thérapeutique
- 3.9.3. Durée d'hospitalisation

**-IV- DISCUSSION**

**ANNEXE**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

# PREMIERE PARTIE

**-I-**

**INTRODUCTION**

Depuis les années 1940, les traitements anticoagulants par voie orale ont une large utilisation. A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle la nécessité d'obtenir une anticoagulation du sang au long cours repose sur la prise d'anti-vitamine K (AVK). Les indications sont nombreuses en pathologie cardiovasculaire, veineuse ou artérielle et font intervenir l'ensemble du corps médical : médecins généralistes, spécialistes et chirurgiens.

Le but du traitement anticoagulant est de traiter et de prévenir la survenue d'épisodes thromboemboliques, tout en évitant au maximum l'apparition de complications hémorragiques. La mise en place de méthode biologique standardisée par l'INR (International Normalized Ratio) permet d'adapter le niveau d'anticoagulation dans une zone thérapeutique comprise entre 2,5 et 4,5.

La très large utilisation des anti-vitamines K oraux fait de ces médicaments la première cause d'hospitalisation pour un effet iatrogène. Etant donné que 1% de la population française nécessite la prise d'un traitement anticoagulant, l'A.F.S.S.P.S. (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) s'est notamment donné comme objectif de promouvoir le bon usage des médicaments anticoagulants et d'augmenter la sécurité de leur utilisation.

De nouvelles approches telle que le développement de cliniques d'anticoagulants, l'autocontrôle par le patient où le développement de nouvelles molécules actives sont en cours d'évaluation.

Dans un premier temps, ce travail présente une revue de la littérature sur les AVK et leurs effets secondaires hémorragiques. Dans un second temps nous avons colligé les cas de surdosage en AVK chez les patients admis aux urgences médicales et chirurgicales du CHU de Limoges au cours de l'année 2001. Ce travail rétrospectif a été effectué à partir des données du laboratoire d'hémostase du CHU de Limoges.

**-II-**

**PHYSIOLOGIE DE LA**  
**COAGULATION ET DES ANTI-**  
**VITAMINES K**

## 2.1. Historique :

Les traitements anticoagulants sont connus de longue date. En effet Link a le premier rapporté en 1941 (1) un essai clinique avec le dicoumarol. Depuis de nombreux articles sont parus sur l'usage des anticoagulants aussi bien en prophylaxie qu'en curatif pour les thromboses artérielles ou veineuses.

Depuis de nombreuses années, l'utilisation d'anticoagulant au long cours se fait par un traitement oral par anti-vitamine K.

Le rôle de la vitamine K dans le processus de coagulation a été mis en évidence dès les années 1930 par des équipes différentes : Dam H. (2, 3) ainsi que Almquist et Stockstad (4) observent des syndromes hémorragiques chez des poussins soumis à un régime sans graisse. Des extraits végétaux administrées aux animaux pouvaient guérir ce syndrome hémorragique. Dam fait l'hypothèse d'un facteur nutritionnel essentiel qu'il appelle vitamine K (K pour « koagulation » en danois). La structure chimique et la synthèse hépatique de la vitamine K sont rapportées pendant l'année 1939 (5, 6) (Fig. 1).

Parallèlement des syndromes hémorragiques ont été décrits chez du bétail qui ingérait du trèfle (7). Ce syndrome fût rapporté plus tard à un taux bas de "prothrombine" qui en fait correspond aux facteurs vitamine K dépendants. Link en 1940 isole l'agent responsable de cet état d'hypocoagulation : la dihydroxycoumarine (8).

Depuis, plusieurs classes d'anticoagulants ont été décrites telles que les dérivés de la 4 hydroxycoumarine et de la 1,3 indane-dione (9).

Plus de vingt ans après, Hemker *et al* (10) mettent en évidence dans le plasma des patients traités par la coumarine une néo-protéine, inhibiteur compétitif de la coagulation et absente du plasma des sujets normaux appelée PIVKA (Protein Induced by vitamine K Absence or Antagonist). Cette protéine

dénuée de toute activité anticoagulante s'avère très proche de la prothrombine et correspond à un précurseur de celle-ci. La présence de vitamine K permet de conférer l'activité physiologique coagulante à la prothrombine (11). Il a été démontré qu'il existe une PIVKA pour tous les facteurs vitamine K dépendants (12). En fait toutes les protéines de la coagulation circulent dans le sang sous forme de zymogène, pro-protéine inactive.

La vitamine K permet la conversion de résidus d'acide glutamique (Glu) en acides gamma-carboxyglutamiques (Gla) autorisant ainsi la liaison des facteurs vitamine K dépendants aux ions calciques  $Ca^{++}$  (13, 14) sur les phospholipides initiateurs de la coagulation.

Gla est synthétisé par la transformation post-transcriptionnelle de glutamate sous la dépendance d'une enzyme catalytique appelée « vitamine K dépendent gamma-glutamyl carboxylase » (15).

La carboxylation des facteurs de coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X) se déroule dans l'hépatocyte au niveau de réticulum endoplasmique rugueux.

Cette réaction enzymatique utilise l'oxygène ( $O_2$ ), le dioxyde de carbone ( $CO_2$ ), un substrat à carboxyler et la vitamine K sous forme réduite (vitamine  $KH_2$ ). L'hydrogène situé en gamma d'un résidu glutamique (Glu) est substitué par un groupe carboxylique et parallèlement la vitamine  $KH_2$  est transformée en vitamine K 2, 3-époxyde ou vitamine KO (16). La vitamine K époxyde est recyclée en vitamine  $KH_2$  après 2 étapes de réduction au cours des quelles les donneurs d'électrons ne sont pas identifiés (17).

Cette première réduction conduit à la formation de vitamine  $K_1$  (forme naturelle retrouvée dans l'alimentation), et la seconde réduit la vitamine  $K_1$  en vitamine  $KH_2$ . Les antagonistes de la vitamine K inhibe la régénération de la vitamine K réduite. Cependant la première étape de réduction (de la vitamine KO en vitamine  $K_1$ ) apparaît plus sensible aux anti-vitamine K (18) (Fig. 2).

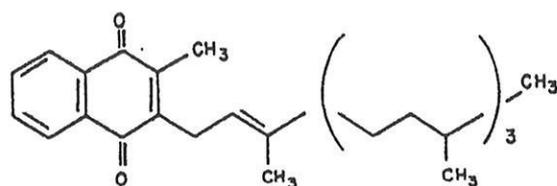
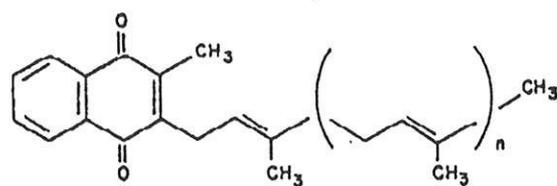
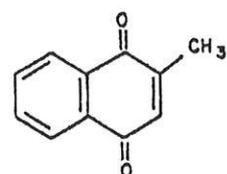
Ainsi la vitamine K est dite recyclable, si bien que les besoins journaliers sont faibles (0,03 à 1,5 g/Kg), (19).

Les traitements antagonistes dits anti-vitamines K agissent en inhibant ce cycle de conversion de la vitamine K par blocage de la gamma carboxylation des protéines de la coagulation vitamine K dépendantes. Ces antagonistes ont également une activité sur les protéines du système inhibiteur de la coagulation (protéine C, protéine S et protéine Z).

En présence d'ions calcium, la gamma carboxylation est responsable d'un changement conformationnel des protéines de la coagulation permettant la liaison de celles-ci aux phospholipides de surface (20).

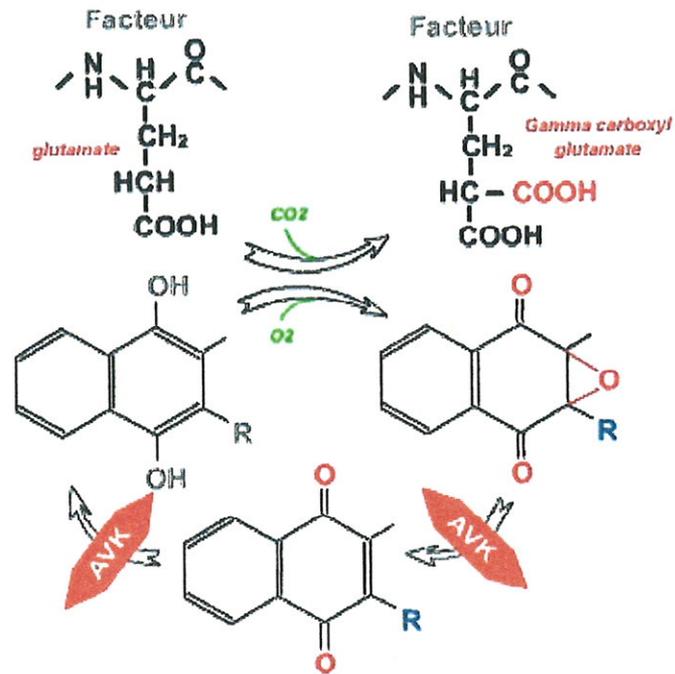
A titre d'exemple, la réduction de nombre de site Gla de 13 à 9 est responsable d'une baisse de l'activité coagulante de 30%.

En cas de diminution du nombre de site inférieur à 6, l'activité coagulante est réduite de 90%.

Vit. K<sub>1</sub> (phylloquinone)Vit. K<sub>2</sub> (menaquinones) n=5

menadione

**Fig. 1 : Formes différentes de la vitamine K**  
(d'après Hemker HC. Et Thijssen HHW.)



**Fig. 2 : Mécanisme d'action des AVK**

## **2.2. Physiologie de la coagulation :**

Pour maintenir l'homéostasie en cas de brèche vasculaire, les mécanismes d'hémostase primaire et de coagulation interviennent pour rétablir l'intégrité du vaisseau sanguin. Ce processus est assuré par la génération de thrombine suite à une cascade de réactions enzymatiques de protéolyse.

Les facteurs de la coagulation présents dans le plasma sous forme inactive (zymogène) acquièrent leur activité enzymatique spécifique au cours du processus de la coagulation (sauf les facteurs V et VIII qui sont des cofacteurs). Ces réactions protéolytiques sont initiées par la fixation des protéines plasmatiques sur les surfaces membranaires phospholipidiques en présence d'ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ). Les réactions de coagulation sont auto catalytiques permettant à l'enzyme générée d'activer le zymogène dont il provient.

In vitro, la coagulation peut être initiée de 2 façons distinctes :

- Par la « voie exogène » ou « extrinsèque » suite à une activation par le facteur tissulaire et de phospholipides (la thromboplastine) qui est explorée par le temps de Quick (TQ). Ce test explore les facteurs VII, X, V, II et le fibrinogène. Les valeurs médianes du TQ sont de 10 à 12 secondes. Le TQ est communément exprimé en pourcentage d'activité par rapport à un plasma normal : le temps de coagulation du malade est converti par rapport à une droite d'étalonnage dite droite de Thivolle. Ce pourcentage d'activité est improprement appelé taux de prothrombine (TP). Les valeurs normales sont comprises entre 70% et 100%. Un TP à 50% correspond à une activité du plasma normal dilué au demi. Cependant le TQ n'est pas

directement proportionnel au TP. Ainsi lors d'une dilution au 1/6 (5 dilutions) le TP passe de 100% à 17%, alors qu'une diminution au 1/10 (5 dilutions supplémentaires) le TP passe de 17% à 10%. C'est pourquoi, la surveillance des traitements AVK ne doit pas être exprimé sous forme de TP, car le risque hémorragique croît de manière exponentielle en dessous de 50%.

- Par la « voie endogène » ou « intrinsèque » suite à une activation par le système contact et les surface phospholipidiques anioniques (céphaline) et qui est explorée par le temps de céphaline activée (TCA). Ce test explore les facteurs XII, XI, IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène. Il est réalisé en deux temps : après une étape de pré-incubation de l'activateur, la thrombine est générée par l'ajout de calcium. Les valeurs normales sont comprises entre 20 et 40 secondes. Les résultats sont communément exprimés sous la forme du rapport : temps malade/temps témoin (valeur normale inférieure à 1,2).

Le classique schéma en Y, bien qu'utile pour l'interprétation des bilans d'hémostase ne correspond pas à la réalité des mécanismes générateurs de thrombine (Fig. 3).

### 2.2.1. Activation du facteur VII

In vivo, la première étape de la coagulation est l'activation du facteur VII en présence de facteur tissulaire (FT) inséré dans la membrane phospholipidique. Le FT est une protéine trans-membranaire non circulante

retrouvé à la surface des plaquettes activées (après « flip-flop ») et dans le sous endothélium.

Le facteur VIIa issu de la protéolyse du facteur VII est peu présent dans la circulation (moins de 1% du facteur VII). Cette protéolyse est induite par des traces de facteurs IXa, Xa, XIIa ou de complexe VIIa/FT. (auto-amplification) (21).

### 2.2.2. Activation des facteurs X et IX

L'activation de ces facteurs est assurée par le complexe FT/VIIa.

Lorsque le FT est en excès, le facteur X est directement activé par le complexe VIIa/FT. Si le facteur tissulaire est en quantité limitante, le complexe active le facteur IX. Le facteur IXa forme un complexe équimolaire avec le facteur VIIIa à la surface phospholipidique (représentée par la phosphatidylsérine des plaquettes activées) et de l'ion calcium (22).

L'activation du facteur X par les facteurs VIII et IX réalise la boucle de Josso.

Le facteur VIIIa joue le rôle de cofacteur fixé à la surface phospholipidique et permet le rapprochement des substrats et donc l'accélération de la réaction enzymatique. Le facteur VIIIa provient d'une protéolyse mineure catalysée par la thrombine et le facteur Xa ce qui implique l'existence d'une activation préalable du facteur X. Le facteur VIIIa est donc au centre d'une nouvelle boucle d'amplification de la coagulation.

### 2.2.3. Activation de la prothrombine (facteur II)

La réaction protéolytique de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) est assurée par le complexe « prothrombinase ». Il s'agit d'un complexe équimolaire constitué du facteur Xa, du facteur Va, de l'ion calcium et des phospholipides anioniques (23). Ce complexe amplifie l'activité protéolytique du facteur Xa sur le facteur II.

Le facteur Va est issue d'une réaction protéolytique du facteur V essentiellement assuré par la thrombine et le facteur Xa réalisant un phénomène d'auto-amplification.

La prothrombine est scindée en 2 parties, un peptide lui même formé du fragment 1 et du fragment 2 liée à la surface catalytique et la thrombine. Cette dernière est libérée dans la circulation pour agir sur le fibrinogène, amplifie sa propre formation, active les plaquettes, ou bien elle est rapidement inhibée par son inhibiteur naturel, l'antithrombine.

La thrombine possède de nombreuses fonctions ne rentrant pas dans le cadre de l'hémostase : inflammation, chimiotactisme, prolifération des cellules fibroblastiques et endothéliales...

### 2.2.4. Fibrinoformation

La thrombine convertit le fibrinogène en fibrine par protéolyse en libérant également les fibrinopeptides A et B. Les monomères de fibrine vont être polymérisés puis stabilisés par le facteur XIIIa (issu de la catalyse du facteur

XIII par la thrombine). Les polymères de fibrine constituent le thrombus hémostatique.

La génération de thrombine est donc consécutive à une cascade de réactions enzymatiques mettant en jeu des facteurs de coagulation.

Cependant, il convient d'insister sur d'autres éléments intervenant dans l'hémostase : les phospholipides membranaires et les cellules du système phagocytaire.

#### 2.2.5. Surfaces cellulaires

Les membranes cellulaires sont constituées d'une bicouche lipidique asymétrique où les phospholipides comme la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylinositol sont maintenus dans la partie interne (intracellulaire) par une translocase. L'action de cet enzyme est sous la dépendance du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire : toute augmentation du taux calcique inhibe l'action de l'enzyme et s'accompagne d'une perte de l'asymétrie membranaire (expression extra membranaire notamment de la phosphatidylsérine et du phosphatidylinositol, phospholipides incontournables de la coagulation lors du phénomène « flip-flop »).

### 2.2.6. Cellules phagocytaires

Ces cellules sont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes qui vont adhérer aux cellules endothéliales après activation. Leur rôle dans la coagulation est secondaire à la libération d'enzymes protéolytiques et d'agents oxydants responsables d'altérations des protéines de la coagulation et des lésions endothéliales. La principale enzyme catalytique, l'élastase, inactive les facteurs IX, VIII, VII, la thrombine et le fibrinogène mais possède le potentiel d'activer le facteur XIII en XIIIa et le facteur V en Va et d'inactiver des inhibiteurs de la coagulation.

De plus les surfaces des monocytes activés servent de support aux facteurs X et V qui constituent en présence de calcium le complexe prothrombinase (cf. supra).

L'endotoxine accroît le potentiel pro coagulant des monocytes en augmentant l'expression du facteur tissulaire et l'activité prothrombinase membranaire.

D'autres agents de maladies infectieuses ou inflammatoires tels que TNF (Tumor Necrosis Factor), CRP (C Reactive Protein), les complexes immuns, ou certains virus... peuvent interagir avec le système phagocytaire et induire un déséquilibre de la coagulation en particulier chez les patients sous anticoagulants oraux.

### 2.2.7. Moyens de régulation de la coagulation

La coagulation est donc un phénomène auto amplifié (de  $10^6$  à  $10^9$ ) mais dont l'action est strictement localisée au niveau de la brèche vasculaire pour éviter tout phénomène de thrombose extensive.

Ce contrôle de génération de thrombine est assuré par les conditions rhéologiques (flux sanguin) et par un système inhibiteur comprenant :

- L'antithrombine III : inhibiteur sélectif de la thrombine et du cofacteur de l'héparine.
- Le système protéine C / protéine S / thrombomoduline entraînant la protéolyse des facteurs Va et VIIIa et leur inactivation.
- Le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) qui inhibe l'activation du complexe VIIa/FT.

D'autres systèmes inhibiteurs existent ( $\alpha_2$  macroglobuline, second cofacteur de l'héparine, inhibiteur de  $C'_1$  estérase,  $\alpha_1$ -antitrypsine) mais leur rôle physiologique est moindre.

L'activité fibrinolytique secondaire à la production de plasmine et d'urokinase par les leucocytes varie lors des phénomènes inflammatoires et infectieux entraînant à nouveau un déséquilibre de la coagulation.



**-III-**

**DONNEES PHARMACOLOGIQUES**

### 3.1. Généralités :

Les anticoagulants oraux sont des dérivés de la coumarine (dicoumarol) ou de l'indane-dione.

Les dérivés coumariniques disponibles en France sont la warfarine (Coumadine<sup>®</sup>) (Fig. 4), l'acénocoumarol (Sintron<sup>®</sup> et Mini-sintron<sup>®</sup>) (Fig. 5) et le tiocloumarol (Apegmone<sup>®</sup>).

Les dérivés de l'indane-dione sont la phénindione (Pindione<sup>®</sup>) (Fig. 6) et la fluindione (Préviscan<sup>®</sup>).

L'antagoniste de la vitamine K le plus étudié est la warfarine (principal AVK utilisé aux USA) puis l'acénocoumarol. En revanche peu de données sont disponibles sur la fluindione, AVK le plus prescrit en France.

Les AVK sont des substances de faibles poids moléculaires. Leur biodisponibilité est importante du fait d'une résorption après administration orale quasi complète. Le pic sérique est obtenu entre le 2<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> heure (24). Le tableau n°1 récapitule les caractéristiques des principaux AVK utilisés en France.

La liaison aux protéines plasmatiques est très forte (97% à 99%) rendant la forme libre dans le plasma très largement minoritaire. La fraction liée, dénuée de toute activité pharmacologique, se lie à des récepteurs tissulaires et représente un réservoir inerte. La fraction libre va s'accumuler dans le foie puis être métabolisée (Fig. 7).

Le passage trans-membranaire de la fraction libre se fait selon un mode de transport passif dépendant de la concentration plasmatique et déterminant le volume de distribution (Vd) du médicament.

Le métabolisme hépatique se fait dans le réticulum endoplasmique par des mono oxydases et des conjugases. Ce métabolisme oxydatif se situe au niveau du cytochrome P450.

L'excrétion des métabolites se fait par voie rénale et biliaire avec la possibilité d'une réabsorption digestive (cycle entéro-hépatique).

L'élimination est dépendante en outre de la concentration plasmatique de la fraction libre et de l'élimination hépatique intrinsèque définissant ainsi la clairance totale selon la formule suivante (25) :

$$\text{Cl} = f_1 \times \text{Cl}_{hi}$$

$\text{Cl}_{hi}$  : clairance hépatique intrinsèque

$f_1$  : fraction libre

Les antagonistes de la vitamine K existent sous formes d'un mélange racémique de deux isomères R et S. Ces deux isomères se distinguent par l'asymétrie du carbone C9 (Fig. 8).

L'isomère S est le plus actif sur le plan pharmacologique (activité anticoagulante 2 à 5 fois supérieure) et présente une affinité plus grande que l'isomère R pour l'albumine. La demi-vie du mélange racémique est de 40 heures (32 heures pour l'isomère S et de 46 heures pour l'isomère R) (26).

Ainsi la warfarine correspond véritablement sur le plan pharmacologique à un mélange de deux anticoagulants.

De même l'acénocoumarol est un mélange racémique mais dont la demi-vie est courte (environ 10heures). Les différences pharmacologiques entre les deux isomères sont importantes puisque la S-acénocoumarol est éliminé dix fois

plus vite que l'isomère R (probablement du fait d'une faible affinité à l'albumine). La demi-vie du mélange correspond en fait à celle de la R-acénocoumarol (27).

La différence de demi-vie des anticoagulants entraîne un impact clinique réel : en effet l'utilisation d'un médicament à demi-vie courte (acénocoumarol) expose à des fluctuations des taux plasmatiques des facteurs de coagulation à courte demi-vie tel que le facteur VII (Fig. 9).

Ces variations, même avec un taux stable du facteur II (prothrombine) peuvent exposer les patients à un risque hémorragique ou thrombotique.

Si l'on se réfère à l'importance du facteur VII dans la thrombinoformation, on peut imaginer que des variations du taux plasmatique du facteur VII influencent considérablement l'équilibre de coagulation.

Toute fois, l'effet antithrombotique de la warfarine est la conséquence de la réduction des taux plasmatiques de tous les facteurs de coagulation vitamine K dépendants : II, VII, IX et X. Cet effet antithrombotique est obtenu après 6 jours de traitement. Cependant un effet anticoagulant est décelable après seulement 2 jours (28). Ainsi à la phase d'induction d'un traitement anticoagulant, la warfarine induit une réduction de certains facteurs de coagulation et un allongement du temps de QUICK (ou Taux de prothrombine) mais dont le rôle antithrombotique semble moindre. En effet, des données récentes permettent de considérer que la réduction du facteur II joue un rôle primordial dans l'effet antithrombotique de la warfarine (29). De plus Patel a démontré qu'un caillot formé à partir d'un plasma déficient en facteur II génère significativement moins de fibrinopeptide A qu'un caillot issu d'un plasma normal (30) (le fibrinopeptide A est un peptide issu de l'activation du fibrinogène en fibrine traduisant une activation de la coagulation).

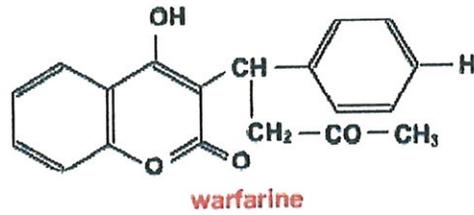
La principale conséquence clinique est la nécessité de poursuivre une héparinothérapie pendant plusieurs jours après l'introduction d'un AVK : c'est le relais héparine-AVK.

De plus, l'utilisation d'une forte dose initiale ne réduit pas d'avantage le taux de facteur II (prothrombine), mais au contraire réduit plus rapidement le taux de protéine C (anticoagulant physiologique) exposant le patient à un hypothétique risque thrombotique (nécrose cutanée) chez les sujets déficitaires en protéine C.

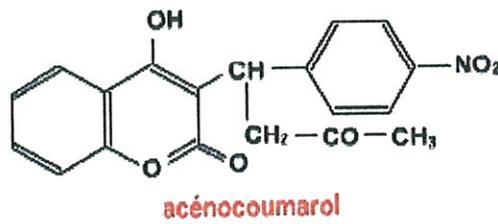
En revanche l'utilisation de médicament à demi-vie longue (au moins supérieur à 24 heures) tel que la warfarine permet d'obtenir un niveau de coagulation plus stable.

Cependant, en cas de surdosage ou de complications hémorragiques, le seul fait d'interrompre le traitement est insuffisant et le recours à des antidotes est souvent nécessaires. Les pratiques de prescription actuelles en France vont vers la très large utilisation de la fludione (Previscan<sup>®</sup>) et de la warfarine (coumadine<sup>®</sup>) dans le traitement anticoagulant au long cours.

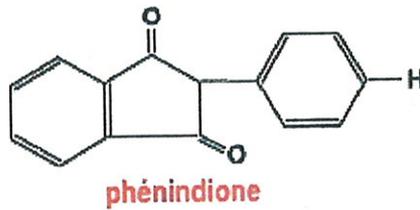
La relation effet-dose des médicaments anticoagulants oraux est d'autant plus variable qu'il existe de nombreuses interactions individuelles, génétiques ou environnementales. Ces interactions jouent un rôle capital dans le suivi quotidien des patients pour maintenir l'anticoagulation dans la zone thérapeutique et contribuent à la nécessité du suivi biologique.



**Fig. 4 : Warfarine (Coumadine<sup>®</sup>)**

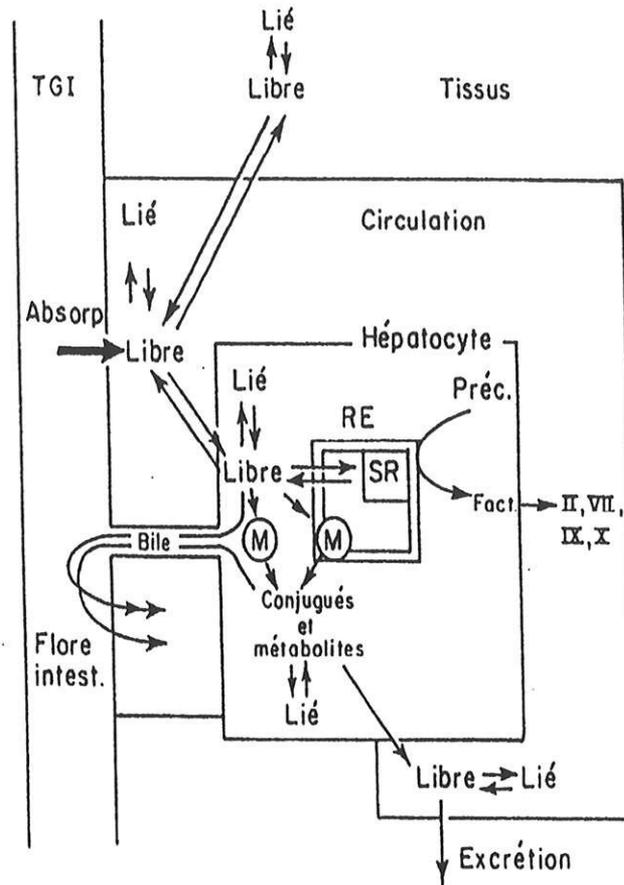


**Fig. 5 : Acénocoumarol (Sintron<sup>®</sup>)**



**Fig. 6 : Phénindione (Pindione<sup>®</sup>)**

(site <http://www-santé.uif-grenoble.fr>)



**Fig. 7 : Résorption des anticoagulants oraux. TGI = tractus gastro-intestinal – Préc = précurseur – RE = réticulum endo-plasmique – M = membrane – SR = site réactif**

(selon Hemker HC. Et Thijssen HHW.)



DCI	NON COMMERCIAL	DEMI-VIE	DOSE PAR COMPRIME (mg)	POSOLOGIE MOYENNE POUR UN ADULTE (mg/j)	TEMPS DE RETOUR A LA NORMALE DE LA COAGULATION APRES ARRET DU TRAITEMENT (j)
<u>T1/2 courte</u>					
acénocoumarol	Sintrom®	8 h	4	4 - 8	2 - 3
	Minisintrom®		1		
Phénindione*†	Pindione®	5 à 10 h	50	25 - 100	2 - 4
<u>T 1/2 longue</u>					
Tiocloमारol	Apegmone®	24 h	4	4 - 8	2 - 4
Fluindione*	Préviscan®	31 h	20	20 - 40	3 - 4
Warfarine	Coumadine®	35 à 45 h	2 ou 10	4 - 10	4

DCI : dénomination commune international

\* : dérivé de l'indanedione.

† : arrêt de commercialisation

**Tableau n° 1 : Principales caractéristiques des AVK disponibles en France**

### **3.2. Facteurs de variabilité du traitement par anti-vitamines K :**

Les facteurs de variabilité de la réponse aux anticoagulants oraux interviennent soit en terme de résistance à la thérapeutique médicamenteuse soit en terme d'une sensibilité accrue. Ainsi 20 à 25% des patients traités par AVK sont mal contrôlés pour des raisons diverses.

#### **3.2.1. Facteurs généraux**

##### **3.2.1.1. Origine ethnique**

L'origine ethnique peut influencer la sensibilité à un traitement anticoagulant. En effet les sujets africains et asiatiques sont plus sensibles au traitement par AVK.

##### **3.2.1.2. Age**

L'âge des patients est à prendre en compte dans la posologie du traitement. Les sujets âgés sont plus sensibles au traitement et nécessitent en général des posologies réduites par rapport à l'adulte moyen pour obtenir la même anticoagulation. Au contraire, les enfants de moins de trois ans et surtout

avant l'âge d'un an nécessitent de fortes doses (ramenées au Kg de poids) par rapport à l'adulte (2 à 4 fois supérieures).

### 3.2.1.3. Régime alimentaire

En général la vitamine K est à l'état d'équilibre dans l'organisme c'est à dire que les pertes sont largement compensée par l'alimentation. Les stocks de vitamine K sont relativement réduits et un apport quotidien de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$  est indispensable. Une alimentation variée apportant de 300 à 500  $\mu\text{g}/\text{jour}$  couvre amplement les besoins.

Un régime trop riche en vitamine K peut être un facteur de résistance aux AVK. La vitamine K de l'alimentation est essentiellement trouvée dans les végétaux sous la forme de phylloquinone (vitamine K1). Quelques études ont rapporté l'effet de l'absorption de grandes quantités de légumes sur la variabilité de l'effet des anticoagulants (31).

Marongiu *et al* (32) ont démontré qu'ils obtenaient un pourcentage d'INR en zone thérapeutique plus élevé chez des patients dont le régime alimentaire contient une quantité fixe de vitamine K. Ce résultat suggère la possibilité de prescrire un tel régime chez les patients dont l'équilibre est difficile à obtenir et la nécessité de réaliser une enquête alimentaire dans ce contexte.

Les aliments les plus riches en vitamine K sont les abats, les avocats, les brocolis, les carottes, les choux (choux fleurs, choux de Bruxelles), les épinards, le fenouil, la laitue, les tomates...

Plus récemment, une équipe italienne de Parme (33) a observée des variations significatives de l'INR en fonction de la saison avec des taux plus bas

au printemps et en été par rapport à l'automne et l'hiver. Cette résistance relative au traitement a été rattachée à la consommation accrue de légumes frais.

#### 3.2.1.4. Observance thérapeutique

Une mauvaise prise du traitement doit toujours être envisagé en cas de résistance clinique (persistance ou récurrence d'un épisode thrombotique) ou biologique (INR en dessous de la cible malgré de fortes posologies telles que double des doses habituelles).

La prescription d'un traitement AVK nécessite l'éducation du patient et la nécessité de s'assurer de la bonne compréhension du malade. Une étude de qualité de vie (34) suggère que la prise d'AVK ne modifie pas significativement les habitudes de vie des patients. En revanche un grand nombre de patients ne sont pas suffisamment informés des risques potentiels liés à la prise d'un anticoagulant et en particulier des risques hémorragiques.

### 3.2.2. Troubles de la résorption

#### 3.2.2.1. Maladies gastro-intestinales

Certaines pathologies du tube digestif peuvent être responsable de mal absorption de la vitamine K.

L'utilisation de cholestyramine diminue l'absorption de la coumarine, mais également les laxatifs comme ceux utilisant la paraffine liquide diminuent l'action des AVK.

#### 3.2.2.2. Flore intestinale

Les bactéries intestinales synthétisent la vitamine K sous forme ménaquinone. Cependant le rôle de la ménaquinone chez l'homme n'a pas été prouvé. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre, surtout en cas de dénutrition est responsable d'un effet hypoprothrombique régressif après apport de vitamine K exogène.

#### 3.2.2.3. Cholestase

La vitamine K est une vitamine liposoluble (comme les vitamines A, D et E). L'existence d'une cholestase d'origine hépatique ou post hépatique

s'accompagne d'une diminution de l'absorption de ces vitamines créant un déficit en vitamine K et donc d'une sensibilité accrue aux AVK. Le polymorphisme génétique de l'apolipoprotéine E (apo E) pourrait ainsi influencer le taux plasmatique de la vitamine K (phylloquinone) et induire une sensibilité modifiée aux AVK.

### 3.2.3. Fonction hépatique

Les facteurs de la coagulation sont synthétisés au niveau hépatique sous forme de précurseurs puis subissent une carboxylation. L'insuffisance hépatocellulaire réduit ces 2 fonctions rendant le malade hypocoagulable.

L'existence d'un hypermétabolisme tel que l'hyperthyroïdie, la fièvre ou la grossesse augmentent non seulement la synthèse mais aussi l'élimination des facteurs de coagulation. Le métabolisme des AVK est alors accéléré ce qui peut engendrer des difficultés d'équilibre notamment à l'initiation du traitement.

### 3.2.4. Influences génétiques

#### 3.2.4.1. Cytochrome P450

Le métabolisme oxydatif de S-warfarine est essentiellement assuré par le cytochrome P450 CYP2C9 (35) alors que la R-warfarine est catalysée par CYP1A2 et CYP3A4. Il existe un polymorphisme de CYP2C9 : à côté de

l'allèle sauvage CYP2C9-1 des variants CYP2C9-2 et CYP2C9-3 ont été décrits (36). Les allèles variants entraînent une hydroxylation imparfaite de la S-warfarine et donc une sensibilité accrue au traitement avec un potentiel hémorragique majoré. Aithal *et al* (37) ont montré une forte corrélation entre ce polymorphisme et la sensibilité individuelle à la warfarine. L'existence d'un allèle variant CYP2C9 à l'état hétérozygote ou à l'état homozygote s'accompagne d'une augmentation du risque hémorragique pour des posologies plus faibles qu'habituellement. La connaissance du génotype CYP2C9 peut apparaître comme un moyen de réduire la survenue des saignements à l'induction du traitement par AVK.

En ce qui concerne l'acénocoumarol, le cytochrome P450 CYP2C9 est également la principale enzyme catalytique (38).

En effet, cet enzyme catalyse l'hydroxylation de S-acénocoumarol et la 7-hydroxylation de R-acénocoumarol.

Cependant d'autres enzymes jouent un rôle important dans la réaction d'hydroxylation de l'isomère R. Ce sont les cytochromes CYP2C19 (20 à 50%) et CYP1A2 (10 à 20%).

Or l'isomère R est le composé actif principal sur qui repose l'effet pharmacologique de l'acénocoumarol (le composé S étant très rapidement éliminé). Il en découle la possibilité d'interaction médicamenteuse non seulement avec le CYP2C9 mais aussi avec le CYP2C19 et le CYP1A2 (oméprazole).

### 3.2.4.2. Affinité des récepteurs

D'autres résistances héréditaires à la warfarine ont été décrites chez des patients nécessitant des doses plus de 20 fois supérieures à la posologie habituelle. Ce désordre est attribué à une diminution d'affinité du récepteur à la warfarine, alors que le taux plasmatique de l'anticoagulant est élevé (39).

### 3.2.4.3. Facteurs de coagulation vitamine K dépendant

Des mutations portant sur le propeptide du facteur IX sont responsables de syndromes hémorragiques bien que le taux de prothrombine (TP) soit peu abaissé (40). Ces anomalies sont responsables d'un effondrement du taux de facteurs IX lors d'un traitement coumarinique alors que le taux des autres facteurs vitamine K dépendant (II, VII et X) est diminué dans des proportions attendues (environ 30%).

### 3.2.5. Interactions médicamenteuses

Nous ne reviendrons pas sur les troubles de la synthèse de la vitamine K par la flore bactérienne intestinale secondaires à la prise d'antibiotiques ni sur les malabsorptions des AVK induites par certains médicaments (cholestyramine, laxatifs...).

Les interactions médicamenteuses représentent une préoccupation permanente de tout médecin prescripteur d'autant plus avec les AVK où le médecin doit prendre en compte le risque thrombotique et le risque hémorragique avec une marge de manœuvre parfois étroite.

Ce phénomène d'interaction médicamenteuse est extrêmement fréquent notamment chez les personnes âgées souvent poly médicamenteées. Le risque est représenté par l'introduction ou l'arrêt d'un médicament qui va modifier la pharmacodynamie et ou la pharmacocinétique de l'AVK. C'est pourquoi il faut lutter contre l'automédication et faire pratiquer un contrôle biologique (INR) dans les jours qui suivent une modification d'ordonnance.

#### 3.2.5.1. Interactions au niveau de la liaison albumine

Ces interactions modifient la fraction libre de l'anticoagulant et donc augmentent son activité pharmacologique. Cependant cette forme libre a une clairance augmentée ce qui tend à un nouvel équilibre où la fraction libre se stabilise mais avec une concentration plasmatique totale plus basse. Le risque est donc transitoire (de l'ordre de 4 à 5 demi-vies du médicament). Ces variations se feront le plus ressentir sur les facteurs dont la demi-vie est courte (VII, IX et protéine C).

### 3.2.5.2. Interactions stéreo-sélectives

Celles-ci affectent le métabolisme oxydatif des isomères du médicament. Pour la warfarine, nous avons déjà vu que l'inhibition de l'isomère S a une implication clinique importante.

Dès 1974, Levis *et al* (41) prouvent que l'interaction phénylbutazone-warfarine n'est pas simplement dépendante de la compétition avec l'albumine. La phénylbutazone (42), la sulfinpyrazone (43), le métronidazole (44) et l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (45) diminuent la clairance de l'isomère S de la warfarine et potentialisent l'effet anticoagulant.

A l'inverse la clairance de l'isomère R est inhibée par la cimétidine ou l'oméprazole (avec des conséquences cliniques plus modérées).

L'amiodarone est selon l'étude faite à la clinique des anticoagulants de Padoue (Italie) la principale prescription responsable d'interaction médicamenteuse. L'amiodarone inhibe le métabolisme des deux isomères de la warfarine (46). L'amplitude de cette interaction est hautement liée à la prolongation du traitement par amiodarone (47).

### 3.2.5.3. Interactions avec l'hémostase primaire

L'utilisation de médicaments inhibant les fonctions plaquettaires (aspirine, anti-inflammatoire non stéroïdiens, les dérivés de la pénicilline à forte dose...) augmentent le risque de complications hémorragiques.

### 3.2.5.3.1. Aspirine

Cette interaction est d'autant plus importante que la durée d'action de l'aspirine est longue (7 jours) du fait du caractère irréversible de l'inhibition plaquettaire. Son utilisation à faible dose (de 80 à 160 mg) associée à la warfarine a été rapportée chez des patients présentant un infarctus du myocarde au cours de l'étude CARS (48). Le taux d'évènement hémorragiques majeurs est plus important avec l'association des deux médicaments (1,4% par an) par rapport à l'aspirine seul (0,7% par an).

Dans d'autres études (49), (50) intéressant des patients recevant une anticoagulation au long cours pour une prothèse valvulaire cardiaque, il a été mis en évidence une augmentation des risques hémorragiques mais sans augmentation des accidents mettant en jeu le pronostic vital.

De plus l'utilisation d'aspirine à forte dose (supérieure à 1,5 g/jour) augmente l'effet anticoagulant de la warfarine par une activité « warfarine-like » différente de l'effet sur l'hémostase primaire (51).

### 3.2.5.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont également des inhibiteurs de la fonction plaquettaire mais de manière réversible par inhibition de la cycloxygénase. Leur potentiel hémorragique est majoré par leur effet délétère sur la muqueuse gastrique responsable de saignement gastro-intestinal.

#### 3.2.5.4. Alcool

L'alcoolisme chronique s'accompagne le plus souvent d'une hépatopathie chronique et donc d'une majoration du risque hémorragique des AVK par défaut de synthèse des facteurs de la coagulation. Cependant l'alcool est un inducteur enzymatique (selon un mécanisme identique à celui des barbituriques et de la carbamazépine) ce qui serait responsable d'une résistance au traitement par accélération du métabolisme des AVK. Quand à l'intoxication aiguë, elle expose à une accentuation de l'effet anticoagulant.

**-IV-**

**INDICATIONS CLINIQUES DES**  
**ANTI-VITAMINES K**

Les anticoagulants oraux sont utilisés en pratique clinique pour la prévention des maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles.

#### **4.1. Prothèses valvulaires :**

L'intérêt d'une anticoagulation chez les porteurs de prothèses mécaniques est approuvé depuis plus de quinze ans lorsqu'une étude a montré une diminution d'incidence des complications thromboemboliques par rapport au traitement antiplaquettaire (52) malgré l'augmentation du risque d'hémorragies graves.

Dans plusieurs études, des patients ont été inclus avec une intensité d'anticoagulation plus faible (INR entre 2 et 2,25 versus 2,5 et 4,0) (53) ou d'intensité élevée (INR de 7,4 à 10,8) (54). Dans ces études le risque hémorragique est étroitement lié au degré de l'anticoagulation.

Une étude rétrospective hollandaise rapporte un taux d'événement embolique élevé quand l'INR est inférieur à 2,5 alors que le risque de saignement augmente quand l'INR est supérieur à 5,0 (55).

Selon la société européenne de cardiologie l'intensité de l'anticoagulation dépend du type de prothèse et de leur position : les valves de première génération (avant les années 80) nécessitent un INR entre 3,0 et 4,5 ; les valves de deuxième génération un INR entre 3,0 et 3,5 si la valve est en position mitrale contre 2,5 à 3,0 en position aortique (56).

En revanche l'Américain College of Chest Physicians (ACCP) (57) conseille un INR entre 2,5 et 3,5 pour les valves mécaniques et entre 2,0 et 3,0 en ce qui concerne les bio prothèses (pour une période de 3 mois) et les prothèses mécaniques type St Jude en position aortique.

Cependant, en cas d'épisode embolique l'ACCP suggère d'intensifier le traitement pour obtenir un INR entre 3,0 et 4,5. De plus il peut être adjoint au traitement anticoagulant oral un traitement anti-agrégant (100 mg d'aspirine ou 400 mg de dipyridamole).

#### **4.2. Fibrillation auriculaire :**

Les recommandations actuelles se basent sur les résultats de cinq études : AFASAK (58), BAATAF (59), SPAFI (60), CAFA (61) et SPINAF (62).

Le traitement anticoagulant s'avère indispensable en cas de fibrillation auriculaire d'origine valvulaire. Tous ces essais concordent pour dire que le traitement anticoagulant (avec un INR entre 2,0 et 3,0) offre une réduction du risque d'accidents ischémiques cérébraux. Cependant l'essai SPAF II (63) a montré que le traitement anticoagulant oral s'accompagne d'un risque d'hémorragies intracrâniennes accru en particulier après l'âge de 75 ans.

En revanche l'étude SPAF III (64) incite à ne pas préconiser une cible d'INR entre 1,2 et 1,5 (malgré l'association à l'aspirine) car le risque embolique ne semble pas contrôlé.

En cas de thyrotoxicose associé à une fibrillation auriculaire supérieure à 48 heures, une anticoagulation orale (INR entre 2,0 et 3,0) est nécessaire et doit être prolongée 4 semaines après le retour en rythme sinusal (65).

### **4.3. Infarctus du myocarde :**

L'utilisation d'anticoagulants oraux dans l'infarctus du myocarde a soulevé des controverses. Une méta analyse récente (66) classant les études en fonction de l'intensité d'anticoagulation et de l'association ou non à l'aspirine (2415 patients) a montré que l'utilisation d'une anticoagulation d'intensité modérée à élevée (INR de 2,0 à 4,8) s'accompagne d'une meilleure prévention de l'accident ischémique (cérébral ou cardiaque) au prix d'un risque hémorragique (d'autant plus élevé que l'intensité d'anticoagulation est forte).

L'utilisation de l'aspirine associée à la warfarine à dose modérée (INR entre 2,0 et 2,5) apporte un bénéfice aux patients par rapport à l'aspirine seule (80 mg/jour) malgré une augmentation des saignements mineurs (multipliés par 3) avec un suivi de plus de 2 ans (67). En revanche cette étude ne met pas en évidence de différence significative entre le traitement combiné et le traitement par AVK seul (INR entre 3,0 et 4,0). Plus récemment l'étude APRICOT-2 confirme l'intérêt du traitement combiné dans l'infarctus du myocarde après la réalisation d'une fibrinolyse (68).

Ainsi, après un infarctus du myocarde avec risque élevé d'accidents emboliques, il convient de mettre en place en relais du traitement par héparine une anticoagulation pour une durée de 3 mois (en l'absence de fibrillation auriculaire associée) en ayant comme objectif un INR entre 2,0 et 3,0. Par contre l'INR doit être maintenu entre 3,0 et 4,5 pour prévenir une récurrence d'un infarctus du myocarde.

#### **4.4. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse :**

L'utilisation d'anticoagulants oraux dans la prévention des accidents thrombotiques veineux après chirurgie est efficace avec un INR compris entre 1,5 et 4,0 selon les études considérées (69) (70).

Cependant, les recommandations actuelles font choisir en première intention les héparines de bas poids moléculaires.

Enfin, de faibles doses d'AVK (warfarine à 1 mg/jour pendant 6 semaines) (71) ont été utilisées en prévention thrombotique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pendant la période de chimiothérapie. La réduction du risque relatif d'évènement thrombotique est alors de 85% sans augmentation de l'incidence des épisodes de saignement majeur.

#### **4.5. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse :**

Il est actuellement bien établi qu'un traitement anticoagulant en relais de l'héparine après une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire est nécessaire (72). Le niveau d'anticoagulation retenu est un INR entre 2,0 et 3,0 (73) qui est aussi efficace qu'un INR entre 2,5 et 4,5 et qui présente moins de risque hémorragique.

En revanche la durée optimale de l'anticoagulation est moins bien codifiée. Elle dépend de la localisation de la thrombose (proximale ou distale), de son caractère idiopathique, provoquée ou de l'existence de facteurs de risques associés, de son caractère unique ou récidivante...

Selon les recommandations de Hirsh (74), 3 mois d'anticoagulation sont nécessaires pour une thrombose veineuse proximale, 6 mois pour une embolie pulmonaire et 6 à 12 mois en cas de thrombose cave.

Des essais cliniques randomisés ont comparé des durées d'anticoagulation plus courtes de 4 semaines (75) et de 6 semaines (76) versus un traitement de 3 à 6 mois pour des thromboses veineuses profondes. Ces études suggèrent de poursuivre le traitement anticoagulant au moins 3 mois car le risque de récurrence thrombotique est environ 2 fois plus élevé avec le traitement de courte durée. En revanche le risque d'hémorragies graves (avec un INR entre 2,0 et 3,0) est globalement identique. Kearon *et al* (77) ont montré que la poursuite du traitement par AVK au delà de 3 mois pour les thromboses veineuses profondes idiopathiques réduit le taux de récurrence thrombotique de 27,40% à 1,30% ( $p < 0,001$ ) au prix d'un risque hémorragique accru. Cependant il s'agit d'une population très sélectionnée avec de nombreux patients exclus. De plus l'équipe de Kearon n'a pas pris en considération le résultat du bilan de thrombophilie qui pouvait inciter à poursuivre le traitement anticoagulant au long cours. Cependant la durée optimale du traitement d'une première thrombose veineuse profonde idiopathique n'est pas établie par les auteurs. Plus récemment, Agnelli *et al* (78) ont montré avec un suivi de 3 ans un risque de récurrence cumulé identique (15,70% versus 15,80%) chez des patients traités 3 mois ou 1 an après un premier épisode de thrombose veineuse idiopathique. Il démontre ainsi que les AVK ne protègent que le temps de leur utilisation et n'ont pas d'« effet résiduel » (5% de récurrence par an).

L'anticoagulation est indiquée à vie chez les patients présentant plus d'un épisode de thrombose proximale idiopathique (ou embolie pulmonaire), s'il existe des facteurs de thrombophilie tels que le facteur V Leiden (G1691A) à l'état homozygote, la mutation G20210A du gène de la prothrombine (facteur II), un déficit en antithrombine III, un syndrome des anticorps

antiphospholipides ou enfin si la thrombose survient lors d'une néoplasie incurable (79). Les recommandations sont moins claires en cas de déficit isolé en protéine C ou en protéine S. L'association de plusieurs facteurs de thrombophilie tel que hétérozygotie du facteur V Leiden et un déficit en protéine C / protéine S ou une hyper homocystéinémie associée ou non à la mutation C677T MTHFR (Methylene Tetrahydrofolate Reductase) augmente considérablement le risque thrombotique. En revanche si la thrombose est secondaire à une cause curable, il n'a pas lieu de poursuivre l'anticoagulation au delà de la durée préconisée.

Le syndrome des antiphospholipides représente un cas particulier car il se surajoute un risque thrombotique artériel au risque de thrombose veineuse nécessitant de maintenir l'INR entre 3,0 et 4,5 en associant ou non à l'aspirine (75 mg/jour) au traitement anticoagulant (80). Le risque de récurrence thrombotique est considérable en cas d'arrêt de l'anticoagulation dans cette situation.

#### **4.6. Autres indications thérapeutiques :**

##### **4.6.1. Les accidents ischémiques cérébraux**

Ils ne constituent pas une indication aux AVK en dehors d'un mécanisme emboligène (AC/FA) (81). Le traitement AVK est d'autant plus à risque qu'il existe une hypertension artérielle mal contrôlée ou que les lésions cérébrales sont importantes.

#### 4.6.2. Artériopathie oblitérante chronique

Les AVK réduisent de moitié le nombre d'accidents par infarctus du myocarde chez les patients atteints d'artériopathies des membres inférieurs (82).

#### 4.6.3. Valvulopathies

Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé, l'existence d'une sténose mitrale ou d'une valvulopathie avec arythmie doit faire discuter d'une anticoagulation orale (INR entre 2,0 et 3,0) (83).

Le tableau 2 récapitule l'ensemble des indications des AVK.

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS INR- durée de traitement
<p>Prévention des complications thromboemboliques artérielle et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes selon l'âge : <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 65 ans avec facteurs de risque*</li> <li>65 à 75 ans</li> <li>&gt; 75 ans**</li> </ul> </li> <li>• antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué,</li> <li>• HTA, insuffisance cardiaque, diabète.</li> </ul> <p>En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</p> <p>**après évaluation soigneuse du rapport bénéfice / risque</p>	<p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• valvulopathies mitrales : particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé un échographie transoesophagienne et / ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme.</li> </ul>	<p>Cible 3,7 : INR 3 à 4,5 ; à vie</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• prothèses valvulaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ prothèses mécaniques en position mitrale</li> <li>❖ prothèses mécaniques en position aortique avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1<sup>o</sup> génération sans autre facteur de risque ou de 2<sup>ème</sup> génération</li> <li>❖ prothèses mécaniques en position tricuspide</li> <li>❖ prothèses biologiques.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Cible 3,2 : INR 3 à 4,5 ; à vie Cible 3,7 : INR 3 à 4,5 ; à vie Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; à vie Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; 3 mois</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarctus du myocarde : <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</li> <li>❖ prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; à vie</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leur récurrences, en relais de l'héparine.</li> <li>• Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</li> </ul>	<p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; 3-6 mois*</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche.</li> </ul>	<p>Cible 2,5 : INR 2 à 3 ; durée en fonction du risque thromboembolique</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention des thromboses sur cathéter (à faible doses).</li> </ul>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

**Tableau n° 2 : Indications / Recommandations**

-V-

**CONTRE INDICATIONS DES**  
**ANTI-VITAMINES K**

Les contre-indications au traitement par anti-vitamine K sont liées au non respect des 3 éléments de bonnes pratiques thérapeutiques :

- Le laboratoire d'analyse réalise le contrôle des temps de Quick exprimés en INR selon des critères de qualité précis (GBEA = guide des bonnes exécutions des analyses de laboratoire).
- Le médecin doit savoir interpréter le contrôle biologique et intervenir en fonction de critères, mais aussi doit connaître les interactions et les conduites à tenir en cas de survenue de complications hémorragiques.
- Le patient doit être coopératif et être éduqué sur les objectifs du traitement et les risques que celui-ci entraîne.

Il en découle des situations cliniques où l'indication du traitement anticoagulant oral dépend du rapport bénéfice/risque évalué sur les cas.

### **5.1. Grossesse :**

Les anticoagulants oraux sont contre indiqués pendant le premier trimestre et le dernier trimestre. Les AVK traversent la barrière placentaire et provoquent de graves conséquences sur le développement fœtal au cours des premières semaines de gestation.

### 5.1.1. Effet tératogène

Un risque de chondrodysplasie ponctuée (atteignant les yeux, le nez ou le squelette) et de retard mental sont observés avec fréquence maximale entre la 6<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse (qui représente la période d'embryogénèse) (84).

Ce risque, loin d'être négligeable était estimé entre 14,60% et 46,30% des grossesses sous dicoumarol (85). Actuellement les dernières études minimisent ce risque qui serait inférieur à 5% (86).

### 5.1.2. Lésions osseuses

Les lésions sont secondaires à la réduction de l'activité ostéoclasique. En l'effet l'ostéocalcine, qui intervient dans le métabolisme calcique osseux, est une protéine vitamine K dépendante faisant intervenir une réaction enzymatique de carboxylation.

### 5.1.3. Hémorragies fœtales

Le risque d'hémorragies du fœtus secondaires aux effets de l'anticoagulation est maximal pendant le dernier trimestre de grossesse et notamment lors de la délivrance : risques de traumatismes responsables de lésions neurologiques graves ou de mort in utero tardive (85).

Les patientes en âge de procréer doivent être informées des risques et un test de grossesse doit être pratiqué avant l'initiation du traitement (et en cas de retard de règles). Une contraception efficace doit être mis en place (la contraception orale peut être utilisée sans difficulté).

En cas de grossesse débutante, le traitement oral doit être relayée par l'héparine sous cutanée. Il est possible de réintroduire un traitement AVK à partir de la fin du premier trimestre et jusqu'à la 36<sup>e</sup> semaine.

La mise en place d'une héparinothérapie au long cours pose non seulement le problème des thrombopénies induites par l'héparine nécessitant une surveillance étroite de la numération plaquettaire mais aussi expose au risque d'ostéoporose.

## **5.2. Existence d'une diathèse hémorragique :**

L'existence d'un saignement majeur dans le mois précédent contre-indique l'utilisation d'anticoagulant oral. Les saignements majeurs sont les hémorragies intracrâniennes, oculaires, articulaires ou rétropéritonéales ; mais aussi tous les saignements nécessitant une procédure invasive, une chirurgie, entraînant une déglobulisation de 2 g/dl d'hémoglobine ou la nécessité d'un support transfusionnel de 2 culots érythrocytaires.

### **5.3. Situations cliniques à très haut risque hémorragique :**

#### **5.3.1. Hypertension artérielle (HTA)**

L'HTA sévère non contrôlée par un traitement médicamenteux expose au risque de saignement notamment intracrânien.

#### **5.3.2. Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale sévère diminue le catabolisme des AVK et augmente le risque de saignement.

#### **5.3.3. Hépatopathies sévères**

L'insuffisance hépatocellulaire ou l'ictère cholestatique augmentent le risque hémorragique. Dans le premier cas ce risque est à la fois lié aux modifications du métabolisme hépatique et à la diminution de synthèse des facteurs de coagulation.

#### 5.3.4. Maladies gastro-intestinales

L'existence d'un ulcère gastro-duodéal hémorragique ou d'une maladie inflammatoire en poussée (rectocolite ulcéro-hémorragique) sont des contre-indications reconnues à la mise en route d'un traitement anticoagulant oral.

#### 5.3.5. Maladies cérébrales

Un accident vasculaire cérébral d'origine non embolique, une chirurgie cérébrale récente, l'existence de malformations vasculaires intra cérébrales sont des situations à haut risque hémorragique. L'âge avancé (> 75 ans), s'il n'est pas une contre-indication augmente fortement le risque hémorragique du fait de la dégénérescence vasculaire cérébrale.

Les saignements intracrâniens sont les plus fréquents des complications hémorragiques (0,20 à 4% par an) sous anticoagulation orale (87). Leur mortalité estimée à 60% traduit l'inaccessibilité de ces complications à une thérapeutique efficace (88).

#### 5.3.6. Gestes interdits

Les injections intramusculaires sont formellement contre-indiquées du fait du risque d'hématomes profonds qui seraient peu accessibles à des méthodes d'hémostase par compression. De même, les avulsions dentaires ne doivent pas

être réalisées sans précautions chez les malades sous anticoagulants. Des précautions sont indispensables pour tous les gestes invasifs tels que les abords artériels. Ces gestes ne doivent être réalisés qu'après avoir pris en considération le rapport bénéfice / risque hémorragique.

**-VI-**

**SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DU**  
**TRAITEMENT**  
**ANTI-VITAMINES K**

Le contrôle biologique est indispensable au suivi d'un traitement anticoagulant par anti-vitamine K du fait des nombreux facteurs de variabilité à la réponse thérapeutique.

Le temps de Quick est un temps de coagulation d'un mélange de plasma décalcifié recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire (réactif). Le temps de Quick est usuellement exprimé en taux de prothrombine sous forme de pourcentage.

Le temps de Quick est sensible à 3 des 4 facteurs pro coagulants vitamino K dépendants (II, VII et X) mais également au déficit en facteur V et en fibrinogène.

La thromboplastine est un phospholipide tissulaire pouvant provenir de cerveau, des poumons ou du placenta.

La variabilité des thromboplastines utilisées est à l'origine de résultats très différents de temps de coagulation. Dans un souci de standardisation les réactifs du commerce étaient calibrés par rapport à une thromboplastine standard depuis les années 1970. Cela a permis d'établir un index reliant les différentes thromboplastines (89) et en 1983 l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) approuve l'usage de l'INR (International Normalized Ratio) pour exprimer le temps de Quick dans la surveillance des traitements par les anti-vitamines K.

Cette méthode de calibrage est basée sur la relation linéaire qu'il existe entre les temps de Quick obtenus avec la thromboplastine de référence et la thromboplastine à calibrer. La pente obtenue est appelée ISI (International Sensitivity Index).

En Europe la plupart des thromboplastines utilisés ont des valeurs comprises entre 1.0 et 1.4 alors qu'aux Etats Unis ces valeurs oscillent entre 1,8 et 2,8 (soit des thromboplastines à faible sensibilité).

L'INR est obtenue par le rapport du temps de Quick du patient sur le temps de Quick témoin élevé à la puissance ISI :

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right)^{\text{ISI}}$$

On voit ainsi que l'ISI élevé à la puissance peut faire considérablement varier l'INR pour de faibles différences.

Le TQ témoin est obtenu à partir de la moyenne géométrique de 20 sujets dits normaux dont les tests sont réalisés dans les mêmes conditions.

**-VII-**

**TRAITEMENT DES SURDOSAGES**  
**ET DES COMPLICATIONS**  
**HEMORRAGIQUES**

Les surdosages en AVK sont très fréquents du fait des nombreux facteurs de variabilité qui interviennent pendant la durée du traitement AVK (cf. supra). Cependant plus que le taux d'INR, l'existence d'un saignement et ces conséquences directes sont à considérer dans la prise en charge des malades surdosés.

Le surdosage est en général défini par un INR supérieur à 5,0.

Afin de comparer les différentes études une classification des saignements a été établie par la FCSA (Fédération Italienne des Cliniques d'Anticoagulants) (tableau n°3).

### 7.1. Quels buts ? :

En absence de saignement, le but du traitement est de réduire l'INR en dessous de 5,0. S'il existe un syndrome hémorragique, il est souhaitable de réduire l'INR entre 1,0 et 1,5 d'autant plus s'il y a nécessité d'un acte chirurgical.

### 7.2. Moyens :

Pour réduire l'INR, 3 grandes méthodes sont disponibles :

- L'interruption transitoire du traitement avant de reprendre en général avec une dose réduite et une surveillance quotidienne de l'INR.

- La prise de vitamine K<sub>1</sub> par voie orale ou parentérale. La quantité de vitamine K<sub>1</sub> à administrer n'est pas clairement établie. Cependant les recommandations actuelles incitent à l'utilisation de faible dose (1 à 2 mg) s'il n'y a pas de saignement (90). Cette attitude aurait l'avantage de ne pas induire de résistance secondaire lors de la réintroduction de l'AVK. La voie intraveineuse est la voie permettant la correction la plus rapide (moins de 12 heures versus 24 heures per os), mais elle expose au risque de réaction anaphylactique.
- La transfusion de dérivés sanguins : dérivés du complexe prothrombinique ou PPSB (KASKADIL<sup>®</sup>) ou éventuellement plasma frais congelé (PFC) viro atténué. Le PPSB offre une bonne sécurité virale et une efficacité immédiate mais expose au risque de complications thrombotiques. La dose à injecter est comprise entre 10 et 20 UI/kg de facteur IX en cas de surdosage et entre 20 et 30 UI/kg en cas de syndrome hémorragique associé. Le PFC est moins utilisé dans cette indication du fait du volume important de transfusion nécessaire (15ml/kg). De plus il expose à un éventuel risque viral qui ne peut être complètement éliminé.

Le tableau n° 4 résume les différentes recommandations selon la 6<sup>ème</sup> conférence de consensus de l'ACCP (American College of Chest Physicians) rapporté par Hirsh *et al.*

### **Saignement fatal**

- Lorsque la cause de la mort est le saignement c'est à dire que le décès ne serait pas survenu si le patient n'avait pas été sous traitement anticoagulant oral.

### **Saignement majeur**

- Tout saignement, quelque soit son intensité, survenant dans l'un des sites suivants :
  - ❖ Intracrâniens (confirmé par tomodensitométrie et/ou IRM)
  - ❖ Oculaire
  - ❖ Articulaire
  - ❖ Rétro Péritonéal
  - ❖ Tout saignement nécessitant une intervention chirurgicale ou une procédure invasive
- Tout saignement entraînant une diminution de la concentration d'hémoglobine de 2 g/dl ou nécessitant une transfusion d'au moins 2 unités de sang.

### **Saignement mineur**

- Tout saignement n'entrant pas dans un des cadres précédents.

### **Saignement insignifiant**

- Petites ecchymoses (tailles inférieur à une pièce de monnaie),
- Epistaxis occasionnels (ne nécessitant pas de tamponnement),
- Saignement hémorroïdaires passagers.

**Tableau n° 3 : Classification des saignements selon la FCSA**

<u>SITUATIONS CLINIQUES</u>	<u>CONDUITES A TENIR</u>
INR < 5 Absence de saignement significatif.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuer ou supprimer la prochaine dose.</li> <li>• Reprendre une dose inférieure où l'INR était en zone thérapeutique.</li> </ul>
5 < INR < 9 Absence de saignement significatif.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omettre une à deux prises, surveiller l'INR plus fréquemment et reprendre le traitement à dose inférieure lorsque l'INR revient en zone thérapeutique.</li> <li>• Autre possibilité, supprimer la prochaine prise, prescrire vitamine K<sub>1</sub> (1 à 2,5 mg per os) particulièrement si le patient est à haut risque de saignement.</li> <li>• Pour les patients nécessitant un retour rapide en zone thérapeutique avant une chirurgie d'urgence : vitamine K<sub>1</sub> (2 à 4 mg per os) ; si INR toujours élevé après 24 heures donner une dose supplémentaire de vitamine K<sub>1</sub> (1 à 2 mg per os).</li> </ul>
INR > 9 Absence de saignement significatif.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supprimer la prise suivante ; 3 à 5 mg per os de vitamine K<sub>1</sub>. Surveillance rapprocher de l'INR. Si l'INR n'a pas assez diminué après 24 ou 48 heures, donner une dose supplémentaire.</li> <li>• Reprendre le traitement à une posologie plus faible lorsque l'INR était en zone thérapeutique.</li> </ul>
INR > 20 Saignement majeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supprimer le traitement AVK ; vitamine K<sub>1</sub> 10 mg IV lent, supplémentation en concentré du complexe prothrombinique ou en plasma frais. Les injections de vitamine K<sub>1</sub> peuvent être répétée toutes les 12 heures.</li> </ul>
Saignement majeur mettant en jeu le pronostic vital.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supprimer le traitement AVK . Perfuser des concentrés du complexes prothrombiniques avec 10 mg vitamine K<sub>1</sub> IV lent. A répéter si nécessaire en fonction de l'évolution de l'INR et du syndrome hémorragique.</li> </ul>

**Tableau n°4 : Recommandations en cas de surdosage au AVK selon la 6<sup>e</sup> conférence de consensus de l'ACCP**

**-VIII-**

**PERSPECTIVES DES**  
**NOUVEAUX ANTICOAGULANTS**

Le risque hémorragique et les nombreux facteurs de variabilité du traitement anticoagulant par les AVK imposent un suivi biologique rigoureux. Ce suivi a été facilité par l'utilisation de l'INR mais reste contraignant et imparfait dans la prévention des risques hémorragiques. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles molécules pour obtenir une anticoagulation optimale, fiable et avec un suivi simple et standardisé.

### **8.1. Ximélagatran (Exanta<sup>®</sup>)**

Le ximélagatran (H376/95) est un nouvel inhibiteur direct de la thrombine (II), dont la forme active est le mélagatran. Le ximélagatran est une pro-drogue qui offre l'avantage de sa forme galénique orale.

Ces molécules sont des inhibiteurs directs de la thrombine ce qui implique un allongement du TCA. Cet allongement est directement proportionnel à la concentration plasmatique du médicament (91).

Les essais actuellement disponibles concernent notamment la prophylaxie de la maladie thromboembolique après une chirurgie orthopédique (prothèses totales du genou ou de la hanche) (92, 93). Ces études ont démontré que l'utilisation post opératoire de ximélagatran était aussi voir plus efficace qu'une prévention par HBPM (réduction du risque de phénomène thrombotique entre 35% et 42%). Sa sécurité d'utilisation semble intéressante puisque le risque de complications hémorragiques est identique à celui des HBPM (daltéparine et énoxaparine).

Le ximélagatran est en cours d'évaluation dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients avec une fibrillation auriculaire sans valvulopathie. Les premiers résultats tout à fait encourageants ont été rapporté

par Olsson à la société européenne de cardiologie en 2001 (94). Des essais sont également en cours dans le syndrome coronarien aigu dont les résultats de phase III sont attendus en 2003.

Le ximélagatran apparaît actuellement comme la molécule la plus avancé dans les nouvelles thérapeutiques anticoagulantes orales. Sa simplicité d'utilisation et son suivi simple pourrait en faire une alternative idéale aux anti-vitamine K oraux.

## **8.2. Fondaparinux ( Arixtra<sup>®</sup>)**

Le fondaparinux est un inhibiteur sélectif du facteur Xa composé de 5 sucres (pentasaccharide). Ce pentasaccharide a la particularité d'être entièrement de synthèse et non-extrait du tissu animal comme les HBPM ou l'héparine.

Sa taille restreinte permet la liaison à l'antithrombine mais pas à la thrombine lui conférant ainsi une activité anti-Xa sélective. Cette propriété explique l'absence d'allongement du TCA et possiblement l'absence de surveillance biologique. Cependant son élimination strictement rénale sous forme inchangée incite à la plus grande prudence chez l'insuffisant rénal.

Le fondaparinux ne se fixe pas au facteur 4 plaquettaire (FP4) ce qui devrait permettre d'éviter la survenue de thrombopénie à l'héparine.

Sa demi-vie longue permet une utilisation simple en une injection par jour.

Les essais cliniques (95, 96, 97, 98) concernent la prévention de la maladie thromboembolique après une chirurgie orthopédique (genou ou hanche). Tous ces essais orientent vers une meilleure efficacité que les HBPM (énoxaparine) essentiellement dans la prévention précoce des maladies

thromboemboliques veineuses. En effet l'incidence de la maladie thrombotique veineuse symptomatique à J49 est comparable. En terme de complications hémorragiques cliniquement significatives les deux molécules apparaissent comparables. Actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est restreinte à ce type d'indication, mais un élargissement devrait être obtenu pour les pathologies thrombotiques veineuses médicales.

## **DEUXIEME PARTIE**

**-I-**

**INTRODUCTION**

Depuis les années 1980, les traitements anticoagulants oraux sont de plus en plus utilisés du fait de l'amélioration de la surveillance biologique par l'INR (Index Normalized Ratio) et de la démonstration de leur efficacité dans de nombreuses études. Les traitements par antagoniste de la vitamine K (AVK) intéressent un grand nombre de pathologies (troubles du rythme, valvulopathies, syndrome thrombotique veineux...) et sont prescrits chez 1% de la population générale.

Selon une enquête de l'Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé (A.F.S.S.P.S.) les AVK entraîneraient à eux seuls 13% des hospitalisations pour complications iatrogènes (fréquence identique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Pour évaluer la fréquence de ces complications, nous avons colligé les patients accueillis aux urgences du centre hospitalier et universitaire (CHU) de Limoges durant l'année 2001 avec un surdosage biologique aux AVK en s'intéressant aux facteurs de risques et aux complications hémorragiques présents dans cette population.

**-II-**

**MATERIEL ET METHODE**

## **2.1. Sélection des patients :**

A partir du registre du laboratoire d'hémostase du CHU de Limoges nous avons réalisé une étude rétrospective des patients âgés de plus de 18 ans enregistrés aux urgences médicales et chirurgicales présentant un surdosage biologique aux antagonistes de la vitamine K de janvier à décembre 2001.

Le surdosage biologique a été défini par un INR supérieur à 5,0 et /ou par un taux de prothrombine (TP) inférieur à 20% quand l'INR n'était pas communiqué. Les patients ont été inclus dans l'étude quel que soit le motif initial de consultation aux urgences du centre hospitalier.

Les patients présentant un TP bas et un allongement du TCA (temps de céphaline activée) ont bénéficié en absence de renseignements cliniques de la mesure du temps de thrombine et du taux de fibrinogène pour exclure d'emblée les patients présentant une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ou bénéficiant d'une héparinothérapie. La prise d'AVK a été confirmée rétrospectivement par l'analyse du dossier médical. La classification du syndrome hémorragique en saignement insignifiant, mineur, majeur ou fatal s'est basée sur la classification utilisée par la fédération italienne des cliniques des anticoagulants (65).

Les traitements ont été identifiés par la confrontation des données de la prescription médicale, du dossier infirmier et du registre de distribution des médicaments dérivés du sang à la pharmacie centrale de l'hôpital.

## **2.2. Laboratoire d'hémostase :**

Les tests de coagulation ont été effectués sur deux automates différents selon que l'examen était effectué pendant les gardes de nuit ou en cours de journée. Jusqu'en mai 2001 les deux appareils utilisés sont des STA<sup>®</sup>, puis pendant les périodes de routine, a été utilisé un STA.R<sup>®</sup> de mai à novembre à novembre 2001, enfin à partir de novembre 2001 tous les examens ont été effectués sur STA.R<sup>®</sup>.

La thromboplastine utilisée pour réaliser le TP à partir du temps de QUICK est la Néoplastine<sup>®</sup>CI pré-calibrée du laboratoire Stago<sup>®</sup>. L'ISI (International Sensitivity Index) de la Néoplastine<sup>®</sup>CI se situe entre 1,7 et 1,9 selon les lots utilisés. La validation de chaque lot est contrôlée par la détermination du TP de deux plasmas (normal et anormal) par le système du même laboratoire : SYSTEM CONTROL  $\overline{N}$  +  $\overline{P}$ .

Pour les zones thérapeutiques habituelles (INR entre 2,0 et 4,5) la correspondance en TP est respectivement de 44% et de 22%. La valeur limite inférieure rendue par le laboratoire pour le TP est de 10%.

## **2.3. Recueil de données :**

Pour chaque patient, il a été établi rétrospectivement par un seul opérateur, une fiche de recueil de données répertoriant les caractéristiques générales des patients ainsi que les événements cliniques et les données biologiques pouvant jouer un rôle dans la survenue du surdosage en AVK et/ou l'existence d'un syndrome hémorragique. Cette fiche est présentée par la figure

10. Les interactions médicamenteuses ont été répertoriées en se basant sur l'ensemble du traitement sans pouvoir prendre en compte la notion d'introduction d'un nouveau médicament ni des modifications de l'alimentation, en raison du caractère rétrospectif de l'étude.



#### **2.4. Analyses statistiques :**

L'analyse a consisté en la caractérisation des évènements fréquemment associés au surdosage biologique aux AVK par méthodes statistiques descriptives. L'association entre deux variables qualitatives a été étudiée par le test de Chi 2 ou le test exact de Fisher. La comparaison de deux moyennes a été réalisé par des tests t de Student ou des tests de Mann-Whitney selon les effectifs théoriques. Les liaisons entre variables quantitatives ont été estimées par le calcul de coefficient de corrélation linéaire. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. L'excès de risque a été évalué par le calcul d'un risque relatif (et son intervalle de confiance CI).

**-III-**

**RESULTATS**

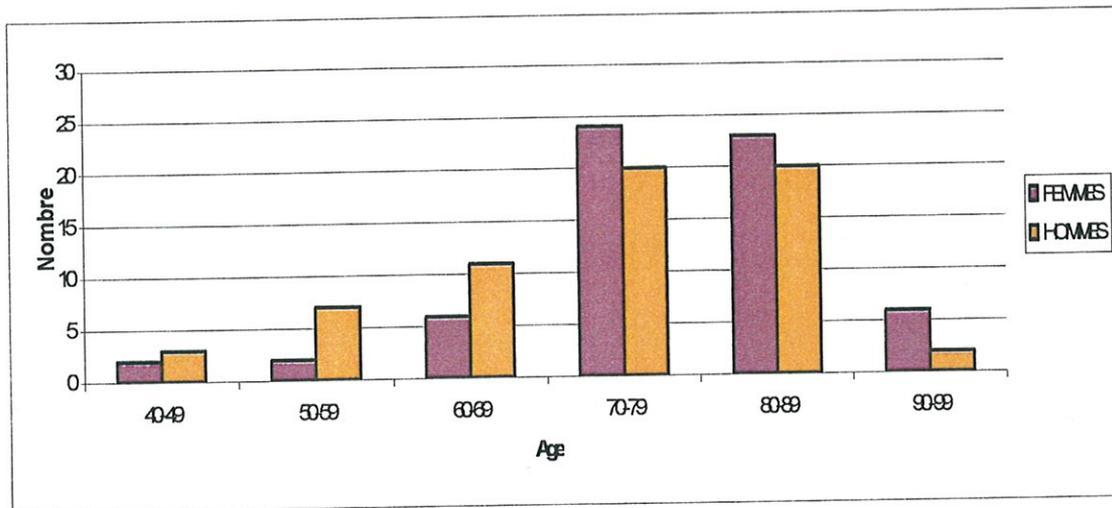
### **3.1. Fréquence :**

Au cours de l'année 2001, 126 surdosages en AVK ont été dépistés aux urgences correspondant à 120 patients (6 patients ont été hospitalisés à 2 reprises avec un surdosage biologique aux AVK au cours de cette période d'un an). Les urgences du CHU de LIMOGES ont accueilli pendant cette année 36 606 patients. Le pourcentage de patients admis aux urgences avec un surdosage biologique aux AVK est de 0,34%.

### **3.2. Age et sexe ratio :**

L'âge moyen est de 74,8 ans (de 40 à 99 ans) ; 77 ans pour les femmes et de 72,6 ans pour les hommes. Les sujets âgés de plus de 70 ans représentent 75% de la population étudiée.

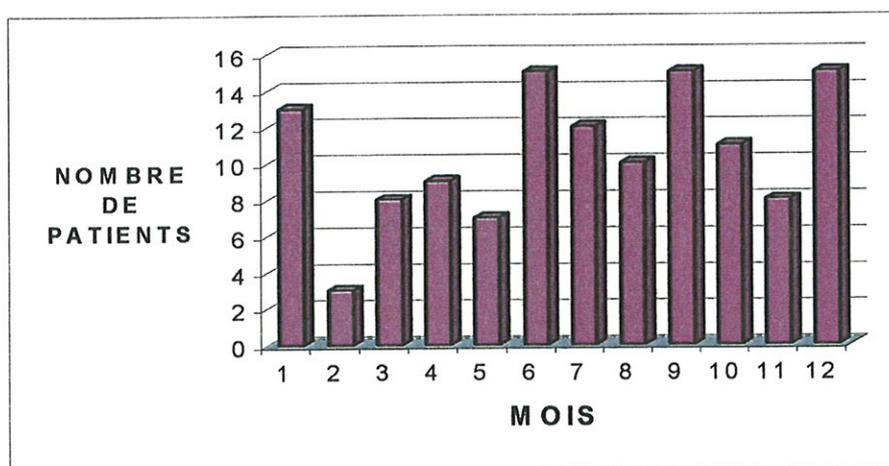
Le sexe ratio est de 1 (63 femmes et 63 hommes).



**Fig. 11 : Distribution des patients selon l'âge et le sexe**

### 3.3. Répartition chronologique :

La répartition des hospitalisations dans l'année 2001 est extrêmement irrégulière allant de 3 à 15 par mois, soit une moyenne de 10,5 patients par mois accueillis aux urgences du C.H.U. de Limoges et présentant un surdosage biologique en AVK. Il n'existe pas de prédominance des surdosages en AVK au cours des différentes périodes de l'année comme le montre la figure 12. Les mois marqués par le plus d'épisode de surdosage sont le mois de janvier (13 cas) et les mois de juin, septembre et décembre (15 cas).



**Fig . 12 : Répartition des patients en fonction du mois d'hospitalisation**

Les mois sont représentés par des nombres de 1 à 12 : 1 correspond au mois de janvier et 12 au mois de décembre.

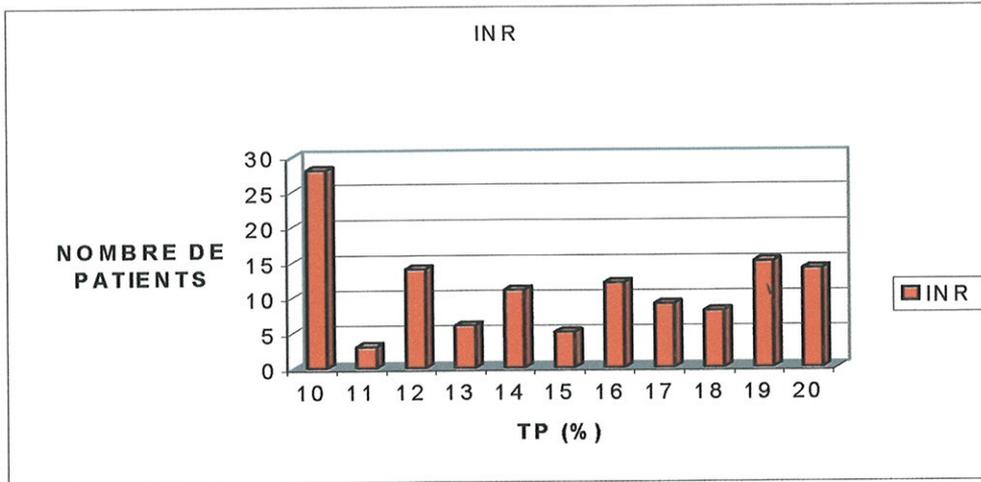
### **3.4. Répartition selon les résultats biologiques du TP et /ou INR:**

➤ La distribution du TP par tranche de 1% est représentée par la figure 13. Cette répartition est hétérogène avec une légère prédominance des surdosages marqués par un  $TP \leq 10\%$  qui concernent 28 malades soit 22,2 %. Cependant la majorité des patients présente un INR inférieur à 9,0. La répartition de l'INR est représenté par la figure 14.

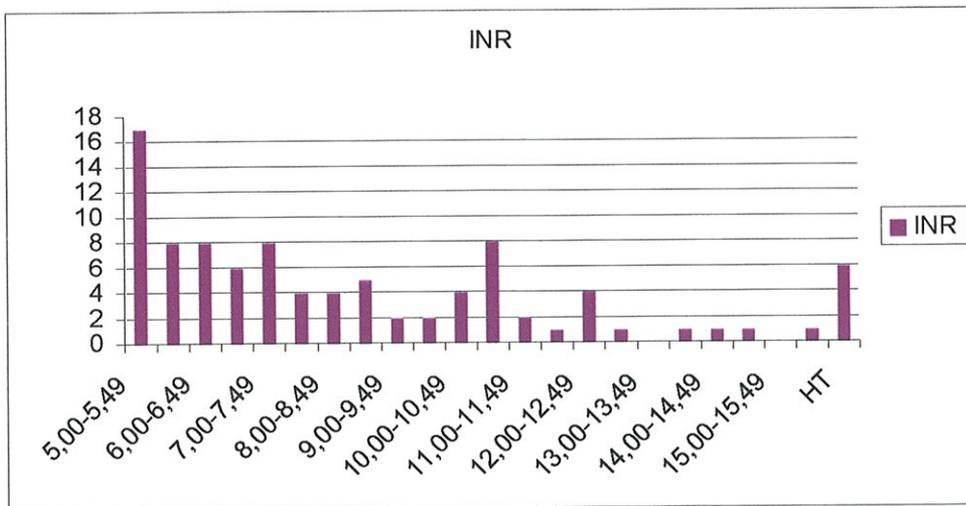
➤ Les valeurs moyennes du TP et de l'INR sont respectivement de 14,7% (de < 10% à 20%) et de 8,3 (5,1 à 16,6). L'INR a été rapporté dans 95 observations soit dans 75,4% des surdosages.

➤ L'INR était bien corrélé au taux de TP ( $p < 0,0001$ ). Ni le TP, ni l'INR n'étaient influencés par l'âge des patients ( $p = 0,22$ ).

➤ Dans 43 cas (34,1%) nous disposions du taux de facteur V (réalisé à la demande du clinicien ou par le laboratoire en absence de renseignement) qui a été retrouvé inférieur à 60% dans 5 cas (11,6%) dont 3 présentaient une cytolyse hépatique supérieure à 3 fois la normale ( $> 3N$ ).



**Fig. 13 : Répartition des patients en fonction du TP**

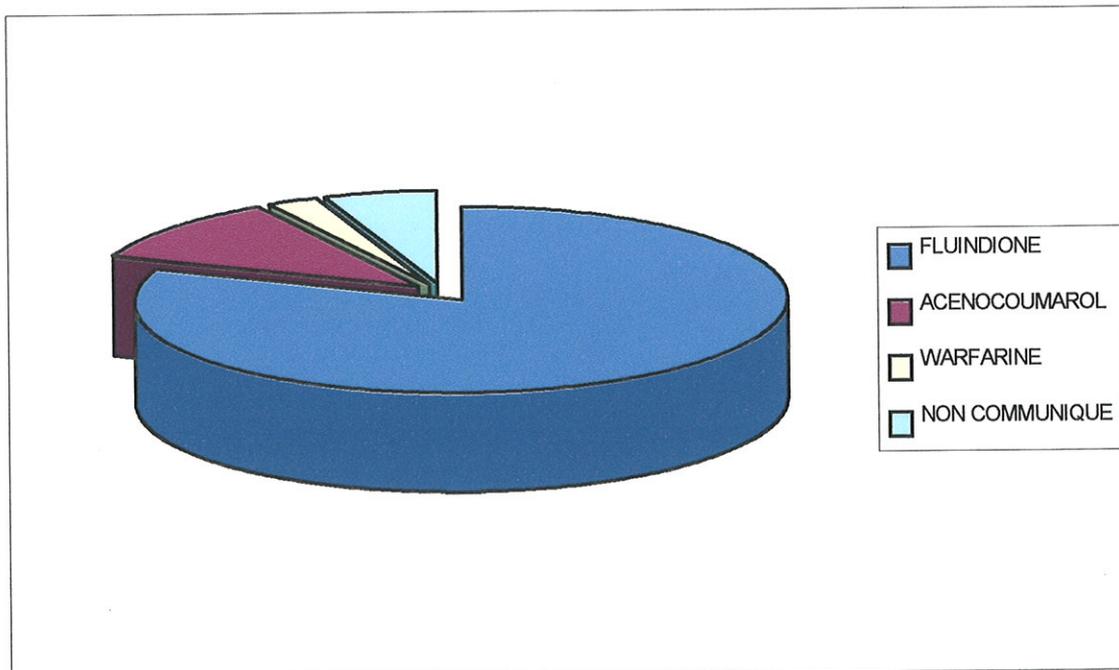


**Fig. 14 : Répartition des patients en fonction de l'INR**

### 3.5. Anti-vitamine K responsable du surdosage:

#### 3.5.1. Molécule d'anti-vitamine K

Le médicament le plus utilisé est la fluindione (PREVISCAN<sup>®</sup>) (102 patients soit 81%) puis l'acénocoumarol (SINTROM<sup>®</sup>) (14 patients soit 11,1%) et enfin la warfarine (COUMADINE<sup>®</sup>) (3 patients soit 2,4%). Dans 7 observations, il n'a pas été possible de définir le type d'anticoagulant utilisé.



**Fig. 15 : Répartition selon la spécialité de l'anti vitamine K**

### 3.5.2. Indication de l'anti-vitamine K

Chez 5 (3,9%) patients l'indication du traitement anticoagulant n'a pas été communiquée. Pour les autres patients soit 121 malades (96%) les indications du traitement par AVK étaient :

- dans 38 cas soit 31,4% pour une fibrillation auriculaire,
- dans 36 cas soit 29,8% pour une maladie thromboembolique veineuse avec ou sans embolie pulmonaire,
- dans 20 cas soit 15,9% un remplacement valvulaire,
- dans 9 cas soit 7,4% un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique,
- dans 8 cas soit 6,6% un infarctus du myocarde,
- dans 7 cas soit 5,6% une ischémie artérielle,
- dans 1 cas un syndrome des antiphospholipides.

L'indication du traitement anticoagulant pour une pathologie artérielle (AVC et artériopathie oblitérante) augmente très modérément le risque de survenue d' un syndrome hémorragique avec un risque relatif à 1,11 (CI=0,51-2,43).

### 3.5.3. Ancienneté du traitement par l'anti vitamine K

Chez 10 patients (7,9%) le traitement anticoagulant a été débuté dans les 3 mois précédents l'épisode de surdosage et chez 15 patients (11,9%) le traitement

datait de moins d'un an (mais de plus de 3 mois). Dans les autres cas le traitement avait été commencé depuis plus d'un an. Le risque relatif de saignement si le traitement est instauré depuis moins de 3 mois est de 1,05 (CI=0,39-2,84) par rapport à un traitement mis en place depuis plus de 3 mois.

Le tableau 5 récapitule les différentes caractéristiques des patients inclus au cours de cette étude.

<b>CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIE</b>	
<b><u>VARIABLE</u></b>	<b><u>NOMBRE (%)</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patients en surdosage :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hommes</li> <li>Femmes</li> <li>Sexe Ratio</li> </ul> </li> </ul>	126 63 63 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Moyenne d'âge en années (limites) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hommes</li> <li>Femmes</li> </ul> </li> </ul>	74,8 (40 à 99 ans) 72,6 ans 77,0 ans
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Indication du traitement anticoagulant :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fibrillation auriculaire</li> <li>Maladie thromboembolique veineuse</li> <li>Prothèse valvulaire</li> <li>Accident vasculaire cérébral</li> <li>Infarctus du myocarde</li> <li>Thrombose artérielle</li> <li>Cardiomyopathie dilatée</li> <li>SAPL*</li> </ul> </li> </ul>	38 (31,4%) 36 (29,8%) 20 (16,5%) 9 (7,4%) 8 (6,6%) 7 (5,8%) 2 (1,7%) 1 (0,8%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anticoagulant utilisée :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Previscan®</li> <li>Sintrom®</li> <li>Coumadine®</li> <li>Non communiquée</li> </ul> </li> </ul>	102 (81%) 14 (11,1%) 3 (2,4%) 7 (5,5%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Durée du traitement :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 3 mois</li> <li>3 mois à 1 an</li> <li>&gt; 1 an</li> </ul> </li> </ul>	9 (7,1%) 15 (11,9%) 102 (81%)

\* Syndrome des anti-phospholipides

**Tableau n° 5 : Caractéristiques de la population étudiée**

### **3.6. Présentation clinique du surdosage aux anti-vitamines K :**

Dans 36 cas (28,6%), le motif de venue aux urgences était directement en rapport avec la prise d'anticoagulant oral : suite à un surdosage sans syndrome hémorragique dans 8 cas (6,3%) ou du fait d'une complication hémorragique dans 28 cas (22,2%).

#### **3.6.1. Manifestations cliniques hémorragiques révélatrices**

Ces complications hémorragiques étaient considérées comme mineures dans 10 cas (35,7%), majeures dans 14 cas (50%) et fatales dans 4 cas (14,3%). Parmi les 4 patients décédés, 3 présentaient une hémorragie intra crânienne (une hémorragie intra cérébrale, une hémorragie intra cérébelleuse et un hématome sous dural) et un hématome intra hépatique. Chez les patients décédés l'indication initiale du traitement correspondait à une fibrillation auriculaire dans 3 cas et dans un cas pour artériopathie avec pontage aorto-coronariens. Dans un cas le traitement était instauré depuis moins d'un mois, dans les autres, le traitement était ancien de plus d'un an.

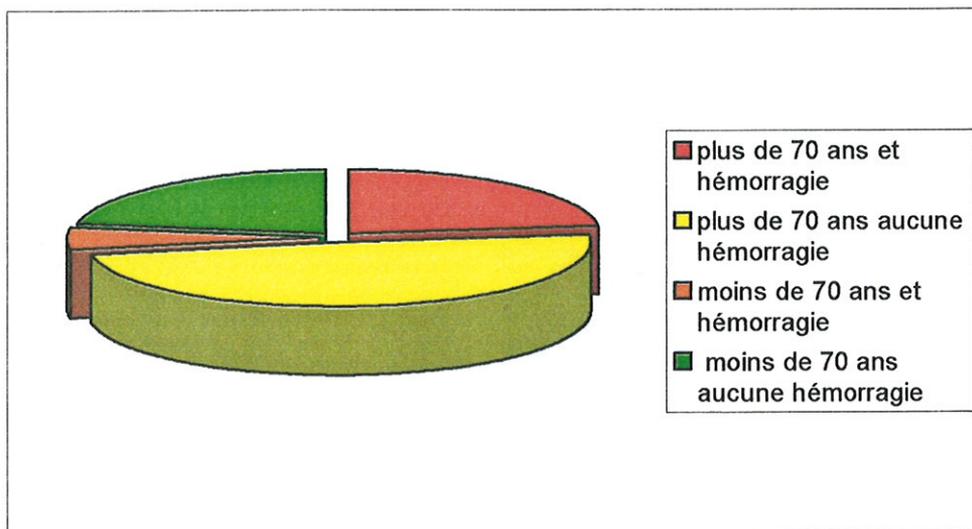
#### **3.6.2. Autres manifestations cliniques**

Dans 8 cas (6,3%) un syndrome hémorragique a été retrouvé alors que les patients étaient vus pour des raisons diverses. Le syndrome hémorragique

correspondait à un saignement insignifiant dans un cas, mineur dans 6 cas et majeur dans un cas (hémarthrose secondaire à une chute).

### 3.6.3. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de signes cliniques hémorragiques

➤ L'âge des patients (> 70 ans) est apparu comme un facteur de risque modeste de survenue d'un saignement puisque le risque relatif est de 1,59 (CI=0,77-3,30).



**Fig. 16 : Répartition de la présence d'un syndrome hémorragique en fonction de l'âge**

➤ Le sexe féminin présente un risque relatif d'hémorragie plus élevé en cas de surdosage aux AVK de 1,4 (CI=0,8-2,46) par rapport aux hommes.

➤ Dans notre étude, ni l'existence d'un syndrome hémorragique ni la gravité du syndrome hémorragique n'étaient corrélées avec l'importance du surdosage (p respectivement à 0,63 et à 0,85 pour l'abaissement du TP ; et p = 0,90 pour l'INR).

➤ 56 patients (44,4%) avaient un antécédent d'hypertension artérielle (HTA). 21/56 de ces patients (37,5%) ont présenté un syndrome hémorragique. Cependant ni l'existence d'un saignement, ni l'importance du saignement ne sont corrélées à la présence d'une HTA (p respectivement de 0,71 et de 0,46).

### **3.7. Présentation biologique du surdosage aux anti-vitamines K en dehors de l'hémostase:**

➤ Le taux d'hémoglobine a été retrouvé inférieur à 10 g/dl chez les sujets féminins dans 10 cas (7,9%) et inférieur à 11 g/dl chez les hommes dans 12 cas (9,5%). Dans 4 cas (3,2%) un support transfusionnel a été nécessaire. Dans chacun des sous-groupes 2 décès ont été constatés mais l'anémie n'était pas corrélée à la mortalité (p=0,81).

➤ Le taux plaquettaire était en moyenne supérieur à 250 000/mm<sup>3</sup> allant de 33 000 à 778 000/mm<sup>3</sup>. Le seul patient dont le taux est inférieur à 100000/mm<sup>3</sup> présentait un choc septique responsable d'une défaillance multiviscérale.

➤ Une hyper leucocytose supérieure à 10 000/mm<sup>3</sup> a été mise en évidence dans 49 cas (38,9%). Il existait un syndrome hémorragique chez 15 patients mais il n'y avait pas de corrélation avec l'hyperleucocytose (p=0,14).

➤ Le taux de CRP a été dosé dans 111 cas (88%). La valeur moyenne est de 76 mmol/l (<5 à 361 mmol/l). La CRP était plus élevée chez les patients présentant un syndrome hémorragique 94 mg/l contre 65 mg/l ( $p=0,07$ ) mais aucune différence sur la mortalité n'a été observée ( $p=0,79$ ).

➤ Le taux de créatinine a été dosé dans 111 cas (88%) avec des valeurs s'étalant de 30  $\mu\text{mol/l}$  à 673  $\mu\text{mol/l}$  et une moyenne de 114,2  $\mu\text{mol/l}$ . Dans 33 cas (29,7%) le taux de créatinine est supérieur à 120  $\mu\text{mol/l}$ . Cependant ni le risque hémorragique, ni la mortalité globale ne sont associés à l'élévation de la créatinine 5 ( $p$  respectivement de 0,49 et de 0,14).

➤ Une cytololyse supérieure à 2 fois la normale et une cholestase ont été observées respectivement dans 18 cas (14,6%) et dans 6 cas (4,9%) mais sans corrélation avec la survenue d'une hémorragie ( $p=0,99$  pour les deux anomalies) ni sur la mortalité ( $p$  respectivement de 0,13 et de 0,26).

### **3.8. Facteurs favorisants :**

#### **3.8.1. Erreur de prise**

Dans un seul cas (0,8%) il a été clairement établi que le surdosage était consécutif à une erreur de prise médicamenteuse (inversion de deux médicaments).

### 3.8.2. Prises médicamenteuses associées

Des interactions médicamenteuses avec un ou plusieurs produits (1 dans 67 cas, 2 dans 21 cas, 3 dans 7 cas et 4 dans 2 cas soit 97 médicaments) ont été mises en évidence chez 70 patients sur 121 analysables soit 57.9% des patients. L'amiodarone, médicament le plus souvent en cause a été co-prescrit dans 22 cas (22,7%), les inhibiteurs de la pompe à protons dans 18 cas (18,6%), des hypolipémiants dans 13 cas (13,4%), une corticothérapie dans 11 cas (11,3%), une opothérapie thyroïdienne dans 6 cas (6,2%), une antibiothérapie dans 4 cas (4,1%). Le tableau 6 répertorie toutes les interactions observées. Aucun médicament formellement contre-indiqué n'a été dépisté (phénylbutazone, miconazole ou aspirine à forte dose >3 g/jour). Pour autant l'existence d'interférences médicamenteuses n'est pas associée avec la survenue d'un syndrome hémorragique ( $p=0,53$ ).

Le tableau 6 récapitule toutes les interférences médicamenteuses que nous avons observées au cours de l'étude.

INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES					
Médicaments cardiovasculaires	Anti-inflammatoire	Antibiotiques	Médicaments Neuro-psychiatriques	Médicaments de l'appareil digestif	Autres
<b>Médicaments potentialisants : Nombre (%)</b>					
Amiodarone : 22 (22,7%) Inh. HMG CoA red* : 7 (7,2%) Fibrates : 6 (6,2%)	Aspirine : 3 (3,0%) AINS† : 3 (3,0%) Corticoïdes : 11 (11,3%)	Amoxicilline : 2 (2,0%) Roxithromycine : 1 (1,0%) Ofloxacine : 1 (1,3%) Isoniazide : 1 (1,0%)		IPP‡ : 18 (18,6%)	Allopurinol : 7 (7,2%) Hormones thyroïdiennes : 6 (6,2%) HBPM§ : 1 (1,0%)
<b>Médicaments inhibiteurs : Nombre (%)</b>					
			Ac. Valproïque : 1 (1,0%) Phénobarbitol : 1 (1,0%) Carbamazépine : 3 (3,0%)	Lactulose : 2 (2,0%) Cholestyramine : 1 (1,0%)	

- \* : inhibiteur HMG CoA réductase  
† : anti-inflammatoires non stéroïdiens  
‡ : inhibiteur de la pompe à protons  
§ : héparine de bas poids moléculaires

**Tableau n°6 : Interactions médicamenteuses**

### 3.8.3. Episode infectieux et fièvre

Un épisode infectieux clinique a été constaté à 26 reprises (20,6%) : pneumopathies dans 8 cas (6,3%), surinfections bronchiques dans 7 cas (5,5%), infections dermatologiques dans 3 cas (2,4%), cystites dans 2 cas (1,6%), pyélonéphrites dans 2 cas (1,6%), arthrites dans 2 cas (1,6%) et autres dans 2 cas (1,6%).

Une hyperthermie supérieure à 38°C a été observée chez 20 patients (16,1%) dont 7 présentaient un syndrome hémorragique (35%). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'hyperthermie et la survenue d'un saignement ou du décès ( p respectivement de 0,99 et de 0,29).

## 3.9. Devenir des patients :

### 3.9.1. Mortalité

Dans cette série de 121 patients, 18 patients (14,3%) sont décédés au cours ou au décours immédiat de l'hospitalisation. Pour ces patients les valeurs d'INR étaient comprises entre 5,26 et HT (High Test correspondant à des valeurs supérieures à la limite de l'automate) et dans 7 cas l'INR n'était pas communiqué. Le décès était en rapport avec une complication hémorragique fatale chez 5 patients (4,0%): hémorragies cérébrales (3), hématome intra-hépatique (1) et hémorragie digestive (1). Aucun de ces patients n'avaient été hospitalisé dans l'année étudiée avec un surdosage. Dans 5 cas (4,0%) le décès

est survenu suite à un épisode thrombotique : infarctus du myocarde (2), accident vasculaire cérébral (1), infarctus mésentérique (1) et embolie pulmonaire (1). Tous ces patients avaient bénéficiés de l'administration de vitamine K (10 à 50 mg) en rapport avec l'épisode de surdosage. Chez 3/5 patients le phénomène thrombotique était la cause de l'hospitalisation (infarctus du myocarde, infarctus mésentérique et embolie pulmonaire). Les 2 autres patients sont décédés suite à un phénomène thrombotique développé un mois après l'administration de vitamine K (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique). Dans 3 cas (2,4%), le décès était secondaire à un cancer de stade terminal. Pour ces 3 patients, l'indication du traitement anticoagulant n'avait pas de rapport avec la néoplasie sous jacente. Il n'existait pas de trouble de la coagulation sous jacent et le taux plaquettaire était normal.

### 3.9.2. Prise en charge thérapeutique

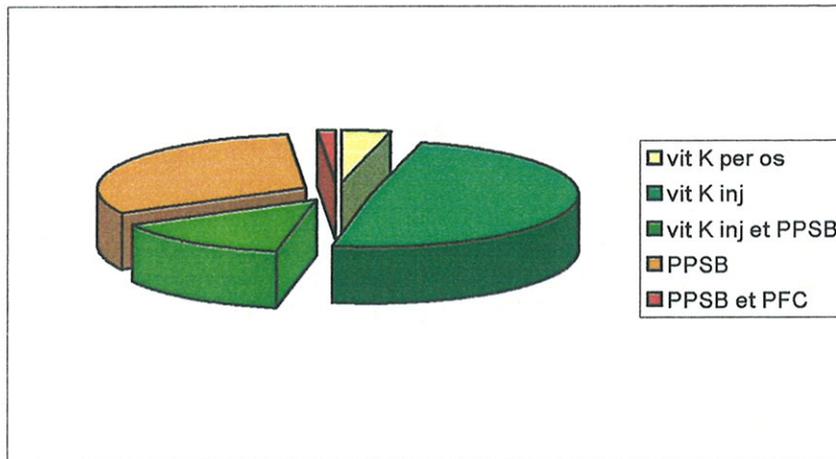
Dans tous les cas (100%) le traitement anticoagulant a été suspendu au moins temporairement. Chez 6 patients (4,8%), la survenue de l'épisode de surdosage a été sanctionnée par l'arrêt définitif du traitement anticoagulant. La moyenne d'âge dans cette sous population est de 84,5 ans (entre 70 et 99 ans) soit 10 ans de plus que la moyenne de la population étudiée. L'indication du traitement était une maladie thromboembolique veineuse (mais avec un seul évènement thrombotique) dans 3 cas (50%), un accident vasculaire cérébral dans 2 cas (33,3%) et une fibrillation auriculaire dans 1 cas (16,7%). Pourtant, dans aucun de ces cas il n'existait de syndrome hémorragique clinique et l'INR était compris entre 6,69 et 10,57 (un cas non communiqué dont le TP est < 10%). Outre l'interruption transitoire de l'anticoagulant, les patients ont pu bénéficier

de l'administration de vitamine K1 ou de la transfusion de médicaments dérivés du sang : facteurs du complexe prothrombinique (KASKADIL<sup>®</sup>), ou plasma frais congelé.

Le recours à la vitamine K1 a été nécessaire dans 53 cas de surdosages (42.1%). 49 fois (94.2%) l'usage de la vitamine K1 s'est fait par voie intraveineuse et dans deux tiers des cas une ampoule de 10 mg a été prescrite. Aucun cas de réaction anaphylactique n'a été observé. Pour tous les autres patients la vitamine K a été administrée per os (5 à 10 mg en gouttes). Jamais la vitamine K n'a été utilisée par voie sous cutanée.

Le KASKADIL<sup>®</sup> a été utilisé chez 26 patients (21%) à une posologie variant entre 250 et 1250 unités. Il existait un syndrome hémorragique que chez 19 patients (73%) dont 3 (11,6%) sont décédés (hémorragie intra cérébelleuse, hématome sous dural aigu, hématome intra hépatique compliqué secondairement d'une coagulopathie de consommation (CIVD). Le saignement était majeur dans 9 cas (34,6%), mineur dans 7 cas (26,9%) et absent dans 7 cas 26,9%).

Du plasma frais congelé a été prescrit chez le patient ayant présenté un état de choc hémorragique puis une CIVD suite à un hématome intra hépatique.



*Vit K= Vitamine K, inj = injectable, PPSB = facteurs du complexe prothrombinique II, VII, IX, X  
PFC = Plasma frais congelé*

**Fig. 17 : Répartition des conduites thérapeutiques**

Dans 3 cas (2,4%) un support transfusionnel de culots érythrocytaires a été nécessaire (2 à 3 culots). Dans tous les cas, il existait un syndrome hémorragique majeur et le taux d'hémoglobine était inférieur à 10g/dl.

### 3.9.3. Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des patients n'a été étudiée que chez les patients dont le motif d'accueil était un surdosage aux AVK ou une complication hémorragique. Dans cette population, la durée moyenne d'hospitalisation est de 13 jours (allant du traitement externe à 73 jours d'hospitalisation).

**-IV-**

**DISCUSSION**

La prescription d'un traitement anticoagulant par voie orale est de plus en plus utilisée dans la prévention et le traitement des complications thromboemboliques des maladies vasculaires. Les manifestations hémorragiques sont la principale complication de cette thérapeutique. Pour évaluer la fréquence et la gravité de ces complications, nous avons étudié rétrospectivement une population homogène et contiguë de patients en surdosage aux AVK accueillis aux urgences du centre hospitalier de LIMOGES au cours de l'année 2001.

Dans la littérature, l'incidence des complications hémorragiques est estimée de façon variable par les différents auteurs. Les résultats des équipes de « cliniques d'anticoagulants » ont une méthodologie de suivi prospectif de cohorte d'un grand nombre de patients sous AVK et peuvent ainsi apprécier le risque hémorragique réel et déterminer les facteurs favorisants. Tous ces centres utilisent des taux d'incidence hiérarchisés selon un index de gravité des complications utilisé par Landefeld (99) et la fédération italienne des cliniques d'anticoagulants (65). Seules les manifestations hémorragiques significatives sont prises en compte : saignement fatal, saignement majeur et mineur. Palareti *et al* (100) ont rapporté en 1996 dans le travail collaboratif multicentrique italien regroupant 34 cliniques d'anticoagulant une incidence sur 2745 patients de respectivement 0,25%, 1,1%, 6,2% pour les saignements fatals, majeurs, et mineurs. Van der Meer *et al* (101) en 1993 rapportent un risque annuel de 15% de saignement dont 2 à 3 % de saignements majeurs. Levine *et al* (102) en 1992 dans une méta-analyse rapporte une incidence respective de saignement fatal et majeur de 0 à 4,8 pour 100 patients/an et de 2,4 à 8,1 pour 100 patients/an. Dans notre série rétrospective, il est difficile d'apprécier l'incidence exacte de ces accidents hémorragiques. Toute fois on peut considérer que le CHU de Limoges draine une grande partie de la région limousine constitué des trois départements de la Haute-Vienne, Corrèze et de la Creuse soit un bassin d'environ 750000

habitants et au-delà pour les services très spécialisés. Les départements de la Creuse et de la Corrèze possèdent chacun un Centre hospitalier capable d'accueillir des patients en surdosage aux AVK. Sur ce recrutement, il est vraisemblable que le service des urgences n'accueille que les malades issus de Limoges et de ses cantons de proximité. L'incidence annuelle des surdosages en AVK serait inférieure à 0,036% habitants/an. Ce recrutement correspond à 0,34% des patients accueillis aux urgences et en terme de complications hémorragiques à seulement 0,1%. Pendant la même année, il a été déclaré 3 cas en pharmacovigilance. Ces 3 cas sont survenus au CHU dont un seul en provenance des urgences. Tous les cas déclarés étaient en rapport avec un surdosage en fluindione (Préviscan<sup>®</sup>). Ceci reflète le faible taux déclaratif des incidents et des accidents de surdosage et la difficulté d'appréhender leur réelle épidémiologie en absence de structure centralisée comme les cliniques d'anticoagulants. Au cours de la même période, 205 cas ont été signalés en France : 170 cas avec la fluindione (Préviscan<sup>®</sup>), 25 cas avec l'acénocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>), 10 cas avec la warfarine (Coumadine<sup>®</sup>) et aucun avec le tiocloमारol (Apegmone<sup>®</sup>). Le schéma de l'annexe 1 (page 126) répertorie les déclarations de pharmacovigilance concernant les surdosages aux AVK en France pendant l'année 2001. Par ailleurs, le risque de saignement augmente avec l'élévation de INR. Il est donc difficile de comparer l'incidence des complications hémorragiques rapportées par les différentes équipes dont les normes d'anticoagulation ne sont pas exactement les mêmes, soit car les indications sont différentes : anticoagulation préventive ou curative ou encore avec des critères variables de surdosage. Ainsi peut s'expliquer le taux élevé de l'incidence des complications hémorragiques dans la série de van der Meer *et al* où sont considérés des patients anticoagulés à un taux supérieur à celui du travail multicentrique italien.

L'âge est un facteur de risque très controversé. Il n'y a pas de consensus pour savoir si le risque hémorragique au cours des traitements anticoagulants par AVK est supérieur chez les sujets âgés. Dans les années 1990, plusieurs auteurs Landefeld CS. *et al* (103) en 1989, Petitti DB. *et al* (104) en 1989, Hirsh J. *et al* (105) en 1991, Palareti G. *et al* (100) en 1987 et en 1996 ont rapporté pour les patients âgés (supérieur à 70 ans) un risque relatif élevé à 1,75 par rapport au reste de la population sous AVK. Cependant Fihn *et al* (106) dans une étude portant sur 2376 patients avaient mis en évidence une recrudescence des saignements que chez les sujets de plus de 80 ans. Le risque des anticoagulants chez les sujets âgés a été attribué à diverses causes telles qu'une sensibilité accrue aux AVK, l'existence d'interactions médicamenteuses plus fréquentes, la dégénérescence neurovasculaire ou le risque de chutes responsables d'hématomes intracrâniens (107). Dans notre étude, la population est plus âgée que dans les deux grandes études épidémiologiques récentes : 75 ans versus 62,5 pour l'étude italienne ISCOAT (100) et 68 ans pour l'étude de Penning-van Beest *et al* (108, 109). Cette prépondérance des sujets âgés est en rapport avec les données démographiques du Limousin.

Le sexe ratio est à 1 avec une tendance à un risque hémorragique plus important chez la femme dans notre étude, tout comme Gurwitz *et al* (110) en 1992 qui a montré un risque de surdosage supérieur dans le sexe féminin et contrairement à Penning-van Beest *et al* (109) en 2002.

Il n'a pas été retrouvé dans notre étude de variation saisonnière des surdosages aux anticoagulants liée aux modifications classiques du comportement alimentaire au cours de l'année par la variabilité saisonnière de la quantité d'aliments riches en vitamine K.

La survenue d'un épisode hémorragique dans notre étude n'est pas corrélé à l'importance du surdosage, alors qu'il est établi que le risque de syndrome hémorragique s'accroît quand l'INR est supérieur à 4,5 (100) et devient un risque de syndrome hémorragique majeur quand l'INR est supérieur à 6,0 (111) ou à 7,0 pour Panneerselvam *et al* (112) en 1998. C'est pourquoi nous avons choisi de retenir dans notre étude un INR supérieure à 5,0 ou à défaut un TP inférieur à 20%. Cependant il apparaît clairement que le TP est un mauvais examen de suivi biologique des patients sous AVK notamment dans le dépistage des surdosages. Bien que les deux valeurs de TP et d'INR soient statistiquement corrélés ( $p < 0,0001$ ), les courbes des figures 13 et 14 montrent clairement l'intérêt du suivi des patients par l'INR.

La molécule responsable du surdosage semble jouer un rôle dans la survenue d'un épisode hémorragique. La plus part des données de la littérature concernent la warfarine et l'acénocoumarol. Penning-van Beest *et al* (113) ont montré que le risque de surdosage était plus important avec l'acénocoumarol (SINTROM<sup>®</sup>) qu'avec la phenprocoumone (MARCOUMAR<sup>®</sup>) tendant à prouver que le risque de surdosage en AVK est inversement lié à la demi-vie de la molécule utilisée. Notre étude concerne dans la très grande majorité des cas (81%), des patients sous fluindione (PREVISCAN<sup>®</sup>) qui représente L'AVK le plus largement prescrit en France. Ainsi, même s'il est probable qu'il y ait peu de différence de risque de surdosages et d'hémorragies entre la fluidione et les autres AVK, peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature sur cet AVK.

L'indication du traitement AVK pour une maladie vasculaire artérielle expose selon l'étude ISCOAT (100) à une augmentation de la fréquence des

saignements (12,5% patient-années) avec un risque particulièrement élevé pour les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire (14,5% patient-années). Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé ce facteur de risque mais notre effectif est faible pour ce type de pathologie.

La période d'initiation du traitement anticoagulant (les trois premiers mois) représente pour de nombreux auteurs tels que Palareti *et al* (100), Landefeld *et al* (103), Fihn *et al* (114) une période à risque accru de complications hémorragiques. Le traitement peut d'une part révéler une lésion latente et d'autre part c'est une période délicate d'ajustement de la dose de l'anticoagulant oral. Cependant Forlar *et al* (115) ne constataient pas de recrudescence hémorragique pendant la période d'initiation au cours d'une étude avec un suivi de 7 ans. Pour notre part, nous n'avons pas mis en évidence de différences en terme de complications hémorragiques chez les patients en surdosage biologique. Cependant notre travail n'avait pas comme objectif d'estimer le risque de surdosage chez les patients suivis en externe.

La récente étude épidémiologique de Penning-van Beest *et al* (108, 109,116) a objectivé les facteurs de risque de surdosage biologique ( $\text{INR} \geq 6,0$ ) suivants : existence d'interactions médicamenteuses (notamment des antibiotiques : sulfaméthoxazole-triméthoprimine et amoxicilline), de comorbidités (insuffisance cardiaque congestive, insuffisance hépato-cellulaire), de fièvre, de diarrhée, d'une faible activité physique, d'une perte de poids, de l'arrêt brutal d'une intoxication alcoolique et d'une alimentation riche en graisse. En raison du caractère rétrospectif de notre étude certains facteurs (alimentaires, habitudes de vie ...) n'ont pas pu être analysés.

En ce qui concerne les interactions médicamenteuses, nous les avons observées avec une grande fréquence puisqu'elles concernent 59,7% des

patients. Les médicaments à visée cardio-vasculaire sont très largement impliqués notamment avec l'amiodarone et les hypolipémiants. Or les pathologies cardiaques (valvulopathies, fibrillation auriculaire, infarctus du myocarde) représentent plus de la moitié des indications des AVK. Ces patients sont le plus souvent poly-médicamentés et devraient bénéficier d'une surveillance biologique étroite notamment lors de l'initiation du traitement AVK. Cependant l'importance de l'interaction entre l'amiodarone et les AVK est dépendante du maintien au long cours de l'amiodarone à une posologie normale (46). Dans notre étude, l'amoxicilline est également retrouvé à plusieurs reprises du fait de son utilisation courante en pathologie infectieuse. On peut noter qu'aucun médicament formellement contre indiqué n'a été utilisé. L'utilisation d'antibiotiques est en général intriquée avec l'existence d'une pathologie infectieuse ou avec la fièvre. Il en résulte une accumulation des risques pendant cette période.

Quant aux comorbidités, la fièvre n'est pas apparue dans notre étude comme un facteur associé à la survenue d'un saignement. En revanche les patients présentant une complication hémorragique avaient un taux de CRP plus élevé que les autres (94 mg/l versus 65 mg/l) ; cette tendance n'a cependant pas de significativité statistique ( $p=0,07$ ) mais semble confirmer l'impact d'un syndrome inflammatoire ou infectieux sur le contrôle de l'anticoagulation. Les troubles de la fonction hépatique (cytolyse et cholestase) et l'insuffisance rénale ne sont pas apparus comme des facteurs prédisposant à la survenue d'une complication hémorragique.

La mortalité secondaire à une complication hémorragique n'est pas négligeable puisqu'elle est estimée selon la méta analyse de Levine *et al* (102) entre 0 et 4,8 pour 100 patients/an. La mortalité par complications hémorragiques au sein de notre étude est élevée puisqu'elle représente 4%. La

survenue d'un épisode de surdosage peut être considéré comme un signal d'alarme : en effet le décès, toute cause confondue, au cours ou au décours de l'hospitalisation survient dans 14,3% des cas. Aucun des patients décédés n'avait été hospitalisé au cours de la même année avec un surdosage. Dans cette étude nous avons considéré des patients hospitalisés dans un service d'urgence. Ces patients présentaient des critères d'hospitalisation en rapport ou non avec la prise d'AVK. La deuxième explication à cette forte mortalité est l'âge avancé de notre population étudiée par rapport aux études habituellement disponibles qui intéressent des patients suivis dans des cliniques des anticoagulants, mais qui ne sont pas hospitalisés.

Au plan thérapeutique, un consensus est bien établi sur les conduites à tenir face à un surdosage associé ou non à un saignement. Tous les patients bénéficient d'une réduction de posologie ou de l'interruption du traitement anticoagulant. Les patients présentant un saignement majeur ou nécessitant une chirurgie urgente doivent retrouver un niveau d'anticoagulation stable dans un court délai. Les propositions thérapeutiques concernant la vitamine K sont moins consensuelles à la fois sur la voie d'administration et la posologie à utiliser compte tenu du risque thrombotique secondaire chez des patients à risque. L'administration de vitamine K permet un retour en zone thérapeutique plus rapide. La vitamine K est classiquement administrée par voie orale ou par voie parentérale si un effet plus rapide est souhaité. Crowther *et al* (117) ont étudié chez les patients en surdosage avec un INR compris entre 4,5 et 10 (zone thérapeutique habituelle comprise entre 2,0 et 3,0) la différence entre l'administration de la vitamine K per os et par voie sous cutanée à la posologie de 1 mg. L'auteur est favorable à la voie orale qui permet plus souvent un retour en zone thérapeutique en 24 heures. Il n'observe aucun épisode thrombotique dans le mois qui a suivi cet épisode. De plus, Brigden *et al* (118) ont mis en

évidence la difficulté à obtenir un nouvel état d'équilibre après administration de vitamine K par voie sous cutané (entre 1 et 10 mg) ou oral (10 mg) lors un surdosage en warfarine (INR  $\geq$  6,0) ; le taux d'équilibre étant atteint en 4 semaines dans 22% des cas et en 8 semaines dans 11% des cas. Dans notre étude, l'utilisation de la voie intra veineuse pour l'administration de vitamine K est de 94,3% contre 5,7% per os. La vitamine K a été associé à la perfusion de facteurs du complexe prothrombinique dans 20,7%. Bien que la voie intraveineuse expose au risque d'accident anaphylactique, aucune réaction de ce type n'est survenue au cours des 12 mois d'étude. Par contre 5 patients sont décédés de thrombose. Ils avaient tous reçu de la vitamine K par voie injectable mais chez 3 d'entre eux le phénomène thrombotique avait débuté avant l'hospitalisation.

Quant aux concentrés des facteurs du complexe prothrombinique (II, VII, IX et X) Makris *et al* (119) en 1996 et surtout Evans *et al* (120) en 2001 ont confirmé leur intérêt chez les patients présentant respectivement un INR médian à 5,8 et supérieur à 8,0 (et avec un saignement majeur ou une chirurgie urgente). De plus l'équipe d'Evans a montré que l'administration des facteurs du complexe prothrombinique permettait de corriger le potentiel de thrombine endogène sans toutefois provoquer un état d'hypercoagulabilité. Les concentrés des facteurs du complexe prothrombinique offrent cette possibilité d'une correction rapide avec un volume à perfuser nettement moindre que pour le plasma frais congelé.

La mise en place par l'équipe de Landefeld depuis la fin des années 80 d'un index de prédiction des complications hémorragiques majeurs chez les patients débutant un traitement par la warfarine pourrait aider dans la décision de débiter une anticoagulation chez des sujets à risque. Cet index a été élaboré initialement au cours d'une étude rétrospective chez les patients hospitalisés

(121) et secondairement chez les patients suivis en externe (122). Cet index définit un faible risque (aucun critères), un risque intermédiaire (1 à 2 critères) et un risque élevé (3 à 4 critères) de survenue d'une hémorragie grave. Les critères utilisés sont les suivants :

- Age  $\geq$  65 ans
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- Antécédent d'hémorragie gastro-intestinale
- Morbidités = Infarctus du myocarde récent, hématokrite  $<$  30%, créatinine  $>$  1,5 mg/dl ou existence d'un diabète.

Bien que cet index ait été validé par une évaluation prospective en 1998 (123), il ne prend pas en compte la durée du traitement anticoagulant qui apparaît pourtant comme un facteur déterminant.

Des structures comme les « cliniques des anticoagulants » mises en place dans les années 80 ont eu à l'époque un intérêt épidémiologique car elles ont permis d'établir des études prospectives de suivi de la population sous AVK et d'en tirer des guides de bonnes pratiques. Ainsi en facilitant l'éducation des patients avec la distribution de fascicules d'information comme ceux qui existe déjà en hémovigilance, ces structures améliorent la prévention de la maladie thromboembolique et aident à diminuer le risque de complications hémorragiques. Cependant ces structures sont lourdes et nécessitent un support informatique avec du personnel pour la tenue du dossier de chaque patient (antécédents médicaux, événements intercurrents, suivi biologique de l'INR...). Elles aident à la prescription médicale grâce à un logiciel prenant en considération les antécédents biologiques du patient. Différentes études, comparatives (124) ou randomisées (125) ont montré l'intérêt de ces structures : les patients ont un INR plus souvent dans la zone thérapeutique (en nombre d'examen ou en temps passé dans la zone définie). Il en résulterait une

homogénéisation des prescriptions, une diminution des complications thrombotiques et hémorragiques. Les personnes suivis dans les cliniques d'anticoagulants ont une plus faible incidence de complications hémorragiques (7,5 pour 100 patients/année) (100) par rapport aux patients suivis de manière traditionnelle (8,9 à 15,8%) selon une analyse de Landefeld (126). Les équipes multicentriques italiennes de Palareti (100) et hollandaises de Penning-van Beest (108) en font un outil essentiel pour le suivi des patients aussi bien à l'échelle individuelle pour améliorer la sécurité d'utilisation des AVK que collective pour la réalisation d'études médicales prospectives et comparatives à grande échelle. D'autres comme Panneerselvam et Baglin (112, 127) au Royaume Uni prouvent que l'incidence des accidents de surdosage et hémorragiques sont identiques dans un suivi centralisé et décentralisé à condition de bien éduquer médecins et patients. Ces structures au coût de fonctionnement élevé ne peuvent pas intéresser tous les patients et pourraient être remplacées par une éducation intensive des patients et la distribution systématique d'une feuille de pharmacovigilance à l'exemple des informations d'hémovigilance systématiques pré transfusionnelles. L'éducation des médecins par la distribution de guide de bonnes pratiques aurait un coût moindre et une efficacité qui serait intéressant d'évaluer.

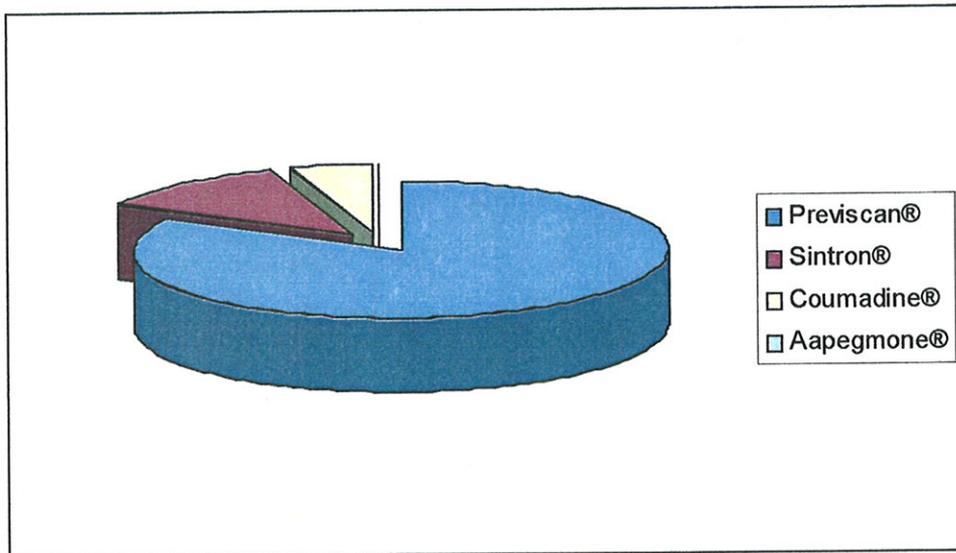
Depuis les années 1990, des méthodes d'autocontrôle de l'INR par ponction capillaire sont apparues avec des résultats fiables et comparables au contrôle biologique standard réalisé au laboratoire (128). Sawacki *et al* (129) ont démontré la faisabilité d'auto surveillance chez les patients au domicile, après une éducation rigoureuse. L'adaptation posologique du traitement anticoagulant peut être faite par le médecin prescripteur ou par le patient lui-même selon des instructions précises. Plusieurs études ont montré que les patients en autocontrôle avaient une anticoagulation mieux adaptée par rapport à la cible

d'anticoagulation initiale par rapport à une surveillance classique (130) ou dans des cliniques des anticoagulants (131, 132). L'autocontrôle par le patient permet le plus souvent une meilleure compliance et une bonne satisfaction du traitement du fait de l'implication directe du malade dans la pathologie (à l'image des sujets diabétiques insulino-dépendants). L'auto surveillance permet de multiplier le nombre de contrôle (après l'introduction d'un médicament, la survenue d'un événement infectieux...) sans contrainte majeure. Le bénéfice de ce type de surveillance est en partie en rapport avec l'éducation intensive qu'elle nécessite. Cependant ce suivi ne peut pas être envisagé chez tous les patients, notamment chez les plus âgés. En ce qui concerne le coût d'une telle surveillance, l'utilisation des appareils d'autocontrôle semble également intéressante si elle permet de diminuer le nombre de consultations médicales et si le nombre d'hospitalisation pour complications hémorragiques diminue.

Ces résultats incitent à mieux éduquer les patients et les médecins prescripteurs pour que l'existence de facteurs de risques implique une surveillance rapprochée de l'INR (qui doit être le seul moyen de suivi des patients sous AVK). Un contrôle hebdomadaire paraît licite en présence d'au moins un facteur favorisant. Une meilleure identification des accidents de surdosage par une amélioration de la déclaration de ces surdosages à la pharmacovigilance est indispensable.

Notre étude a permis de faire l'état des lieux des risques en rapport avec la prise d'AVK, de mieux clarifier l'impact d'une telle thérapeutique sur la population accueillie aux urgences du CHU de Limoges et de proposer des mesures correctrices éducatrices des patients et des médecins.

**ANNEXE**



**Annexe 1 : Répartition des déclarations de pharmacovigilance de surdosage aux AVK en France au cours de l'année 2001**

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Link KP.. Discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, 1959 ; 19 : 97-107
2. Dam H.. Haemorrhages in chicks raised on artificial diets : new deficiency disease. *Nature*, 1934 ; 133 : 909-910
3. Dam H., Stonheyder F., Tage-Hansen E.. Studies of the mode of action of vitamine K. *Biachem J*, 1936 ; 30 : 1075-1079
4. Almquist HJ., Stockstad ELR.. Hemorrhagic chick disease of dietary origin. *J Biol Chem*, 1935 ; 111 : 105-113
5. Fieser LF., Campbell WP., Fry EM.. Synthesis of quinones related to vitamins K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub>. *J Am Chem Soc*, 1939 ; 61 : 2206-2218
6. Doisy EA., MacCorguodale DW., Thayer SA.. The isolation, constitution and synthesis of vitamine K. *Science*, 1939 ; 90 : 407
7. Schofield FW.. Damaged sweet clover : cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J am Vet med Ass*, 1924 ; 64 : 553-575
8. Link KP.. Discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*, 1959 ; 19 : 97-107
9. Renk E., Stoll WG.. Oral anticoagulation. *Prog Drug Res*, 1968 ; 11 : 228-355

10. Hemker HC., Veltkamp JJ., Hensen A., Loeliger EA.. Nature of prothrombin biosynthesis ; Preprothrombinaemis in vitamine K deficiency. *Nature*, 1963 ; 200 : 589-590
11. Josso F., Lavergne JM., Govault M. et al. Different molecular states of factor II (prothrombin). *Throm Diathes Haemorrh*, 1968 ; 20 : 88-89
12. Hemker HC., Muller AD.. Kinetic aspects of the interaction of blood clotting enzymes. *Thromb Diathes Haemorrh*, 1968 ; 20 : 78-87
13. Stenfls J.. Vitamin K and the biosynthesis of prothrombin II, Structural comparison of normal and dicumarol induced bovine prothrombin. *J Biol Chem*, 1972 ; 247 : 8167-8175
14. Nelsestuen GL., Suttie JW.. The mode of action of vitamin K, Isolation of a peptide containing the vitamin K-dependent portion of prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973 ; 70 : 3366-3370
15. Esmon CT., Sadowski JA.. A new carboxylation reaction. The vitamin K-dependent incorporation of H-14-CO<sub>3</sub>- into prothrombin. *J Biol Chem*, 1975 ; 250 : 4744-4748
16. Larson AE., Friedman PA., Suttie JW.. Vitamin K-dependant carboxylase, Stoichiometry of carboxylation and vitamin K 2,3- epoxide formation. *J Biol Chem*, 1981 ; 256 : 11032-11035

17. Fasco MJ., Principe LM.. Vitamin K<sub>1</sub> hydroquinone formation catalysed by a microsomal reductase system. *Biochem Biophys Res Comm*, 1980 ; 97 : 1497-1492
18. Choonara IA., Malia RG., Haynes BP. et al. The relationship between inhibition of vitamin 1, 2, 3 epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. *Br J clin Pharmacol*, 1988 ; 25 : 1-7
19. Frick PG., Riedler G., Brögli H.. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J appl Physiol*, 1967 ; 23 : 387-389
20. Borowski M., Furie BC., Bauminger S., et al. Prothrombin requires two sequential metal dependent conformational transitions to bind phospholipid. *J Biol Chem*, 1986 ; 261 : 14969-14975
21. Nakagaki T., Foster DC., Berkner KL. et al. Initiation of the extrinsic pathway of blood coagulation : evidence for the tissue factor dependant autoactivation of human coagulation factor VII. *Biochemis Ty*, 1991 ; 30 : 10819-10824
22. Man KG., Lawson JH.. The role of the membrane in the expression of the vitamin K dependent enzymes. *Arch Pathol Lab Med*, 1992 ; 116 : 1330-1336
23. Guinto ER., Esmon CT.. Formation of a calcium-binding site on bovine activated factor V following recombination of the isolated subunits. *T Biol Chem*, 1982 ; 257 : 10038-10043

24. O'Reilly, RA.. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Ann Rev Med*, 1976 ; 27 : 245-261
25. Hemler HC., Thyssen HHW.. Anticoagulants oraux *Pharmacologie de la coagulation*. 2<sup>o</sup> édition, 1961-1978
26. Wingard LB., O'Reilly RA., Levy G.. Pharmacokinetics of warfarin enantiomers ; A search for intrasubject variations. *Clin Pharmacol Ther* , 1978 ; 23 : 212-217
27. Thiysen HHW., Hanulyak K., Willigers H. et al. Hydroxycoumarin oral anticoagulants : pharmacokinetics response relationships. *Thromb Haemostas*, 1988 ; 60 : 35-35
28. Weesler S., Gitel SN.. Warfarin : from bedside to bench. *N Engl J Med*, 1984 ; 311 : 645-652
29. Zivelin A., Rao VM., Rapaport SI.. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin- K dependent clotting factors. *J Clin Invest*, 1993 ; 92 : 2131-2140
30. Patel P., Weitz J., Brooker LA. et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared to adult plasma. *Pediatr Res*, 1996 ; 39 : 826-830
31. Kalpra PA., Cooklin M., Wood G. et al. Dietary modification as cause of anticoagulant instability. *Lancet*, 1988 ; 2 : 803 (letter)

32. Marongiu F., Sorano GG., Conti M. et al. Know vitamin K intake in management of poorly controlled oral anticoagulant therapy. *Lancet*, 1992 ; 340 : 545-546
33. Manotti C., Quintavalla R., Pattacini C. et al. Seasonal variation of oral anticoagulant effect. *Thromb Haemost*, 1994 ; 71 : 802-803
34. Lancaster TR., Singer DE., Sheehan C. et al. The impact of long-term warfarin therapy on quality of life. *Arch Inter Med*, 1991 ; 151 : 1944-1949
35. Stubbins MJ., Harries LW., Smith G. et al. Genetic analysis of human cytochrome P450CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*, 1996 ; 6 : 429-439
36. Rettie AE., Korzekwa KR., Kunze KL. et al. Hydroxylation of warfarin by human cDNA expressed cytochrome P450. A role for P4502C9 in etiology of (s)-warfarin drug interactions. *Chem Res Toxicol*
37. Aithal GP., Day CP., Kesleven P.J.L. et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, 1999 ; 353 : 717-719
38. Thijssen HHW., Flinois JP., Baune H.. Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic acenocoumarol hydroxylation in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 2000 ; 28 : 1284-1290

39. O'Reilly RA., Aggeler PM., Hoag MS. et al. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. *N Engl J Med*, 1983 ; 308 : 1229-1230
40. Chu K., Wu SM., Stanley T. et al. A mutation in the propeptide of factor IX leads to warfarin sensitivity by a novel mechanism. *J Clin Invest*, 1996 ; 98 : 1619-1625
41. Lewis RJ., Trager WF., Chan KK. et al. Warfarin : stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. *J Clin Invest*, 1974 ; 53 : 1607-1617
42. O'Reilly RA., Trager WF.. Stereoselective interaction of phenylbutazone with  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  labeled racemates of warfarin in man. *Fed Proc*, 1978 ; 37 : 545
43. Toon S., Low LK., Gibaldi M. et al. The warfarin sulfinpyrazone interaction : stereochemical considerations. *Clin Pharmacol Ther*, 1986 ; 39 : 15-24
44. O'Reilly RA.. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med*, 1976 ; 295 : 354-357
45. O'Reilly RA.. Stereoselective interaction of trimethoprim-sulfamethoxazole with the separated enantiomorphs of racemic warfarin in man. *N Engl J Med*, 1980 ; 302 : 33-35

46. O'Reilly RA., Trager WF., Rettic AE. et al. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1987 ; 42 : 290-294
47. Sanosky CA., Bauman JL.. Clinical observations with the amiodarone/ warfarin interaction : dosing relation ships with long term therapy. *Chest*, 2002 ; 121 : 19-23
48. Coumadine Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double blind tirals of fixed low-dose warfarin with aspirin of myocardial infarction. *Lancet*, 1997 ; 350 : 389-396
49. Turpie AGG., Gent M., Lampacio A. et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*, 1993 ; 329 : 524-529
50. Altman R., Roussier J., Gurfinkel E. et al. Comparison of high dose with low dose aspirin in patients with mechanical heart-valve replacement treated with oral anticoagulants. *Circulation*, 1996 ; 94 : 2113-2116
51. Rothschild BM.. Hematological pertubations associated with salicylate. *Clin Pharmacol Ther*, 1979 ; 26 : 145-152
52. Mok CK., Boey J., Wang R. et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism : a prospective clinical trial. *Circulation*, 1985 ; 72 : 1059-1063

53. Turpie AGG., Gunstensen J., Hirsh J. et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*, 1988 ; 1242-1245
54. Saour JN., Sleck JO., Mamo LAR. et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med*, 1990 ; 322 : 428-432
55. Cannegieter SC., Rosendaal FR., Wintzen AR. et al. The optimal intensity of oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valve prostheses : the Leiden artificial valve and anticoagulation study. *N Engl J Med*, 1995 ; 333 : 11-17
56. Gohlke-Barwolf C., Acar J., Oakley C. et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease : Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 1995 ; 16 : 1320-1330
57. Stein PD., Alpert JS., Copeland T. et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest*, 1992 ; 102 (suppl 4) : 45-55
58. Petersen P., Boysan G., Godtfredsen J. et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*, 1989 ; 1 : 175-179

59. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1990 ; 323 : 1505-1511
60. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study : final results. *Circulation*, 1991 ; 84 : 527-539
61. Connelly SJ., Laupacis A., Gent M. et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*, 1991 ; 18 : 349-355
62. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation*, 1991 ; 84 : 527-539
63. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet*, 1994 ; 343 : 687-691
64. Hylek EM., Skates SJ., Sheehan MA.. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 1996 ; 335 : 540-546
65. Boneu B., Schved JF.. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale Traduction du guide de la Fédération Italienne des cliniques des anticoagulants. *STV*, 1998 ; 10 : 291-313

66. Anand SS., Yusuf S.. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease : a meta-analysis. *JAMA*, 1999 ; 282 : 2058-2067
67. Van Es RF., Janker JJC., Verheugt FWA. et al. Aspirin and Coumadine after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002 ; 360 : 109-113
68. Brovwer MA., Van Den Berg PJPC., Aengevaeren WRM. et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction Results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation*, 2002 ; 106 : 659-665
69. Francis CW., Marder VJ., Evarts CM. et al. Two-step warfarin therapy : prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA*, 1983 ; 249 : 374-378
70. Powers PJ., Gent M., Jay RM. et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med*, 1989 ; 149 : 771-774
71. Levine M., Hirsh J., Gent M. et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet*, 1994 ; 343 : 886-889

72. Hull R., Delmore T., Genton E. et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1979 ; 302 : 855-858
73. Hull R., Hirsh J., Jay R. et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*, 1982 ; 307 : 1676-1681
74. Hirsh J.. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1995 ; 332 : 1710-1711
75. Levine MN., Hirsh J., Gent M. et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy : randomized trial comparing four weeks with three month of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 1995 ; 74 : 606-611
76. Schulman S., Rhedin A., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1995 ; 332 : 1661-1665
77. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999 ; 340 : 901-907
78. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria MG. et al. Warfarin optimal duration Italian Trial Investigators Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 165-169

79. Simioni P., Prandoni P., Zanon E. et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant a case-control study. *Thromb Haemost*, 1996 ; 76 : 187-189
80. Khamashta MA., Guadrado MJ., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*, 1995 ; 332 : 993-997
81. Sherman DG., Dyken ML., Gent M. et al. Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders an update. *Chest*, 1995 ; 108 (suppl 4) : 444S-456S
82. Kretschmer G., Wenzl E., Schemper M., et al. Influence of postoperative anticoagulant treatment of patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery. *Lancet*, 1988 ; 1 : 797-798
83. Hirsh J., Dalen JE., Anderson DR. et al. Oral anticoagulants : mechanism of action clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest*, 2001 ; 119 : 81-211
84. Iturbe-Alessio I., Fonseca MC., Mutchnok O. et al. Risk of anticoagulant therapy pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*, 1986 ; 315 : 1390-1393
85. Ginsberg JS., Hirsh J., Turner DC. et al. Risks to fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost*, 1989 ; 61 : 197-203

86. Oakley CM.. Anticoagulation and pregnancy. *Eur Heart J*, 1995 ; 16 : 1317-1319
87. Deplanque D., Leys D.. Saignements intracrâniens et traitement anticoagulant au long cours : quels facteurs de risque ? *STV*, 2002 ; 14 : 255-262
88. Hart RG., Boop BS., Anderson DC.. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage : facts and hypotheses. *Stroke*, 1995 ; 26 : 1471-1477
89. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 1983 ; 49 : 238-244
90. Crowther MA., Donovan D., Harrison L. et al. Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost*, 1998 ; 79 : 1116-1118
91. Eriksson H., Eriksson UG., Frison L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor in patients with acute DVT. *Thromb Haemost*, 1999 ; 81 : 358-363
92. Eriksson BI., Lindbratt S., Kalebo P. et al. METRO II : dose-response study of the novel oral, direct thrombin inhibitor, H376/95, and its subcutaneous formulation melagatran, compared with dalteparin as

thromboembolic prophylaxis after total hip or total knee replacement. *Haemostasis*, 2000 ; 30(S) : 20-21

93. Heit JA., Colwell CW., Francis CW. et al. Comparison of oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement. *Arch Intern Med*, 2001 ; 161 : 2215-2221

94. Olsson B., Petersen P.. Fixed dose oral direct thrombin inhibitor ximelagatran as an alternative for dose-adjusted warfarin in patients with non valvular atrial fibrillation. Poster number : 1761 ESC Stockholm 2001

95. Lassen MR., Bauer KA., Eriksson BI. et al. For the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery : a double randomised double-blind comparison. *Lancet*, 2002 ; 359 : 1715-1720

96. Turpie AGG., Bauer KA., Eriksson BI. et al. for the PENTATHLON 2000 Study Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery : a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2002 ; 359 : 1721-1726

97. Eriksson BI., Bauer KA., Lassen MR. et al. for the Steering Committee of the PENTASACCHARIDE in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous

thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1298-1304

98. Bauer KA., Eriksson BI., Lassen MR. et al. For the Steering Committee of the PENTASACCHARIDE in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*, 2001 ; 345 : 1305-1310

99. Landefeld CS., Anderson PA., Goodnough LT. et al. The bleeding severity index : validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* , 1989 ; 42 : 711-718

100. 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 oral Anticoagulant Therapy). *Lancet*, 1996 ; 348 : 423-428

101. Van der Meen FJM., Rosendal FR., Vandenbroucke JP. et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy an analysis of risk factors. *Arch Intern Med*, 1993 ; 153 : 1557-1562

102. Levine MN., Hirsh J., Landefeld et al. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*, 1992 ; 102 : 352<sub>s</sub>-363<sub>s</sub>

103. Landefeld CS., Goldman L.. Major bleeding in outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors know at the start of outpatient therapy. *An J Med*, 1989 ; 87 : 144-52
104. Petitti DB., Strom BL., Melmon KL. et al. Prothrombin true ratio and other factors associated with bleeding in patients treated with warfarin. *J Clin Epidemiol*, 1989 ; 42 : 759-764
105. Hirsh J.. Drug therapy : oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med*, 1991 ; 324 : 1865-1875
106. Fihn SD., Callahan CM., Martin DC. et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*, 1996 ; 11 : 970-979
107. Sebastian JL., Tresch DD.. Use of oral anticoagulants in older patients. *Drugs Aging*, 2000 ; 6 : 409-435
108. Penning-van Beest FJ., Van Meegen E., Rosendall FR. et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost*, 2001 ; 86 : 569-574
109. Penning-van Beest FJ., Geleijnse JM., Van Meegen E. et al. Lifestyles and diet as risk factors for overanticoagulation. *J Clin Epidemiol*, 2002 ; 55 : 411-417

110. Gurwitz JU., Avoin J., Ross-Degnan D. et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Arch Intern Med*, 1992 ; 116 : 901-904
111. Casais P., Sanchez Luceros A., Meschengieser S. et al. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol . *Am J Hematol*, 2000 ; 63 : 192-196
112. Panneerselvam S., Baglin C., Lefort W. et al. Analysis of risk factors for over anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *Br J Haematol*, 1998 ; 422-424
113. Penning van Beest FJ., van Meegen E., Rosendeel FR. et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to over anticoagulation.
114. Fihn SD., Mc Donnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation : a multicenter study. *Arch Intern Med* , 1993 ; 118 511-520
115. Forlar FC.. A 7 years analysis of hemorrhage in patients on long term anticoagulant treatment. *Br Heart J*, 1979 ; 42 : 128-132
116. Penning-van Beest FJ., van Meegen E., Rosendaal FR., Stricker BH.. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2001 ; 69 : 451-457

117. Crowther MA., Douketis JD., Schnurr T. et al. Oral vitamine K lowers the INR more rapidly than subcutaneous vitamine K in the treatment of warfarin associated coagulopathy. *Arch Intern Med*, 2002 ; 137 : 251-254
118. Brigden ML., Kay C., Le A. et al. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an out-patient population. *Am J Hematol*, 1998 ; 59 : 22-27
119. Makris M., Greaves M., Philips W. et al. Emergency oral anticoagulant reversal : the relative efficacy of infusions fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* , 1996 ; 77 : 477-480
120. Evans G., Luddington R., Baglin R.. Beripex P/N reverses severe warfarin induced over anticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol*, 2001; 115 : 998-1001
121. Landefeld CS., Flatley M., Weisberg M. et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J. Med.*, 1987 ; 70 : 725-733
122. Landefeld CS., Goldman L.. Major bleeding in patients outpatients treated with warfarin : incidence and prediction by factors know at the start of outpatient therapy. *Am. J. Med.*, 1989 ; 87 : 144-152

123. Beyth RJ., Quinn LM., Landefeld CS.. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am. J. Med.*, 1998 ; 105 : 91-99
124. Contelazzo S., Finazzi G., Viero P. et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost*, 1993 ; 63 : 316-320
125. Poller L., Shiarch CR., Mac Callum PK. et al. Multicenter randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation . *Lancet*, 1998 ; 352 : 1505-1509
126. Landefeld CS., Beyth RJ.. Anticoagulant-related bleeding clinical epidemiology premedication and prevention. *Am J Med*, 1993 ; 95 : 315-328
127. Baglin T., Luddington. Reliability of delayed INR determination : implications for decentralized anticoagulant care with off-site blood sampling. *Br J Haematol*, 1997 ; 96 : 431-434
128. Ansell JE., Holden A., Knapic N.. Patients self management of oral anticoagulation guided by capillary (fingerstick) whole blood prothrombin times. *Arch Inter Med*, 1989 ; 149 : 2509-2511
129. Sawicki PT for the Working Group for the Study of Patient Self Management of Oral Anticoagulation. A structured teaching and self-

management program for patients receiving oral anticoagulation : a randomized controlled trial. JAMA, 1999 ; 281 : 145-150

130. White RH., Mc Curdy SH., von Marensdorff H. et al. Home prothrombin time monitoring after initiation of warfarin therapy. Arch Inter Med, 1989 ; 111 : 730-737

131. Cromheecke ME., Levi M., Colly LP. et al. Oral anticoagulant self management and management by a specialist anticoagulation clinic : a randomised cross-over comparison. Lancet, 2000 ; 356 : 97-102

132. Watzke HH., Forberg E., Svolva G., et al. A Prospective controlled trial comparing weekly self testing and self dosing with the standard management of patients on stable oral anticoagulation. Thromb Haemost, 2000 ; 83 : 661-665

# TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

## FIGURES :

Page

N° 1 – Représentation schématique des différentes formes de la vitamine K.....	25
N° 2 – Représentation schématique du mécanisme d'action des AVK.....	26
N° 3 – Représentation schématique de la coagulation et du système fibrinolytique.....	34
N° 4 – Représentation schématique de la warfarine (Coumadine®).....	40
N° 5 – Représentation schématique de l'acénocoumarol (Sintron®).....	40
N° 6 – Représentation schématique de la phénindione (Pindione®).....	40
N° 7 – Résorption des anticoagulants oraux.....	41
N° 8 – Structure de R (+) - et S (-) – warfarine.....	42
N° 9 – Taux plasmatiques des facteurs II, V, IX et X et leur variation après blocage de leur synthèse et après reprise de la synthèse normale (simulation sur ordinateur).....	42
N° 10 – Fiche de recueil.....	90
N° 11 – Distribution des patients selon l'âge et les sexe.....	94
N° 12 - Répartition des patients en fonction du mois d'hospitalisation.....	95
N° 13 – Répartition des patients en fonction du TP.....	97
N° 14 – Répartition des patients en fonction de l'INR.....	97
N° 15 – Répartition selon la spécialité de l'anti vitamine K.....	98
N° 16 – Répartition de la présence d'un syndrome hémorragique en fonction de l'âge.....	103
N° 17 – Répartition des conduites thérapeutiques.....	111

## TABLEAUX :

N° 1 – Principales caractéristiques des AVK disponibles en France.....	43
N° 2 – Indications/Recommandations.....	63
N° 3 – Classification des saignements selon la FCSA.....	77

N° 4 – Recommandations en cas de surdosage aux AVK selon la 6° conférence de consensus de l'ACCP.....	78
N° 5 – Caractéristique de la population étudiée.....	101
N° 6 – Interactions médicamenteuses.....	107

# TABLE DES MATIERES

## PREMIERE PARTIE :

<b>-I- INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>-II- PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION ET DES ANTI-VITAMINES K.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1. Historique.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2. Physiologie de la coagulation.....</b>	<b>27</b>
2.2.1. Activation du facteur VII.....	28
2.2.2. Activation des facteurs X et IX.....	29
2.2.3. Activation de la prothrombine (facteur II).....	30
2.2.4. Fibrinof ormation.....	30
2.2.5. Surfaces cellulaires.....	31
2.2.6. Cellules phagocytaires.....	32
2.2.7. Moyens de régulation de la coagulation.....	33
<b>-III- DONNEES PHARMACOLOGIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Généralités.....</b>	<b>36</b>
<b>3.2. Facteurs de variabilité du traitement par AVK.....</b>	<b>44</b>
3.2.1. Facteurs généraux.....	44
3.2.1.1. Origine ethnique.....	44

3.2.1.2. Age.....	44
3.2.1.3. Régime alimentaire.....	45
3.2.1.4. Observance thérapeutique.....	46
3.2.2. Troubles de la résorption.....	47
3.2.2.1. Maladies gastro-intestinales.....	47
3.2.2.2. Flore intestinale.....	47
3.2.2.3. Cholestase.....	47
3.2.3. Fonction hépatique.....	48
3.2.4. Influences génétiques.....	48
3.2.4.1. Cytochrome P450.....	48
3.2.4.2. Affinité des récepteurs.....	50
3.2.4.3. Facteurs de coagulation vitamino K dépendant.....	50
3.2.5. Interactions médicamenteuses.....	50
3.2.5.1. Interactions au niveau de la liaison albumine.....	51
3.2.5.2. Interactions stéreo-sélectives.....	52
3.2.5.3. Interactions avec l'hémostase primaire.....	52
3.2.5.3.1. Aspirine.....	53
3.2.5.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	53
3.2.5.4. Alcool.....	54
<b>-IV- INDICATIONS CLINIQUES DES ANTI-VITAMINES K.....</b>	<b>55</b>
<b>4.1. Prothèses valvulaires.....</b>	<b>56</b>
<b>4.2. Fibrillation auriculaire.....</b>	<b>57</b>
<b>4.3. Infarctus du myocarde.....</b>	<b>58</b>
<b>4.4. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse.....</b>	<b>59</b>
<b>4.5. Traitement de la maladie thromboembolique veineuse.....</b>	<b>59</b>
<b>4.6. Autres indications thérapeutiques.....</b>	<b>61</b>
4.6.1. Accidents ischémiques cérébraux.....	61
4.6.2. Artériopathie oblitérante chronique.....	62
4.6.3. Valvulopathies.....	62

<b>-V- CONTRE INDICATIONS DES ANTI-VITAMINES K.....</b>	<b>64</b>
<b>5.1. Grossesse.....</b>	<b>65</b>
5.1.1. Effet tératogène.....	66
5.1.2. Lésions osseuses.....	66
5.1.3. Hémorragies fœtales.....	66
<b>5.2. Existence d'une diathèse hémorragique.....</b>	<b>67</b>
<b>5.3. Situations cliniques à très haut risque hémorragique.....</b>	<b>68</b>
5.3.1. Hypertension artérielle (HTA).....	68
5.3.2. Insuffisance rénale.....	68
5.3.3. Hépatopathies sévères .....	68
5.3.4. Maladies gastro-intestinales.....	69
5.3.5. Maladies cérébrales.....	69
5.3.6. Gestes interdits.....	69
<b>-VI- SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES ANTI-VITAMINES K.....</b>	<b>71</b>
<b>-VII- TRAITEMENT DES SURDOSAGES ET COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES.....</b>	<b>74</b>
7.1. Quels but ?.....	75
7.2. Moyens .....	76
<b>-VIII- PERSPECTIVES DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS.....</b>	<b>79</b>
8.1. Ximélagatran (Exanta®).....	80
8.2. Fondaparinux (Arixtra®).....	81

**DEUXIEME PARTIE :**

<b>-I- INTRODUCTION.....</b>	<b>85</b>
<b>-II- MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>86</b>
<b>2.1. Sélection des patients.....</b>	<b>87</b>
<b>2.2. Laboratoire d'hémostase.....</b>	<b>88</b>
<b>2.3. Recueil de données.....</b>	<b>88</b>
<b>2.4. Analyses statistiques.....</b>	<b>91</b>
<b>-III- RESULTATS.....</b>	<b>92</b>
<b>3.1. Fréquence.....</b>	<b>93</b>
<b>3.2. Age et sexe ratio.....</b>	<b>93</b>
<b>3.3. Répartition chronologique.....</b>	<b>95</b>
<b>3.4. Répartition selon les résultats biologiques du TP et/ou INR.....</b>	<b>96</b>
<b>3.5. Anti-vitamine K responsable du surdosage.....</b>	<b>98</b>
3.5.1. Molécule d'anti-vitamine K.....	98
3.5.2. Indication de l'anti-vitamine K.....	99
3.5.3. Ancienneté du traitement par l'anti-vitamine K.....	99
<b>3.6. Présentation cliniques du surdosage aux anti-vitamines K.....</b>	<b>102</b>
3.6.1. Manifestations cliniques hémorragiques révélatrices.....	102
3.6.2. Autres manifestations cliniques.....	102

3.6.3. Analyse multivariée des facteurs prédictifs de signes cliniques hémorragiques.....	103
<b>3.7. Présentation biologique du surdosage aux anti-vitamines K en dehors de l'hémostase.....</b>	<b>104</b>
<b>3.8. Facteurs favorisants.....</b>	<b>105</b>
3.8.1. Erreur de prise.....	105
3.8.2. Prises médicamenteuses associées.....	106
3.8.3. Episode infectieux et fièvre.....	108
<b>3.9. Devenir des patients.....</b>	<b>108</b>
3.9.1. Mortalité.....	108
3.9.2. Prise en charge thérapeutique.....	109
3.9.3. Durée d'hospitalisation.....	112
<b>-IV- DISCUSSION.....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>125</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>127</b>
<b>TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....</b>	<b>148</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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 les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



GIRAULT (Stéphane). — Surdosage aux anti-vitamines K : Etude rétrospective aux urgences du C.H.U. de Limoges en 2001 — 155 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 2002).

## RESUME :

Les traitements anticoagulants oraux ont une large utilisation en pathologie thrombotique à visée prophylactique et curative.

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez les patients accueillis aux urgences du C.H.U. de Limoges en 2001 et présentant un surdosage biologique aux antagonistes de la vitamine K (AVK) défini par un INR  $\geq 5$  et/ou TP  $\leq 20$  %. Leur incidence est de 3,4 ‰ de la population des urgences, alors qu'un syndrome hémorragique est présent chez 1 ‰ patient.

Les facteurs prédisposant au surdosage sont les interactions médicamenteuses (57,9 %) dont l'amiodarone (22,7 %) la créatinine  $\geq 120$  ml/mn (29,7 %), une hyperthermie  $\geq 38$  °C (16,1 %), une cytolysé hépatique  $\geq 2N$  (14,6 %) et une cholestase (4,9 %). Cependant aucun des facteurs étudiés n'a permis d'établir une corrélation entre le surdosage en AVK et la survenue d'un syndrome hémorragique ou la mortalité. Le taux de mortalité au cours de l'étude est élevé, 14,3 % dont 4 % secondaire à une complication hémorragique.

L'existence chez un patient d'au moins un facteur de risque de surdosage aux AVK tels que des comorbidités chroniques (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire,...), des événements intercurrents (fièvres, diarrhée, amaigrissements...) ou des interactions médicamenteuses doit conduire à une surveillance hebdomadaire de l'INR. La mise en place de cliniques des anticoagulants ont apporté des données épidémiologiques mais elles sont très lourdes en gestion. En attendant le remplacement des AVK par de nouvelles molécules efficaces et plus simples d'utilisation, une éducation des patients et des médecins pourrait être mise en place sur le même modèle que l'hémovigilance.

## MOTS CLES :

- AVK.
- INR.
- Interactions médicamenteuses.
- Cliniques d'anticoagulants.
- Education.

## OVER-ANTICOAGYLATION WITH ORAL ANTICOAGULANT : retrospective study in Limoges hospital emergency in 2001.

### SUMMARY :

Oral anticoagulant therapy was widely used for prophylaxis and curative treatment of thrombosis.

We realized a retrospective study among patients coming in Limoges hospital emergency in 2001 and had an over-anticoagulation defined by INR  $\geq 5$  and/or TP  $\leq 20$ %. The incidence is 3,4‰ of emergency population even though bleeding is present in 1‰ patient.

Risk factors for over-anticoagulation are drug interactions (57.9%) with amiodarone (22.7%), creatinine  $\geq 120$  ml/mn (29.7%), fever  $\geq 38$  °C (16.1%), hepatitis lysis  $\geq 2N$  (14.6%) and cholestasis (4.9%). However with none factor ther was correlation between over-anticoagulation and bleeding or mortality. The mortality rate in this study is high: 14.3% and 4% for bleeding.

Existence in patient at least one risk factor for anticoagulation like chronic comorbidities (congestive heart failure, renal insufficiency, impaired liver dysfunction) inherent events (fever, diarrhea, weight loss...) or drug interaction must induce a weekly INR control. Anticoagulation clinics allowed to do epidemiologic studies but with a heavy management. Until effective and simply use new molecules patients and consulting physicians education could be promoted such as hemovigilance.

**KEY WORDS :** Vitamin K antagonist INR, drug interactions, anticolagulation clinics, education.