

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université « Amar Telidji » Laghouat

Faculté de médecine



Projet de fin d'études de Doctorat en Médecine

Intitulé :

**Les accidents hémorragiques et thromboemboliques sous Acénocoumarol (AVK) : Étude à l'Hôpital mixte Colonel Lotfi de Laghouat**

Présenté et soutenu publiquement le 04/06/2025

**Réalisé par :**

MEBARKI Nourelhoda

**Encadré par :**

Dr. KHELIFI A.

Maitre-assistante en pharmacologie.

**JURY :**

Président : Dr BENMEDIOUNI F. Maitre-assistant en médecine interne

Examineur : Dr OUARNOUGHY A. Maitre-assistant en cardiologie.

**Année universitaire : 2024 – 2025**

## *Remerciements*

*Je remercie tout particulièrement Madame : **KHELIFI Aïcha** pour l'attention qu'elle a portée à ce travail. Sa rigueur, sa disponibilité et ses remarques pertinentes ont été précieuses tout au long de cette recherche.*

*Mes remerciements vont également aux membres de jury, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à la soutenance de ce mémoire.*

*Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de cardiologie, pour leur accueil chaleureux, leur disponibilité et leur collaboration tout au long de la phase de recueil des données. Leur implication a grandement contribué à la concrétisation de ce travail.*

*Enfin, merci à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réussite de ce travail.*

*Nour El Hoda*

# Table de matières

|  |    |
|--|----|
| Liste des abréviations   |    |
| Liste des figures  |    |
| Liste des tableaux   |    |
| Introduction -----   | 1  |
| Objectifs -----  | 2  |
| Partie théorique-----  | 3  |
| Chapitre I : Généralités -----   | 4  |
| 1 Rappel physiologique -----   | 4  |
| 1.1 Acteurs impliqués dans la coagulation -----                          | 4  |
| 1.2 Concept classique de la coagulation -----                            | 5  |
| 1.3 Concept actuel de la coagulation -----                               | 5  |
| 1.4 Régulation de la coagulation -----                                   | 6  |
| 2 Traitement anticoagulant -----   | 6  |
| 3 Effets utiles des anticoagulants en clinique -----                     | 8  |
| 3.1 La fibrillation atriale FA -----                                     | 8  |
| 3.1.1 Définition -----   | 8  |
| 3-1-2 Recommandations sur le traitement anticoagulant -----              | 8  |
| 3.2 Thrombose veineuse profonde TVP et embolie pulmonaire EP -----       | 11 |
| 3.2.1 Définition -----   | 11 |
| 3.2.2 Les modalités du traitement anticoagulant -----                    | 11 |
| 3.3 Prothèses valvulaires -----  | 14 |
| 3.3.1 Choix de prothèse valvulaire -----                                 | 14 |
| 3.3.2 Recommandations sur le traitement anticoagulant -----              | 15 |
| Chapitre II : les antivitamines K -----                                  | 16 |
| 1 Historique -----   | 16 |
| 2 Définition et présentation des spécialités -----                       | 16 |
| 3 Propriétés Pharmacologiques -----                                      | 18 |
| 3-1 Pharmacodynamie -----  | 18 |
| 3-2 Pharmacocinétique -----  | 19 |
| 3.3 Pharmacogénétique -----  | 19 |
| 3.4.2 Le gène CYP2C9 -----   | 19 |
| 3.4.2 Le gène VKORC1 -----   | 20 |
| 3.4 Interactions médicamenteuses -----                                   | 22 |
| 3.4.1 Interactions pharmacocinétiques -----                              | 22 |
| 3.4.2 Interactions pharmacodynamiques -----                              | 22 |
| 3.4.3 Interactions mixtes Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ----- | 23 |

|  |    |
|--|----|
| 3.4.4 Interactions d'origine inconnue -----  | 23 |
| 3.5 Alimentation et AVK -----  | 23 |
| 4 Indications -----  | 26 |
| 5 Contres indication -----   | 26 |
| 6 Effets indésirables -----  | 27 |
| 7 Surveillance biologique des patients sous AVK -----                                      | 28 |
| 7.1 Mesure de l'INR (International Normalized Ratio) -----                                 | 28 |
| 7.2 Mesure du TTR (Time in therapeutic range) -----  | 28 |
| Chapitre III : Les accidents hémorragiques et thromboemboliques sous antivitamines K ----- | 30 |
| 1 Epidémiologie -----  | 30 |
| 2 Les facteurs de risque -----   | 31 |
| 2.1 Les facteurs prédictifs de saignement -----  | 31 |
| 2.2 Les facteurs prédictifs de récurrence d'accident thrombotique -----                    | 32 |
| 3 Types et manifestations -----  | 33 |
| 3.1 Hémorragie majeure -----   | 33 |
| 3.2 Hémorragie mineure -----   | 34 |
| 4 Les protocoles de prise en charge -----  | 34 |
| 4.1 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique sous AVK -----                     | 34 |
| 4.2 Conduite à tenir devant une hémorragie sous AVK -----                                  | 35 |
| 5 Education thérapeutique -----  | 36 |
| 5.1 Définition -----   | 36 |
| 5.2 Contenu -----  | 37 |
| 5.3 Stratégies pédagogiques -----  | 37 |
| 5.4 Outils didactiques -----   | 38 |
| Partie pratique -----  | 40 |
| Chapitre I : Patients et Méthodes -----  | 41 |
| 1 Type et lieu de l'étude -----  | 41 |
| 2 Les critères de sélection -----  | 41 |
| 2.1 Critères d'inclusion -----   | 41 |
| 2.2 Critères d'exclusion -----   | 41 |
| 3 Recueil et analyse des données -----   | 41 |
| Chapitre II : Résultats -----  | 43 |
| 1 Répartition des patients selon le type d'accident -----                                  | 43 |
| 2 Répartition des accidents en fonction du sexe des patients -----                         | 43 |
| 3 Répartition des accidents en fonction de l'âge des patients -----                        | 44 |
| 4 Répartition des patients selon l'indication du traitement AVK -----                      | 45 |

|   |    |
|---|----|
| 5 Répartition des accidents en fonction de l'indication du traitement -----         | 46 |
| 6 Localisations et gravité des accidents hémorragiques -----                        | 48 |
| 7 Localisations des accidents thrombotiques -----                                   | 50 |
| 8 Statistiques descriptives de l'Hb -----   | 51 |
| 9 Répartition des accidents en fonction de la valeur INR -----                      | 51 |
| 10 Répartition des valeurs de DFG en fonction de type d'accident -----              | 52 |
| 11 Répartition des accidents en fonction de la posologie journalière de l'AVK ----- | 54 |
| 12 Traitements associés dans chaque type d'accident -----                           | 55 |
| 13 Comorbidités associées dans chaque type d'accident -----                         | 57 |
| 14 Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement AVK -----             | 58 |
| 15 Bilan hépatique -----  | 59 |
| 16 Le devenir des patients -----  | 59 |
| 17 Évaluation du niveau d'éducation thérapeutique -----                             | 60 |
| Chapitre III : Discussion -----   | 62 |
| 1 La répartition des accidents hémorragiques et thromboemboliques -----             | 62 |
| 2 Le sexe -----   | 62 |
| 3 L'âge -----   | 63 |
| 4 L'indication du traitement -----  | 63 |
| 5 Localisation et gravité des accidents hémorragiques -----                         | 64 |
| 6 Localisations des accidents thrombotiques -----                                   | 65 |
| 7 Corrélation entre les valeurs de l'INR et le type d'accident -----                | 65 |
| 8 La fonction rénale -----  | 66 |
| 9 L'ancienneté du traitement -----  | 67 |
| 10 La posologie journalière -----   | 67 |
| 11 Les traitements associés -----   | 68 |
| 12 Les comorbidités associées -----   | 69 |
| 13 Le pronostic des accidents hémorragiques et thrombotiques -----                  | 69 |
| 14 Evaluation du niveau d'éducation thérapeutique -----                             | 70 |
| Limites du travail -----  | 71 |
| Perspectives du travail-----  | 71 |
| Conclusion -----  | 72 |
| Références bibliographiques -----   | 73 |

Résumé ----- 77

Abstract----- 78

موجز ----- 79

## Liste des abréviations

**ADO** : Antidiabétiques oraux

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdien

**AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdien

**AODs** : Anticoagulants oraux directs

**ARA2** : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

**ARM** : Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes

**AT** : Antithrombine

**ATB** : Antibiotiques

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AVK** : Antivitamines K

**BB** : Bêta-bloquants

**BNP** : Brain Natriuretic Peptide (peptide natriurétique de type B)

**CMH** : Cardiomyopathie hypertrophique

**CMI** : Cardiomyopathie ischémique

**CCP** : Concentrés de complexes prothrombiniques

**CYP1A2** : Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2

**CYP2C19** : Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19

**CYP2C9** : Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire

**ECG** : Électrocardiogramme

**EP** : Embolie pulmonaire

**ESC** : European Society of Cardiology

**FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HIC** : Hémorragie intracrânienne

**HIV** : Virus de l'immunodéficience humaine

**HNF** : Héparine non fractionnée

**HTA** : Hypertension artérielle

**INR** : International Normalized Ratio (ratio normalisé international)

**IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons

**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

**ISGLT2** : Inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2

**ISI** : Indice de sensibilité internationale

**ISRS** : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**ISTH** : International Society on Thrombosis and Haemostasis

**IV** : Intraveineux

**KH<sub>2</sub>** : Forme réduite de la vitamine K (vitamine K hydroquinone)

**NIHSS** : National institute of health stroke score

**PAD** : Pression artérielle diastolique

**PAS** : Pression artérielle systolique

**PO** : Per os (voie orale)

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RVAo** : Rétrécissement valvulaire aortique

**SNP** : Polymorphisme simple de nucléotide

**RVM** : Rétrécissement valvulaire mitral

**SPT** : Syndrome post-thrombotique

**TF** : Facteur tissulaire

**TFPI** : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

**TP** : Temps de prothrombine

**TTR** : Time in Therapeutic Range (temps dans l'intervalle thérapeutique)

**TVP** : Thrombose veineuse profonde

**VG** : Ventricule gauche

**VKOR** : Vitamine K époxyde réductase

**VKORC1** : Vitamine K époxyde réductase complex subunit 1

**MTEV** : Maladie thromboembolique veineuse

## Liste des figures

Figure 1 : Cascade de la coagulation sanguine

Figure 2: Le nouveau concept de la coagulation

Figure 3: Inhibiteurs physiologiques de la coagulation et leurs actions

Figure 4: Evolution des traitements anticoagulants

Figure 5: Classification des anticoagulants selon la voie d'administration

Figure 6: Les anticoagulants et leurs sites d'action

Figure 7: Résumé de la nouvelle recommandation FA – ESC 2024

Figure 8: Le score de SHADsVA

Figure 9: Traitement classique de la MTEV

Figure 10 : Modalités de traitement de la TVP par les AODs

Figure 11: Algorithme décisionnel pour le choix de prothèse valvulaire

Figure 12: Structure chimiques des antivitamines k

Figure 13: Les antivitamines K commercialisés en France

Figure 14: L'AVK commercialisé en Algérie

Figure 15: Cycle de la vitamine k et mode d'action des AVK

Figure 16: Représentation schématique de la corrélation INR-risque thromboembolique et hémorragique

Figure 17: Exemple de stabilité et d'instabilité d'anticoagulothérapie à la warfarine

Figure 18: Le score de GARFIELD-AF

Figure 19 : Prise en charge d'une hémorragie sous AVK

Figure 20 : Guide d'entretien éducatif sur les AVK

Figure 21: Fiche pratique destiné au patient pour la gestion du traitement AVK

Figure 22: Répartition des patients selon le type d'accident

Figure 23: Répartition des accidents selon le sexe

Figure 24: Répartition des accidents selon deux tranches d'âge

Figure 25: Répartition des patients selon l'indication du traitement AVK

Figure 26: Répartition des accidents selon l'indication du traitement AVK

Figure 27: Localisations des accidents thrombotiques

Figure 28: Répartition des accidents hémorragiques selon la gravité

Figure 29: Localisations des accidents thrombotiques

Figure 30: Statistiques descriptives de l'Hb dans chaque type d'accident

Figure 31: Répartition des accidents selon la valeur de l'INR

Figure 32: Répartition des accidents selon le DFG

Figure 33: Répartition des accidents selon la posologie journalière

Figure 34: Traitements associés dans chaque type d'accident

Figure 35: Comorbidités associées dans chaque type d'accident

Figure 36: Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement

Figure 37: Répartition des accidents selon le devenir des patients

Figure 38: Connaissance des patients sur le traitement AVK

## Liste des tableaux

- Tableau 1:Facteurs et protéines de la coagulation
- Tableau 2:Anticoagulants injectables pour le traitement d'EP et la TVP
- Tableau 3:L'anticoagulant de choix en cas de MTEV selon les comorbidités
- Tableau 4:Récapitulatif des médicaments à forte probabilité d'interaction avec les AVKs
- Tableau 5:Les aliments riches en vitamine K
- Tableau 6:Associations AVK-plantes médicinales et effets indésirables
- Tableau 7:Allèles du CYP2C9 et leurs fréquences dans les différents groupes ethniques
- Tableau 8: Liste des polymorphismes les plus fréquemment rencontrés dans le gène VKORC1
- Tableau 9:Les indications des AVKs, durée du traitement et INR cible
- Tableau 10: Le score de HAS-BLED
- Tableau 11:Prise en charge des surdosages en antivitamine K \_HAS 2008
- Tableau 12:Tableau de surveillance des résultats de l'INR
- Tableau 13:Répartition des accidents selon le sexe
- Tableau 14:Répartition des accidents selon deux tranches d'age
- Tableau 15:Répartition des patients selon l'indication du traitement AVK
- Tableau 16:Répartition des accidents selon l'indication du traitement AVK
- Tableau 17:Localisations des accidents hémorragiques
- Tableau 18:Localisations des accidents thrombotiques
- Tableau 19:Répartition des accidents en fonction de la valeur INR
- Tableau 20:Répartition des accidents selon le DFG
- Tableau 21:Répartition des accidents selon la posologie journalière de l'AVK
- Tableau 22:Traitements associés dans chaque type d'accident
- Tableau 23:Comorbidités associées dans chaque type d'accident
- Tableau 24:Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement AVK
- Tableau 25:Répartition des accidents selon le devenir des patients
- Tableau 26:Connaissance des patients par domaine

# Introduction

## Introduction

Le traitement anticoagulant constitue un axe thérapeutique majeur dans la prévention et la prise en charge des pathologies thromboemboliques, telles que les cardiopathies emboligènes, la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il permet de réduire les risques de récurrence et d'améliorer le pronostic des patients.

Pendant plus de six décennies, les antivitamines K (AVK) ont été la seule classe d'anticoagulants oraux disponible sur le marché. Ce n'est qu'au milieu des années 2000 qu'une nouvelle classe médicamenteuse a vu le jour : les anticoagulants oraux directs (AOD), initialement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO).

Malgré l'émergence des AOD, qui simplifient la gestion thérapeutique grâce à un suivi biologique minimal, les AVK conservent une place importante dans le traitement des maladies thromboemboliques, notamment en raison de leur coût abordable et de leur large disponibilité. Parmi les AVK, la warfarine est la plus utilisée à l'échelle mondiale, largement prescrite et mieux évaluée dans de nombreuses études cliniques. Elle demeure un traitement de référence dans plusieurs pays. Cependant, l'Acénocoumarol est le seul AVK utilisé en Algérie, il continue d'être largement prescrit, malgré une documentation scientifique moins abondante que celle de la warfarine.

Bien que leur efficacité soit largement reconnue, leur maniement en apparence facile reste encore délicat compte tenu d'une marge thérapeutique étroite, de nombreuses interactions médicamenteuses, des variations intra et interindividuelles importantes et une compliance plus ou moins effective du patient.

Toutefois, l'utilisation des AVK, y compris l'Acénocoumarol, est associée à des risques iatrogènes notables, notamment des accidents hémorragiques en cas de surdosage, ainsi que, dans certains cas, des événements thrombotiques paradoxaux témoignant d'une inefficacité thérapeutique. Plusieurs études ont mis en évidence ces risques, bien que peu d'entre elles se soient spécifiquement penchées sur l'Acénocoumarol. Cela souligne l'importance de mener des recherches supplémentaires sur cette molécule, en particulier dans des contextes où elle représente l'unique option thérapeutique disponible, comme c'est le cas en Algérie.

C'est dans cette perspective que s'inscrit notre travail. La première partie de ce mémoire sera consacrée à une revue bibliographique, réalisée à partir de sources scientifiques fiables telles que PubMed, ResearchGate, Google Scholar et ScienceDirect. Elle sera suivie d'une deuxième partie, qui constituera l'axe central de ce travail, dédiée à notre étude de terrain.

## **Objectifs :**

Les objectifs de ce travail sont :

1-Objectifs principaux :

- Recenser les accidents hémorragiques et thromboemboliques liés à l'Acénocoumarol.
- Identifier les caractéristiques des patients présentant ces accidents et les facteurs de risque de survenu de ces accidents.

2-Objectif secondaire :

- Evaluer le niveau d'éducation thérapeutique chez ces patients.

# Partie théorique

## Chapitre I : Généralités

### 1 Rappel physiologique :

L'hémostase est un processus physiologique déclenché par une lésion vasculaire. Elle implique des mécanismes biochimiques intracellulaires et l'activation des facteurs plasmatiques de la coagulation, circulant sous forme de précurseurs inactifs dans le sang. L'équilibre entre tous les mécanismes biochimiques intracellulaires, les facteurs procoagulants et les mécanismes anticoagulants (système fibrinolytique, facteurs et système de l'anticoagulation naturelle...) est fondamental. Cet équilibre assure le maintien de l'état liquide du sang dans l'appareil cardiovasculaire. La rupture de cet équilibre entraîne l'apparition d'un processus hémorragique ou thrombotique

On distingue classiquement trois périodes interdépendantes :

- L'hémostase primaire avec :
  - Le temps vasculaire (vasoconstriction)
  - Le temps plaquettaire (formation du thrombus blanc)
- La coagulation plasmatique (hémostase secondaire)
- La fibrinolyse. <sup>1</sup>

### 1.1 Acteurs impliqués dans la coagulation :

Les facteurs de coagulation sont des protéines plasmatiques synthétisées essentiellement par le foie, ils circulent sous forme inactive, et sont activés en cascade. Ils peuvent être classés en trois groupes distincts : facteurs à activité enzymatique, protéines dépourvues d'activité enzymatique servant de cofacteurs et un substrat.

Tableau 1:Facteurs et protéines de la coagulation

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

2

## 1.2 Concept classique de la coagulation :

Le modèle classique de la coagulation est scindé en deux voies :

- **La voie intrinsèque** : activée par un contact avec des surfaces chargées négativement (comme le Kaolin).
- **La voie extrinsèque** : activée par l'ajout dans le plasma de thromboplastine
- Chacune de ces voies aboutit à **la voie finale commune** qui active la prothrombine (II) en thrombine (IIa) transformant le fibrinogène en fibrine.

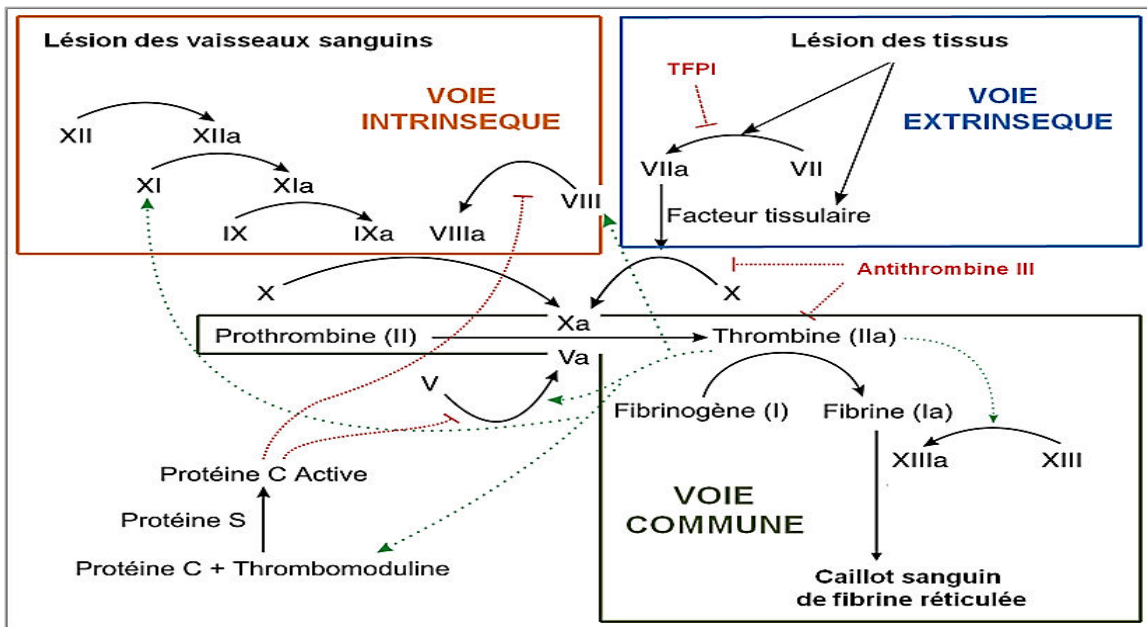


Figure 1 : Cascade de la coagulation sanguine <sup>3</sup>

## 1.3 Concept actuel de la coagulation :

L'identification de la fonction des surfaces cellulaires et des cellules porteuses de TF a conduit à l'élaboration d'un modèle de coagulation qui se caractérise par trois phases : initiation suivie d'amplification puis de propagation.

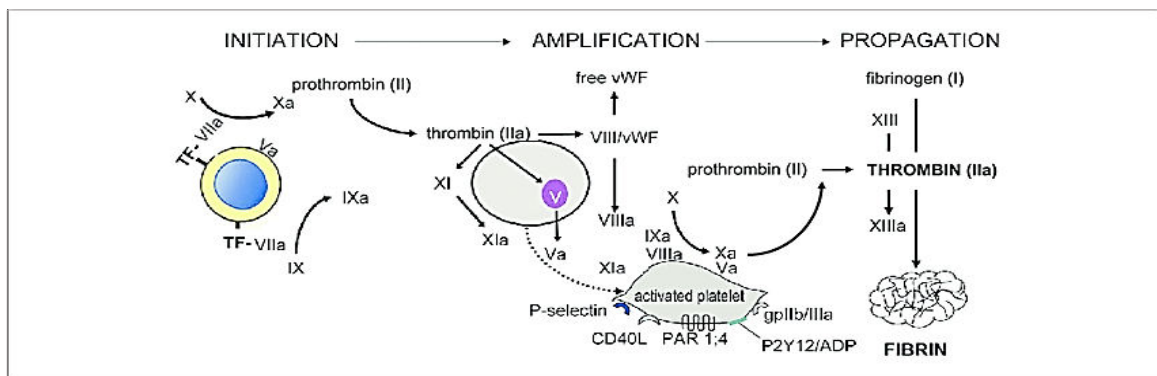


Figure 2: Le nouveau concept de la coagulation <sup>4</sup>

## 1.4 Régulation de la coagulation :

Parallèlement à la mise en œuvre des facteurs plasmatiques pour la coagulation, il existe une inhibition physiologique de ce processus assurée par :

- L'antithrombine (AT)
- Protéine C et son cofacteur protéine S
- L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)
- Protéine Z

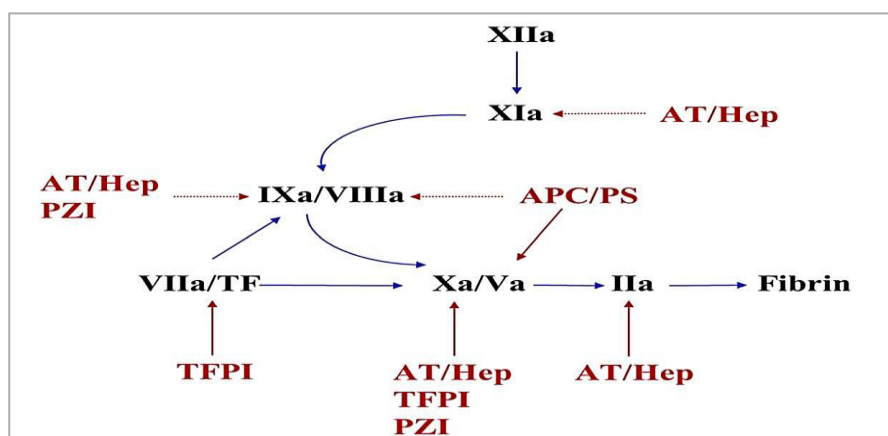


Figure 3: Inhibiteurs physiologiques de la coagulation et leurs actions<sup>5</sup>

## 2 Traitement anticoagulant :

Depuis plusieurs décennies, le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques veineuses et cardiovasculaires reposent sur l'utilisation des antagonistes de la vitamine K (AVK) et des dérivés hépariniques. Cependant, le recours à ces molécules présente de nombreux inconvénients. En effet, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des AVK sont imprévisibles et l'obtention d'une dose optimale d'AVK s'avère difficile. De leur côté, les héparines ne sont administrables qu'en injection et augmentent le risque de thrombopénie. Toutes ces conséquences ont abouti à la recherche par les firmes pharmaceutiques d'un anticoagulant idéal qui ciblerait une enzyme spécifique de la coagulation ou une étape de la cascade de la coagulation et qui augmenterait l'efficacité ainsi que la sécurité d'utilisation. Dans les années 2000, de nouvelles molécules nommées anticoagulants oraux directs (AODs) ont vu le jour dans l'arsenal thérapeutique (voir figure 4) (Perzborn et al. 2011). Cependant, en 1992, l'équipe de Brandstetter et al avait déjà accompli des recherches sur l'inhibiteur direct de la thrombine avec des structures cristallines.

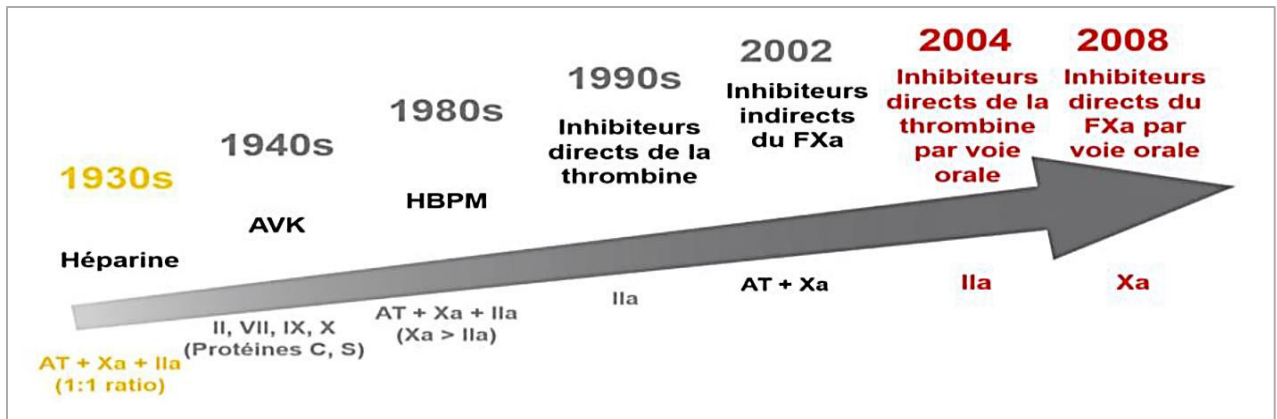


Figure 4: Evolution des traitements anticoagulants <sup>6</sup>

Les inhibiteurs de la coagulation ou anticoagulants que l'on peut schématiquement scinder en :

- **Anticoagulants par voie injectable**
- **Anticoagulants par voie orale** qui comprennent :
  - Les **inhibiteurs indirects** de la coagulation = inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamines K dépendants = **AVK**
  - Les **inhibiteurs directs** de la coagulation = anticoagulants oraux directs = **AODs**

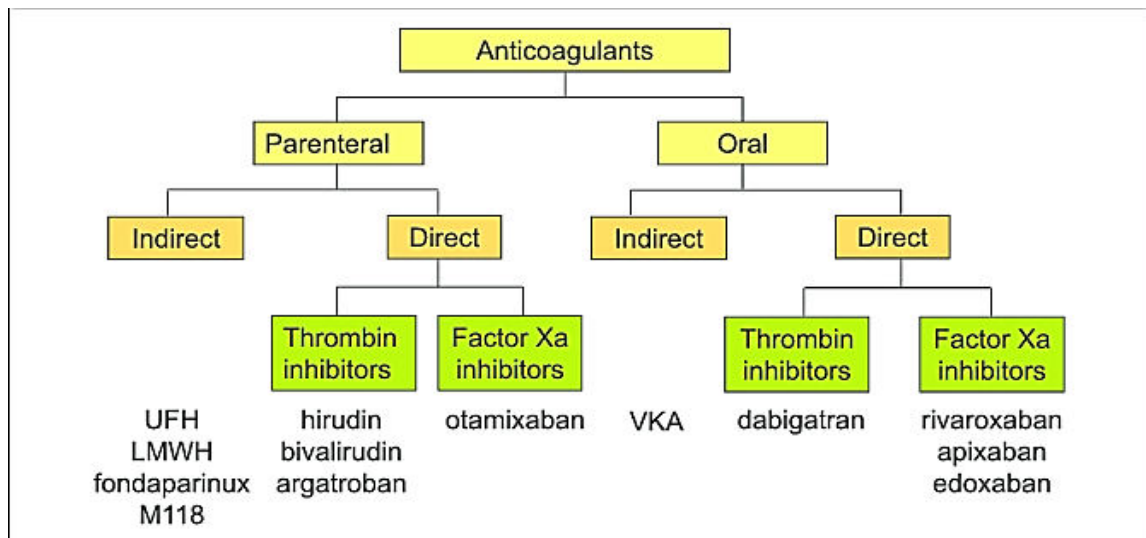


Figure 5: classification des anticoagulants selon la voie d'administration <sup>4</sup>

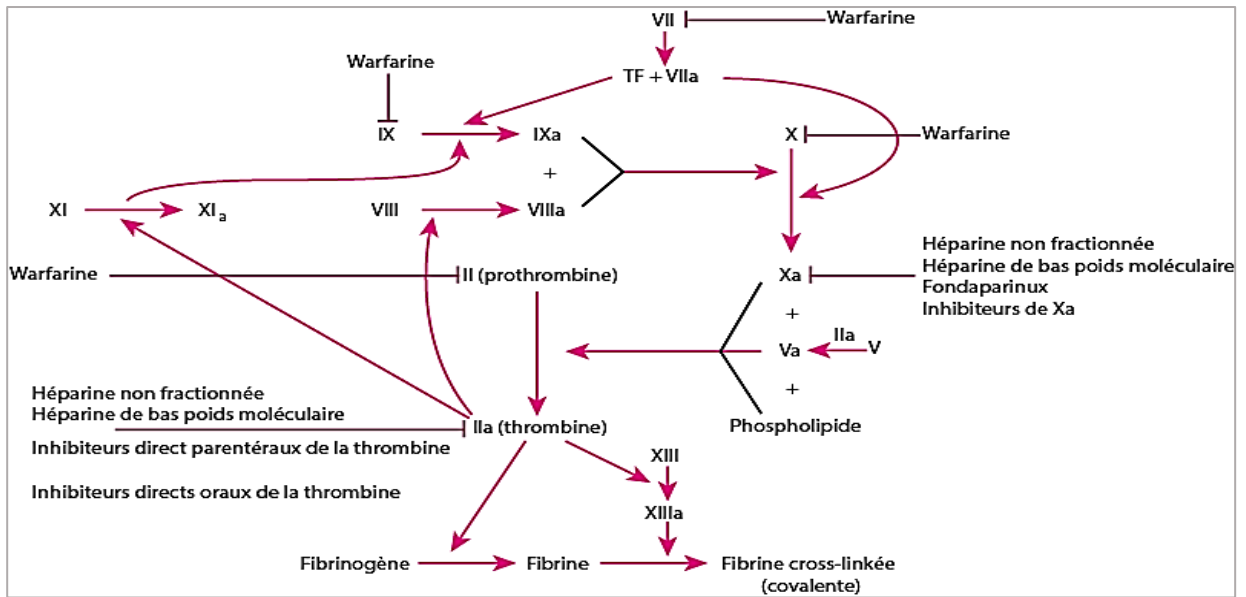


Figure 6: Les anticoagulants et leurs sites d'action <sup>7</sup>

### 3 Effets utiles des anticoagulants en clinique :

#### 3.1 La fibrillation atriale FA :

##### 3.1.1 Définition :

La fibrillation atriale (FA) est une tachycardie supraventriculaire une activation électrique atriale très rapide (600 à 800 par minute) et totalement non coordonnée, induisant une contraction atriale inefficace. Le diagnostic de FA nécessite une documentation électrocardiographique. Par convention, il nécessite l'enregistrement d'un épisode d'une durée d'au moins 30 secondes. L'évolution naturelle de la FA est la récurrence et la persistance. Il a été estimé qu'au cours de la vie, le risque de développer une FA est d'environ 1 sur 3. Elle est associée à une augmentation de la morbi-mortalité. Le diagnostic précoce de la fibrillation atriale et son traitement sont donc primordiaux. <sup>8</sup>

##### 3-1-2 Recommandations sur le traitement anticoagulant :

Les guidelines de 2024 introduisent le concept d'AF-CARE dont les 4 piliers sont : prise en charge des Comorbidité, Anticoagulation pour diminuer le risque d'AVC et embolies, Réduction des symptômes par contrôle de fréquence et rythme, Evaluation/Réévaluation).

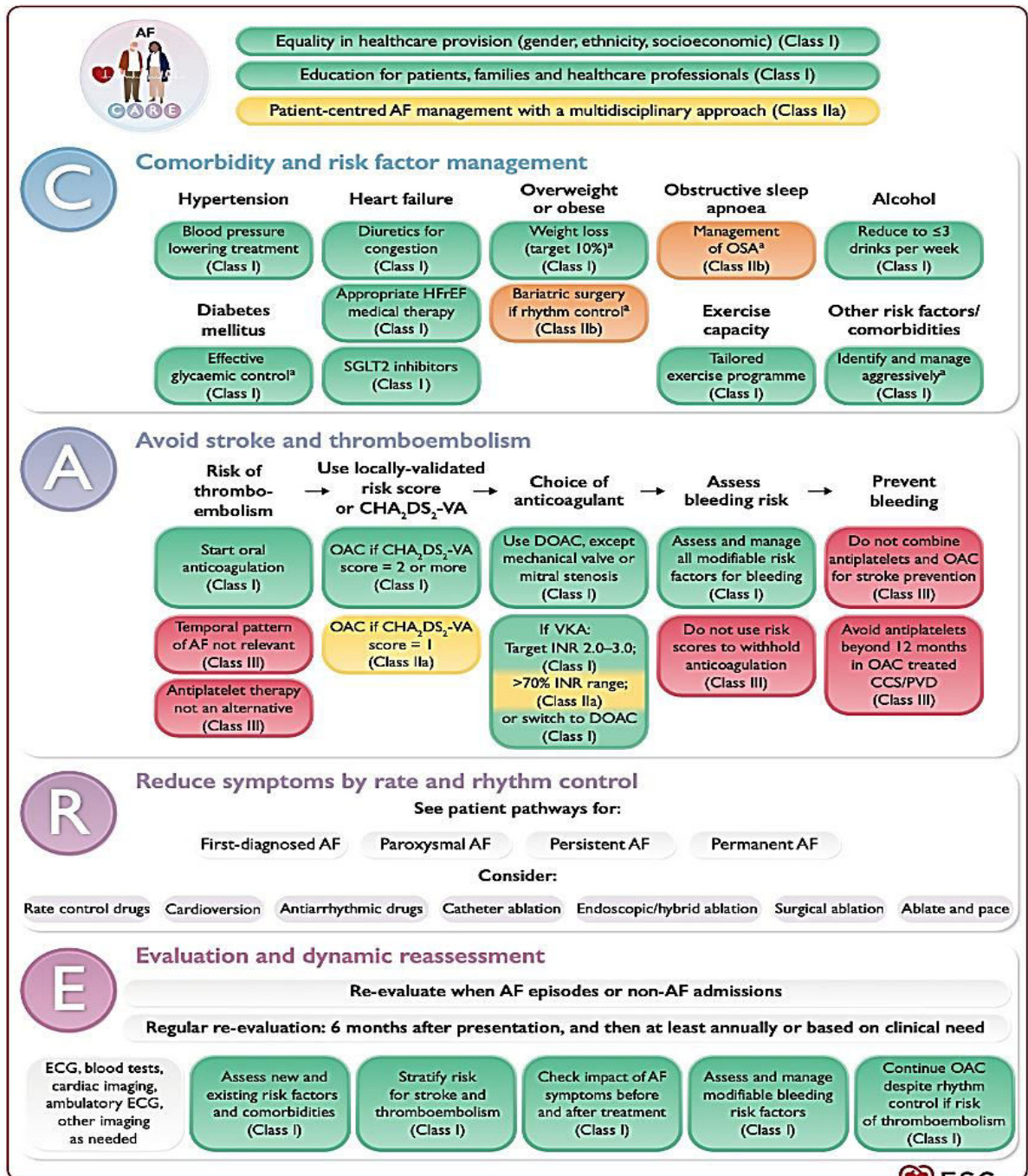


Figure 7: Résumé de la nouvelle recommandation FA – ESC 2024<sup>9</sup>

La fibrillation atriale constitue un facteur de risque majeur de thrombo-embolie, multipliant par 5 le risque d'AVC ischémique. Le risque « cut-off » est généralement fixé à 0.6-1 % d'évènement embolique annuelle pour que la balance soit favorable à l'introduction d'un traitement anticoagulant.

Pour évaluer ce risque, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc a été simplifié en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VA n'incluant plus le sexe féminin. Les indications d'anticoagulation en cas de FA sont désormais :

- CHA2DS2VA  $\geq 2$  : Anticoagulation recommandée (grade I).
- CHA2DS2VA = 1 : Anticoagulation recommandée (grade IIA).

### TABLEAU 1

#### Les éléments du nouveau score CHAD<sub>2</sub>VAS<sub>2</sub>VA

|   |   |
|---|---|
| - C : insuffisance cardiaque clinique OU FEVG < 40 % asymptomatique | - S <sub>2</sub> : épisode thromboembolique                               |
| - H : hypertension traitée ou non                                   | - V : maladie coronarienne ou vasculaire, symptomatique ou asymptomatique |
| - A <sub>2</sub> : âge $\geq 75$ ans                                | - A : âge 65-74 ans   |
| - D : diabète traité ou non   |   |

Figure 8: Le score de SHADsVA <sup>10</sup>

Le type d'épisode (paroxystique, persistant, permanent) ne doit pas intervenir dans la prise de décision de prise en charge.

Quelques cas particuliers à connaître : l'anticoagulation est systématique en cas de FA associée à une CMH ou amylose cardiaque (grade I-B).

Enfin, chez les patients avec FA infraclinique (dépisté par matériel endovasculaire ou portatif sans piste ECG) : une anticoagulation peut être débutée si le risque hémorragique est faible (grade IIB-B).

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont préférés aux AVK en raison de leur efficacité équivalente et de leur profil de sécurité supérieur, notamment une réduction de 50 % des hémorragies intracrâniennes. Ils sont contre-indiqués chez les patients avec des valves cardiaques mécaniques ou une sténose mitrale modérée à sévère.

Lors des interventions chirurgicales cardiaques, la fermeture chirurgicale de l'auricule est désormais recommandée comme traitement adjuvant (grade I-B), conformément aux résultats de l'étude LAOOS III.

Les scores de risque de saignement ne sont pas recommandés pour décider de l'initiation ou de l'arrêt de l'AODs, afin d'éviter une sous-utilisation de l'anticoagulation. Le score HAS-BLED quitte aussi la recommandation .<sup>9</sup>

## **3.2 Thrombose veineuse profonde TVP et embolie pulmonaire EP :**

### **3.2.1 Définition :**

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont deux présentations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et ont les mêmes facteurs prédisposants.

- La TVP est définie comme l'obstruction thrombotique d'un tronc veineux profond localisé généralement au niveau des membres inférieurs : on distingue les TVP proximales et les TVP distales. Le risque d'EP est beaucoup plus important en cas de TVP proximale que distale.
- L'EP est la conséquence de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des thrombus et est le plus souvent secondaire à une TVP (70 %). Environ 50 % des patients ayant une TVP proximale ont aussi une EP sur l'angioscanner pulmonaire mais reste cliniquement asymptomatique.

L'objectif de la prise en charge de la TVP est de prévenir ses complications dont les plus redoutées sont :

- L'embolie pulmonaire (EP) (complication précoce) ;
- Le syndrome post-thrombotique (SPT) (complication tardive).

La prise en charge de l'EP vise à réduire la mortalité et la morbidité, le risque d'évolution vers le cœur pulmonaire post-embolique et le risque de récurrences.<sup>11</sup>

### **3.2.2 Les modalités du traitement anticoagulant :**

La prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique veineuse (MVTE), qu'il s'agisse d'une embolie pulmonaire (EP) ou d'une thrombose veineuse profonde (TVP), comprend trois étapes :

- Le traitement initial, qui inclut les 5 à 21 premiers jours,
- Le traitement au long cours, qui dure 3 à 6 mois,
- Un éventuel traitement de durée prolongée non définie, à réévaluer au moins annuellement.<sup>12</sup>

Les deux premiers étapes comportent désormais deux modalités : une première option bien documentée et codifiée, ayant fait l'objet de recommandations internationales et nationales consensuelles de grade A qui repose sur l'institution rapide d'un traitement héparinique injectable ainsi que d'un relais précoce par antivitamine K (AVK) avec période de chevauchement ; une deuxième option reposant sur les anticoagulants oraux directs (AODs), avec ou sans héparinothérapie préalable.<sup>13</sup>

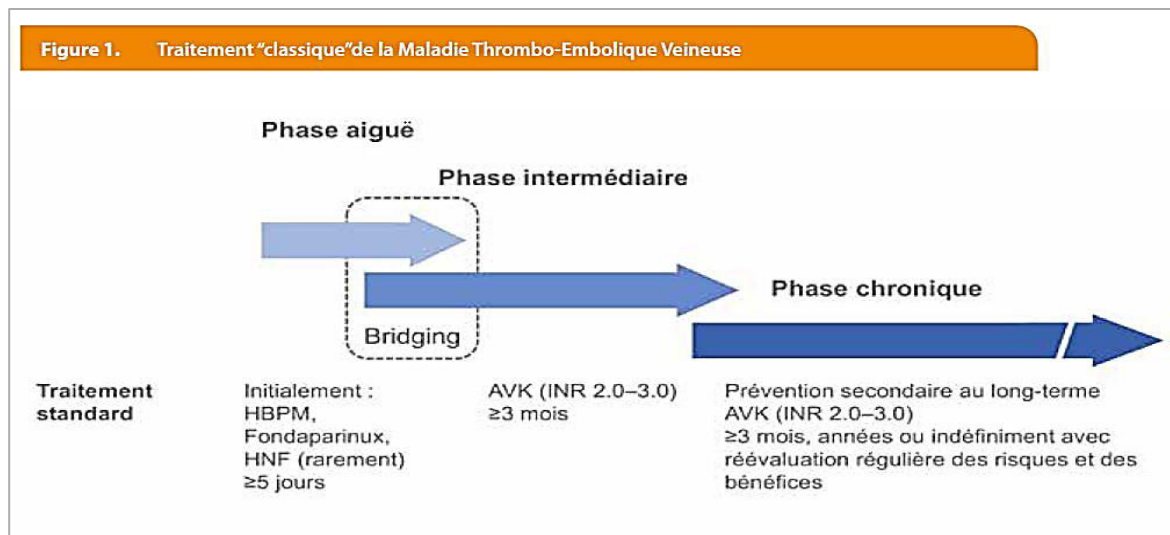


Figure 9: Traitement classique de la MTEV<sup>14</sup>

L'efficacité du traitement par AVK prend plusieurs jours. Donc il est nécessaire de poursuivre le traitement parentéral par HBPM au minimum 5 jours, jusqu'à l'obtention d'un INR thérapeutique entre 2 et 3 lors de deux dosages successifs à un intervalle de 24h ou plus. De plus, un traitement concomitant par HBPM est requis au moment d'initier le traitement par AVK parce que ces derniers induisent au démarrage un état d'hypercoagulabilité (chute rapide de la protéine C anticoagulante).

Le traitement par AVK, dans la majorité des cas, peut être débuté le jour du diagnostic. Le monitoring de ce traitement nécessite des contrôles répétés de l'INR car de nombreux facteurs interfèrent avec l'activité des antivitamines K : l'alimentation, la polymédication, etc..<sup>14</sup>

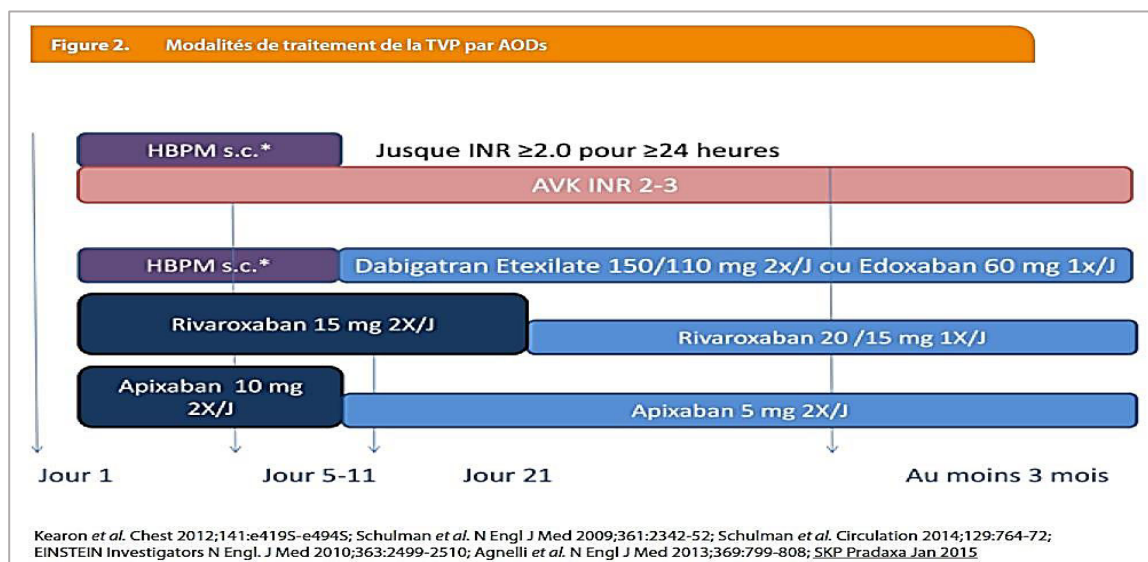


Figure 10 : Modalités de traitement de la TVP par les AODs<sup>14</sup>

Les avantages des AODs sont multiples dans ce contexte. Ils n'ont pas besoin de monitoring biologique chez la plupart des patients, leur action n'est pas modifiée par le régime alimentaire et certains d'entre

eux (Apixaban, Rivaroxaban) ne nécessitent pas l'introduction préalable d'héparine. Du moins, pour ces deux AODs, les études ont prouvé qu'ils peuvent être utilisés d'emblée, dès le diagnostic, sans recours préalable à un traitement de quelques jours par HBPM. Ils ont également moins d'interactions que les AVKs, à l'exception d'interactions avec les traitements anti-HIV, anti-fongiques, immunosuppresseurs. Un des désavantages potentiels est l'absence d'antidote spécifique en cas de complication hémorragique ou de nécessité de réversibilité rapide, sauf pour le dabigatran pour lequel un agent neutralisant existe (Idarucizumab, Praxbind®) et est disponible. Des antidotes des AODs ciblant le FXa sont en cours de validation avec des résultats prometteurs. Le coût des AODS est (actuellement) très supérieur à celui des AVK, mais il est compensé par l'absence de nécessité de monitoring biologique régulier et une moindre incidence de complications hémorragiques.<sup>14</sup>

Tableau 2: Anticoagulants injectables pour le traitement d'EP et la TVP

| ANTICOAGULANTS INJECTABLES POUR LE TRAITEMENT EP ET TVP   |   |
|---|---|
| Molécule  | Posologie et mode d'administration  |
| <b>HNF</b><br><b>Héparine non fractionnée</b>   | <b>Voie intraveineuse</b> : bolus de 80 UI/kg et dose initiale 18 UI/kg/h, puis la dose sera adaptée à l'anti-Xa<br><b>Voie sous cutanée</b> : dose initiale 500 UI/kg/24 h répartie en 2 ou 3 injections selon le volume à injecter, puis la dose sera adaptée à l'anti-Xa; 333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures sans surveillance de l'anti-Xa |
| <b>HBPM</b>   | Voie sous-cutanée   |
| <b>ENOXAPARINE</b>  | 100 UI/kg/12 h  |
| <b>DALTÉPARINE</b>  | 100 UI/kg/12 h ou si cancer : 200 UI/kg/24 h pendant 1 mois puis 150 UI/kg/24 h   |
| <b>TINZAPARINE</b>  | 175 UI/kg/24 h  |
| <b>NADROPARINE</b>  | 85 UI/kg/12 h ou 170 UI/kg/24 h   |
| <b>FONDAPARINUX</b>   | Voie sous cutanée<br><50 kg : 5 mg/24 h<br>50 à 100 kg : 7,5 mg/24 h<br>>100 kg : 10 mg/24 h  |
| <i>EP : Embolie Pulmonaire – TVP : Thrombose Veineuse Profonde<br/>UI : Unité Internationale - HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire</i> |   |

13

Le Fondaparinux et les HBPM (Enoxaparine, Nadroparine, Daltéparine, Tinzaparine) constituent les traitements standards de la TVP car ils sont aussi efficaces, plus faciles à utiliser et présentent un risque hémorragique moindre que l'Héparine non Fractionnée (HNF).

Le Fondaparinux est le premier choix, notamment en Suisse et en France. Son principal avantage est son origine synthétique, contrairement aux HNF et aux HBPM ; il ne nécessite pas de contrôler les plaquettes car il n'induit en principe pas de thrombopénie immuno-allergique.

Pour les femmes enceintes ou qui allaitent les HBPM constituent le traitement privilégié (données insuffisantes pour le Fondaparinux).

Lors d'insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine <30 ml/min, il s'agit de diminuer les doses et/ou d'augmenter l'intervalle entre les doses, et de suivre l'activité anti-Xa ou alors de passer à une HNF (ce qui en pratique est rarement fait).

Pour les patients présentant une TVP dans un contexte néoplasique, les HBPMs constituent un traitement de choix même si un nombre croissant d'études démontrent que les AODs peuvent être utilisés.<sup>14</sup>

Compte tenu des avantages et des inconvénients des différents anticoagulants disponibles, la sélection se fait selon les circonstances de survenue de la thrombose veineuse, tel que décrit dans le tableau 3.

Tableau 3: L'anticoagulant de choix en cas de MTEV selon les comorbidités

| Tableau 1. Facteurs qui peuvent influencer le choix de l'anticoagulant en cas de MTEV |  |
|---|--|
| Comorbidités  | Anticoagulant(s) de choix                    |
| Cancer  | HBPM   |
| Maladie hépatique ou coagulopathie  | HBPM   |
| Insuffisance rénale et clearance à la créatinine <30 ml/min                           | AVK<br>HBPM avec suivi attentif de l'anti-Xa |
| Maladie coronarienne  | AVK<br>Rivaroxaban<br>Apixaban<br>Edoxaban   |
| Dyspepsie ou ATCD d'hémorragie digestive haute  | AVK<br>Apixaban                              |
| Grossesse ou possibilité de grossesse   | HBPM   |
| Mauvaise compliance   | AVK<br>AOD                                   |
| Syndrome anti-phospholipide   | HBPM – AVK                                   |

14

### 3.3 Prothèses valvulaires :

#### 3.3.1 Choix de prothèse valvulaire :

Il existe 2 grands types de prothèses valvulaires : les prothèses mécaniques et les prothèses biologiques :

- Les prothèses mécaniques exposent au risque thromboembolique mais également hémorragique du fait du traitement anticoagulant.
- Les prothèses biologiques exposent au risque de dégénérescence et donc de réintervention.

La sélection se fait donc selon :

- Le choix éclairé du patient, son espérance de vie et son mode de vie ;
- La balance risque thromboembolique/risque hémorragique ;
- Le risque de dégénérescence structurelle.

- Les prothèses mécaniques sont généralement préférées chez les sujets d'âge < 60 ans pour les prothèses aortiques ou < 65 ans pour les prothèses mitrales.
- Les prothèses biologiques sont généralement indiquées chez les sujets d'âge > 65 ans pour les prothèses aortiques ou > 70 ans pour les prothèses mitrales (dont la durabilité est moindre).

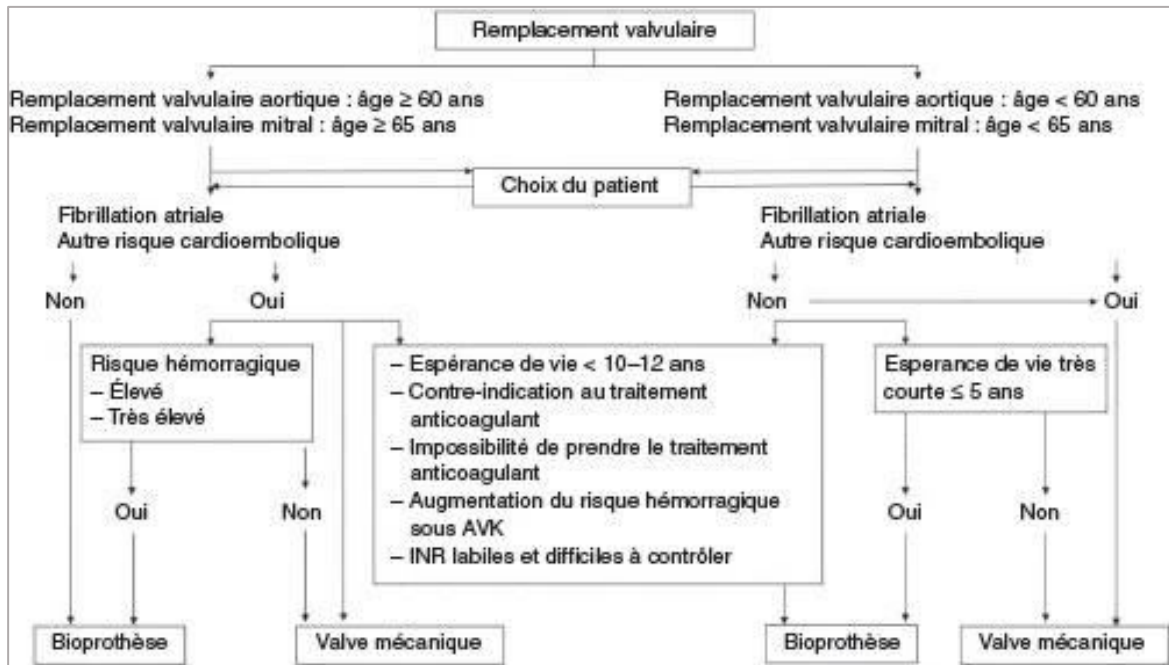


Figure 11: Algorithme décisionnel pour le choix de prothèse valvulaire <sup>15</sup>

### 3.3.2 Recommandations sur le traitement anticoagulant :

#### ➤ Valve mécanique :

- Un traitement anticoagulant par un AVK est recommandé pendant toute la vie chez tous les patients.
- Un relais par des doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandé lorsque le traitement AVK doit être interrompu.
- L'utilisation des AOD est contre-indiquée.

#### ➤ Valve biologique :

- Une anticoagulation orale par un AVK doit être envisagée pendant les 3 premiers mois
- Un traitement anticoagulant oral est recommandé pendant toute la vie chez les patients qui ont une bioprothèse implantée par voie chirurgicale ou percutanée et qui ont une autre indication d'anticoagulation (FA, accident thromboembolique veineux, hypercoagulabilité, ou – avec un moindre niveau de preuve – dysfonction VG sévère [FEVG < 35 %]) <sup>16</sup>

## Chapitre II : les antivitamines K

### 1 Historique :

Au début du 20<sup>e</sup> siècle, le mélilot, une plante adaptée aux sols pauvres, a été introduit en Amérique du Nord pour répondre aux besoins croissants de l'élevage. Cependant, sa moisissure produisait une toxine, la dicoumarine, responsable de la mort du bétail. Cette substance fut isolée en 1939 par Karl Link. En 1945, après avoir étudié la lutte contre les rats, Link utilisa la dicoumarine pour créer un raticide, la warfarine, nommée ainsi en référence à la Wisconsin Alumni Research Foundation. L'année 1951 a vu un membre de la marine américaine faire une tentative de suicide en ingérant de la warfarine, mais n'a pas réussi, ce qui suscita l'intérêt des cliniciens pour ses effets anticoagulants. En 1953, la warfarine fut testée chez les humains et commercialisée en 1954. Cette même année, après avoir subi un infarctus du myocarde, le président Eisenhower a pu être soigné avec succès grâce à cette molécule. Elle fut la première molécule d'une classe de médicaments, les antivitamines K. Parallèlement, la vitamine K, découverte par Henrik Dam et Edward Doisy, fut liée à la coagulation sanguine et leur rapporta le prix Nobel.<sup>17</sup>

### 2 Définition et présentation des spécialités :

Les inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants ou plus communément appelés les antivitamines K ou antagonistes de la vitamine K (AVK) sont des anticoagulants oraux "indirects" qui inhibent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). Du fait de ce mécanisme d'action indirect, ils nécessitent un certain délai avant d'être efficaces et ne sont donc pas utilisables seuls en urgence mais en relais d'un autre traitement anticoagulant.<sup>18</sup>

Les antivitamines K sont divisées en 2 catégories selon leur structure chimique :

- Ceux qui dérivent de la coumarine : Warfarine, Acénocoumarol.
- Ceux qui dérivent de l'indan-edione : c'est le cas pour le Fluindione.

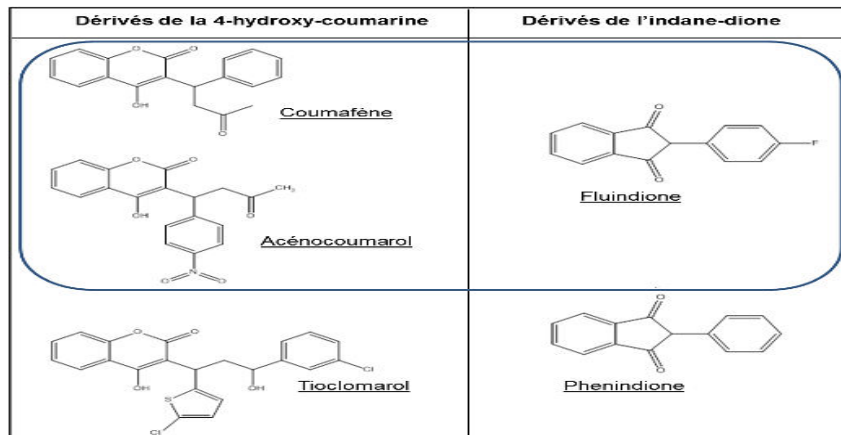


Figure 12: Structure chimiques des antivitamines k<sup>19</sup>

A ce jour en France 3 AVK sont disponibles, déclinés en 5 spécialités :

- Warfarine = Coumadine<sup>®</sup> 5mg (cp bisécable) et Coumadine<sup>®</sup> 2mg (cp bisécable)
- Fluindione = Previscan<sup>®</sup> 20mg (cp quadrisécable)
- Acénocoumarol = Sintrom<sup>®</sup> 4mg (cp quadrisécable) et Mini-Sintrom<sup>®</sup> 1mg (cp non sécable)



Figure 13: Les antivitamines K commercialisés en France <sup>20</sup>

Depuis le 30 novembre 2018, la fluindione (PREVISCAN) ne peut plus être initiée en raison d'une balance bénéfice/risque moins favorable par rapport aux autres anticoagulants antagonistes de la vitamine K (AVK). En particulier, la fluindione présente des effets indésirables spécifiques, notamment immuno-allergiques et rénaux, qui surviennent généralement dans les six premiers mois de traitement. Actuellement, il est possible de renouveler une ordonnance de fluindione pour les patients équilibrés par ce traitement avant cette date, mais il est conseillé de réévaluer cette prescription et de considérer un changement pour un anticoagulant oral direct (AOD), recommandé comme traitement de première intention pour la plupart des indications, ou à défaut, vers la warfarine, l'AVK le mieux évalué. <sup>21</sup>

La seule molécule disponible en Algérie est l'Acénocoumarol avec deux spécialités :

- Sintrom® cp 4mg (cp quadriséable)
- Novarol® cp 4mg (cp quadriséable)



Figure 14: l'AVK commercialisé en Algérie

### 3 Propriétés Pharmacologiques :

#### 3-1 Pharmacodynamie :

L'activité pharmacologique des AVK repose sur l'inhibition du cycle de régénération de la vitamine K. La vitamine K sous forme réduite (KH<sub>2</sub>) est un cosubstrat essentiel à la gamma-glutamyl-carboxylase, nécessaire à la maturation posttraductionnelle des facteurs procoagulants II, VII, IX et X. Cette maturation vitamine K-dépendante est réalisée dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, et permet la c-carboxylation des résidus glutamates (Glu) des facteurs vitamine K-dépendants en résidus c-carboxyglutamates (Gla). Pour chaque résidu glutamate carboxylé en c, une molécule de vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>) est consommée et une molécule de vitamine K époxyde (KO) est formée. Celle-ci devra être recyclée en vitamine K quinone grâce à la sous-unité C1 de VKOR (VKORC1) puis en vitamine K réduite (KH<sub>2</sub>) sous l'action non encore élucidée de VKOR ou d'une autre vitamine K réductase.<sup>21</sup>

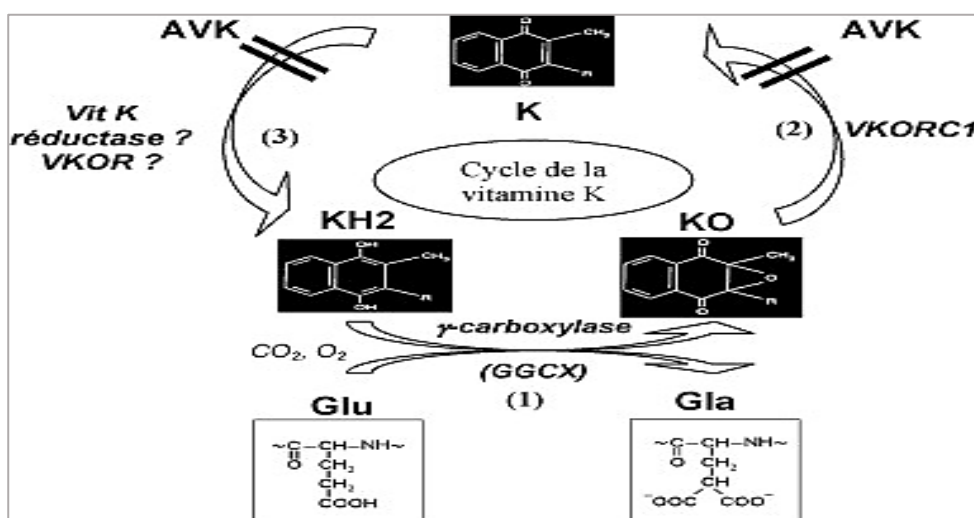


Figure 15: Cycle de la vitamine k et mode d'action des AVK<sup>22</sup>

### 3-2 Pharmacocinétique :

- **L'absorption** des AVK au niveau intestinal est importante et rapide (3 à 6h).
- **Distribution** : Le volume de distribution est faible, limité par la forte fixation protéique. Qu'est à 97 %. La fraction libre, active de l'ordre de 3 à 5%, Ce sont des molécules lipophiles d'où leur passage à travers le placenta et leur diffusion dans le lait maternel.
- **Le métabolisme** des AVK est principalement hépatique, par oxydation et hydroxylation sous la dépendance de systèmes enzymatiques de la famille des cytochromes P450 (CYP450 2C9). Les métabolites obtenus sont inactifs.
- **Leur élimination** est urinaire soit sous forme de produits inchangés, soit sous forme de métabolites inactifs, Les AVK subissent un cycle entéro-hépatique La demi-vie des différents AVK varie selon la molécule, avec un AVK à demi-vie courte (Acénocoumarol, environ 9h), intermédiaire (Fluindione, 30h) et longue (warfarine, environ 40h).<sup>23,24</sup>

### 3.3 Pharmacogénétique :

Plusieurs polymorphismes ont été identifiés comme ayant un impact sur la réponse au traitement par AVK. A ce jour, les polymorphismes identifiés comme ayant le plus d'impact sur la réponse au traitement AVK sont les polymorphismes du CYP2C9 et du VKORC1.

Cette découverte a fourni progrès dans la compréhension de la grande variabilité de la réponse individuelle à cette classe thérapeutique.

#### 3.4.2 Le gène CYP2C9 :

Les polymorphismes génétiques du CYP2C9 définissent deux phénotypes appelés « métaboliseurs lent » et « métaboliseurs rapide ». Les métaboliseurs rapides désactivent plus vite l'AVK et diminuent son efficacité thérapeutique, alors que les métaboliseurs lents accumulent l'AVK ce qui peut augmenter le risque hémorragique. Pour le CYP2C9, 31 allèles ont été rapportés. Par rapport au type sauvage, ces variantes alléliques sont responsables d'une diminution de l'activité catalytique du CYP2C9.

Tableau 4:Allèles du CYP2C9 et leurs fréquences dans les différents groupes ethniques

| SNP         | Effet       | *Allèle | Changement de séquence | Fréquence européenne | Fréquence africaine | Effet du polymorphisme  |
|-------------|-------------|---------|------------------------|----------------------|---------------------|---|
| rs1799853   | p.Arg144Cys | *2      | c.430C>T               | 0.1268               | 0.0235              | Diminution du métabolisme des AVK in vitro et in vivo [80].     |
| rs1057910   | p.Ile359Leu | *3      | c.1075A>C              | 0.0688               | 0.0126              | Diminution du métabolisme des AVK in vitro et in vivo [81].     |
| rs7900194   | p.Arg150His | *8      | c.449G>A               | 0.0003               | 0.056               | Diminution du métabolisme des AVK in vitro et in vivo[82].      |
| rs28371685  | p.Arg335Trp | *11     | c.1003C>T              | 0.0021               | 0.0214              | Diminution du métabolisme des AVK in vitro et in vivo[58] [83]. |
| rs9332239   | p.Arg125His | *14     | c.374G>A               | 0.0001               | >0.0001             | Activité faible in vitro [84].                                  |
| rs9332239   | p.Pro489Ser | *12     | c.1465C>T              | 0.003                | 0.0006              | Diminution de la dose de warfarine [85].                        |
| rs2837168   | p.Asp360Glu | *5      | c.1080C>G              | <0.0001              | 0.0127              | Diminution du métabolisme des AVK in vitro [86].                |
| rs182132442 | p.Pro279Thr | *29     | c.835C>A               | 0.0005               | 0                   | Diminution du métabolisme des AVK in vitro[84].                 |
| rs72558192  | p.Thr299Ala | *52     | c.895A>G               | 0                    | 0                   | Diminution du métabolisme des AVK in vitro [87].                |
| rs7900194   | p.Arg150Leu | *27     | c.449G>T               | 0                    | 0                   | Diminution de la clairance in vitro des AVK [84].               |

### 3.4.2 Le gène VKORC1 :

Les polymorphismes génétiques du VKORC1 représentent le principal facteur pharmacodynamique impliqué dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK. Ces SNPs sont regroupés en haplotypes.

Tableau 5: Liste des polymorphismes les plus fréquemment rencontrées dans le gène VKORC1

| SNP        | Nucléotide changé           | FAM rapporté dans la littérature        | Effet sur la dose des AVK |
|------------|-----------------------------|---|---------------------------|
| rs17708472 | 698C/T<br>6009C/T<br>689C/T | 21% (caucasien)                         | Augmentée                 |
| rs2359612  | 7566C/T<br>2255C/T          | 45% (caucasien)                         | Diminuée                  |
| rs2884737  | 497T/G<br>5808G/T           | 30% (caucasien)                         | Diminuée                  |
| rs7200749  | 3462T/C                     | 0% (caucasien)<br>21% (afro-américains) | Augmentée                 |
| rs7294     | 9041G/A                     | 33% (caucasien)                         | Augmentée                 |
| rs8050894  | 1542C/G                     | 46% (caucasien)                         | Diminuée                  |
| rs9934438  | 1173C/T<br>6484C/T          | 48% (caucasien)                         | Diminuée                  |
| rs9923231  | 3673G/A<br>-1639G/A         | 43% (caucasien)                         | Diminuée                  |

Des modèles prédictifs de la dose d'AVK à l'équilibre intégrant les facteurs pharmacogénétiques, démographiques, physiopathologiques et thérapeutiques ont été validés.

Plusieurs algorithmes pharmacogénétiques pour la warfarine ont été validés sur des populations relativement larges. Parmi ces modèles prédictifs : L'algorithme publié par Gage et collaborateurs en 2008 représente l'un des rare modèle valide sur une grande échelle (n=1015). Il est utilisable online ([www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)).

Quant aux algorithmes pharmacogénétique développés pour l'Acénocoumarol, ils sont moins nombreux, À ce titre, la première étude en Algérie, menée au CHU de Sétif, a développé et évalué son propre algorithme pharmacogénétique prédictif, constituant ainsi la première étude dans la région du Maghreb à valider réellement un outil de prédiction des doses d'Acénocoumarol .<sup>24</sup>

### **3.4 Interactions médicamenteuses :**

Les interactions médicamenteuses avec l'Acénocoumarol sont de nature pharmacocinétique (75%), pharmacodynamique (14%) ou présentent un mécanisme inconnu (11%).

#### **3.4.1 Interactions pharmacocinétiques :**

Elles ont lieu avec les médicaments qui inhibent ou induisent les cytochromes P450 (CYP) métabolisant l'Acénocoumarol. Ainsi, environ 97% des interactions pharmacocinétiques cliniquement significative (INR  $\geq 6$  et hospitalisation) impliquent des médicaments ayant une influence sur les CYP2c9, CYP2c19 et/ou CYP1a2. L'amiodarone, l'acide valproïque et les antifongiques azolés en sont le plus fréquemment impliqués.<sup>25</sup>

Les antibiotiques (ATB) sont également très largement prescrits. Leur usage expose le patient à de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec les AVK. Les ATB, inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450, peuvent altérer la pharmacocinétique des AVK pris de façon concomitante. D'autre part, les ATB à large spectre peuvent être à l'origine de la destruction de la flore intestinale. En conséquence, selon la classe d'antibiotiques utilisée, l'effet anticoagulant des AVK peut varier en fonction du pouvoir inducteur ou inhibiteur de ces antibiotiques. <sup>26</sup>

Lorsqu'une interaction pharmacocinétique est détectée, il est difficile d'en prévoir l'issue clinique à cause de :

- La grande variabilité génétique des enzymes responsables du métabolisme de l'Acénocoumarol,
- L'influence de nombreux facteurs environnementaux sur l'effet anticoagulant de l'Acénocoumarol (tels que le tabagisme, le poids, le sexe, l'âge et l'alimentation),
- L'effet en deux étapes de certaines interactions, qui entraînent une première phase d'augmentation, suivie d'une phase de diminution de l'effet anticoagulant, (notamment le cas avec certains antiépileptiques comme par exemple la phénytoïne)

Un contrôle rapproché de l'INR est donc recommandé systématiquement.

#### **3.4.2 Interactions pharmacodynamiques :**

Les médicaments ayant un effet antiagrégant plaquettaire peuvent augmenter le risque d'hémorragies en cas de prise simultanée avec l'Acénocoumarol. Les plus connus sont par exemple l'Aspirine, les AINS ou encore les plantes médicinales par exemple ginkgo. Ce type d'interaction est induit par un cumul d'effets sur l'hémostase et non par une modification de la métabolisation de l'Acénocoumarol.

Comme il n'y a pas de modifications de l'INR dans ces situations, il est recommandé de suivre cliniquement le patient.

### 3.4.3 Interactions mixtes Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

Ce sont des médicaments ayant un effet antiagrégant plaquettaire et qui inhibent ou induisent les cytochromes CYP2c9, CYP1a2 ou CYP2c19. Les molécules présentant le plus haut risque d'interactions mixtes sont les ISRS, les AINS ainsi que le clopidogrel. Lors d'une interaction mixte, il est pertinent de suivre de l'INR en plus des éventuels symptômes hémorragiques.

### 3.4.4 Interactions d'origine inconnue :

Parmi les interactions potentielles dont le mécanisme n'était pas clair, la majorité étaient représentées par les spécialités contenant du paracétamol, les statines, les hormones stéroïdiennes et la lévothyroxine.<sup>25</sup>

Tableau 6:Récapitulatif des médicaments à forte probabilité d'interaction avec les AVKs

| Médicaments potentialisateurs                                | Principaux médicaments inhibiteurs |
|--|------------------------------------|
| AINS   | Barbituriques                      |
| ANTIPLAQUETTAIRES  | Carbamazépine                      |
| Amiodarone   | Cholestyramine                     |
| Céphalosporines  | Griséofulvine                      |
| Clofibrates  | Rifampicine                        |
| Hormones thyroïdiennes                                       | Vitamine k                         |
| Isoniazides  | Alcoolisme chronique               |
| Métronidazole  | Œstrogènes                         |
| Miconazole   |                                    |
| Phénylbutazone   |                                    |
| Sulfamides   |                                    |
| Allopurinol  |                                    |
| Cimvastatine   |                                    |
| Antidépresseurs tricycliques                                 |                                    |
| Cimétidine   |                                    |
| Chlorpromazine   |                                    |
| Paracétamol  |                                    |
| Fluorouracile (et par extrapolation tegafur et capécitabine) |                                    |

24

### 3.5 Alimentation et AVK :

Compte tenu du mécanisme d'action d'AVK, la vitamine K représente le facteur alimentaire le plus important et le plus connu parmi ceux qui ont un impact sur sa stabilité. Toutefois, des interactions avec certains aliments spécifiques ont été rapportées.

Les principales sources alimentaires de vitamine K incluent les légumes verts et les huiles végétales (Tableau 5). Une consommation excessive de ces aliments riches en vitamine K peut entraîner une réduction de l'efficacité des antivitamines K (AVK), en particulier avec l'Acénocoumarol, qui a une demi-vie courte. En effet, l'apport alimentaire en vitamine K participe à l'activation par carboxylation des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K. Par conséquent, cet apport nutritionnel peut diminuer l'effet thérapeutique des AVK, en abaissant l'INR, ce qui augmente le risque de thrombotique.

L'intoxication éthylique aiguë potentialise l'effet des antivitamines K. Il existe au contraire au cours de l'éthylisme chronique une induction enzymatique qui antagonise l'effet du traitement.<sup>23</sup>

L'effet du jeûne sur l'équilibre de l'INR est controversé : certaines études ont démontré un risque d'augmentation de l'INR pendant les deux premières semaines, d'autres n'ont pas démontré de différence avant et durant le Ramadan.

Une surveillance de l'INR pendant la 2<sup>ème</sup> semaine du Ramadan est recommandée.<sup>27</sup>

Tableau 7: Les aliments riches en vitamine K

| Teneur très élevée en vitamine K (100 à 1000ug pour 100g)   | Teneur élevée en vitamine K (1 à 100ug pour 100g)  | Teneur moyenne en vitamine K 0.1 à 1ug pour 100g)  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile de soja</li> <li>• Brocoli, chou vert, choux de Bruxelles, choucroute</li> <li>• Laitue, cresson, endive, chicorée</li> <li>• Persil, basilic, ciboulette, thym, pissenlit</li> <li>• Epinard</li> <li>• Nato (soja fermenté)</li> <li>• Fromage frais fermenté (selon la souche bactérienne)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile de colza, huile d'olive, margarine, huile de noix</li> <li>• Chou rouge, chou-fleur, céleri</li> <li>• Concombre</li> <li>• Poireau, asperge</li> <li>• Haricot vert, fève, pois</li> <li>• Carotte, artichaut</li> <li>• Pomme de terre</li> <li>• Pruneau, kiwi, rhubarbe</li> <li>• Poulet avec peau, foie et abats</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile de maïs, palme, tournesol</li> <li>• Crème, beurre, fromage</li> <li>• Orge, avoine, son de blé</li> <li>• Pain complet</li> <li>• Pomme, pêche, prune, myrtille, fraise, tomate,</li> <li>• Datte, figue, raisin</li> <li>• Courgette</li> </ul> |

23

De nombreuses plantes médicinales ont été décrites comme étant impliquées dans les interactions avec les médicaments antivitamines k.

Tableau 8:Associations AVK-plantes médicinales et effets indésirables

| Classe thérapeutique des médicaments antithrombotiques | DCI/ Nom commercial      | Plantes médicinales prises (seules ou en mélange)    | Effets indésirables cités (Cliniques et/ou biologiques)       |
|--|--------------------------|--|---|
| AVK  | Acénocoumarol (Sintrom®) | Menthe + Thym + Verveine                             | Epistaxis<br>INR labile                                       |
|  |                          | Cannelle + Clou de girofle +<br>Menthe + Verveine    | Hématomes   |
|  |                          | Cannelle + Feuilles d'Oranger<br>+ Menthe + Verveine |   |
|  |                          | Clou de girofle + Menthe +<br>Thym + Verveine        | Hématomes<br>INR élevé  |
| AVK  | Acénocoumarol (Sintrom®) | <i>Ginkgo biloba</i> (Tanakor®)                      | Gingivorragies  |
|  |                          | Ginseng (Phytonus®)                                  |   |
|  |                          | Thé vert   | INR bas   |
|  |                          | Verveine   | Crachats de sang<br>Epistaxis<br>Gingivorragies<br>Hématuries |
|  |                          | Camomille  | Hématomes<br>INR élevé  |
|  |                          | Citron + Verveine                                    | INR bas   |
|  |                          | Clou de girofle + Verveine                           | Hématomes   |
|  |                          | Gingembre + Thé vert                                 | Hématuries  |
|  |                          | Gingembre + Verveine                                 | Hématomes<br>INR bas<br>Thromboses                            |
|  |                          | Menthe + Verveine                                    | Epistaxis<br>Hématomes<br>Pétéchies<br>INR élevé              |
|  |                          | Thé vert + Verveine                                  | INR bas<br>Epistaxis  |
|  |                          | Ail + Citron + Verveine                              | Gingivorragies<br>INR élevé                                   |
|  |                          | Cannelle + Clou de girofle +<br>Thé vert             | Hématomes   |
|  |                          | Clou de girofle + Gingembre<br>+ Menthe              |   |
|  |                          | Clou de girofle + Gingembre<br>+ Verveine            | Gingivorragies<br>Epistaxis                                   |
|  |                          | Clou de girofle + Menthe +<br>Verveine               | Epistaxis<br>Hémorragies<br>INR bas<br>Pétéchies              |
|  |                          | Fenouil +Thé vert +Verveine                          | INR bas   |

28

#### 4 Indications :

Les AVK commercialisés à l'échelle internationale possèdent tous les mêmes indications (Tableau 9).

Tableau 9:Les indications des AVKs, durée du traitement et INR cible

| Indications   | La durée de traitement  | INR cible   |
|---|---|---|
| <p><b>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes dans les situations suivantes :</b></p> <p><b>*Troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillations auriculaires et flutters auriculaires) selon les conditions suivantes</b><br/>           &lt; 75 ans avec facteurs de risque (antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète) et en absence de facteur(s) de risque avant 75 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.<br/>           &gt; 75 ans après appréciation rigoureuse du rapport bénéfice/risque</p> <p><b>*Valvulopathies mitrales</b><br/>           Particulièrement le rétrécissement mitral si facteur(s) favorisant(s) :<br/>           FA, antécédent thrombo-embolique, dilatation de l'oreillette gauche, image de contraste spontané dévoilé en échographie transoesophagienne ou thrombus intra-auriculaire gauche décelé en échocardiogramme.</p> <p><b>*Prothèses valvulaires</b><br/>           - prothèses mécaniques en position mitrale<br/>           - prothèses mécaniques en position aortique avec un facteur de risque embolique<br/>           -prothèses mécaniques en position tricuspide<br/>           - prothèses biologiques</p> | <p>A vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>A vie</p> <p>A vie<br/>A vie</p> <p>A vie<br/>3 mois</p> | <p>Cible 2,5<br/>INR :2-3</p> <p>Cible 3,7<br/>INR :3-4,5</p> <p>Cible 2,5<br/>INR :2-3</p> <p>Cible 3,7<br/>INR :3-4,5</p> |
| <p><b>Infarctus du myocarde :</b></p> <p><b>*Prévention des récurrences thromboemboliques des IDMs compliqués :</b> Thrombus mural, dyskinésie emboligène, dysfonction ventriculaire gauche sévère...</p> <p><b>*prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance d'aspirine</b></p>  | <p>1-3 mois<br/>A vie</p>   | <p>Cible 2,5<br/>INR :2-3</p>   |
| <p><b>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire, ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</b></p>  | <p>3-6 mois</p>   | <p>Cible 2,5<br/>INR :2-3</p>   |
| <p><b>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire dans le cas d'une chirurgie de hanche</b></p>  | <p>Duré en fonction du risque thromboembolique</p>  | <p>Cible 2,5<br/>INR :2-3</p>   |
| <p><b>Prévention des thromboses sur cathéter( à faible dose )</b></p>   | <p>Pas de contrôle</p>  | <p>Stable</p>   |

17

#### 5 Contres indication :

- Hypersensibilité connue à un des produits ou excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance< 20 ml/min)
- HTA sévère non stabilisée (PAS : 173mmhg et/ou PAD : 110mmhg)
- Cirrhose hépatique décompensée
- Lésions organiques susceptibles de saigner (Ulcère gastroduodéal en évolution,
- Intervention chirurgicale récente en particulier neurochirurgicale ou ophtalmologique.
- AVC à fortiori récent et/ou hémorragique.
- En cas d'intolérance au gluten, Fluindione est contre-indiqué puisqu'il contient de l'amidon du blé.

- L'incapacité du patient à suivre correctement les contrôles biologiques et cliniques de son traitement peut être considérée comme une contre-indication majeure.<sup>17</sup>
- **Grossesse et allaitement :** L'utilisation des AVK est proscrite pendant toute la grossesse, ils peuvent être responsables de tératogénicité et d'embryopathie, surtout lors d'exposition entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (SA), à type de microcéphalie, retard mental, hypoplasie nasale, épiphyse ponctuée, avortement spontané et retard de croissance intra-utérine, scoliose, segments proximaux des membres courts et phalanges courtes. Les AVK entraînent des anomalies du système nerveux central dans 1 % à 2 % des cas lors d'expositions à partir de 9 SA, en particulier si elles sont poursuivies au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, Ils peuvent également, à n'importe quelle date de leur utilisation, entraîner des hémorragies, fœtales ou néonatales. Il n'y aurait pas de risque d'embryopathie fœtale lors d'une exposition jusqu'à 6 SA ; il faut faire un relais par HBPM à dose curative dès le diagnostic de grossesse et jusqu'à l'accouchement) à l'exception de situations extrêmement limitées pour lesquelles l'héparine ne peut être utilisée notamment si le risque thromboembolique reste majoré par rapport aux AVK, comme en cas de présence d'une prothèse valvulaire cardiaque mécanique.<sup>29,30</sup>
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par AVK.<sup>29</sup>
- La warfarine est l'AVK préféré chez la femme qui allaite (faible passage dans le lait).<sup>31</sup>

## 6 Effets indésirables :

Tous les médicaments anticoagulants exposent principalement les patients aux complications hémorragiques ; et se traduisent par : des Gingivorragies, des épistaxis, des ecchymoses, des pétéchies, des hémorragies gynécologiques de type métrorragies, des hémorragies digestives, hématurie et rarement oculaire (chez des sujets hypertendus et diabétiques). Les plus graves sont celles qui surviennent au niveau du système nerveux central, chez des sujets âgés et/ou hypertendus. Concernant les effets indésirables non hémorragiques, ils sont moins fréquents, il s'agit des manifestations immuno-allergiques, qui surviennent le plus souvent au début du traitement :

- Les troubles digestifs à type de diarrhée sont au 1<sup>er</sup> plan (avec les coumarines).
- Nécroses cutanées ou mammaires. (Eczéma, éruption maculo-papuleuse...)
- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire, insuffisance rénale par atteinte interstitielle ou glomérulaire en lien alors avec une vascularite allergique, augmentation des enzymes hépatiques voire véritable hépatite, fièvre et hyperéosinophilie.<sup>23</sup>

## 7 Surveillance biologique des patients sous AVK :

### 7.1 Mesure de l'INR (International Normalized Ratio) :

Ce modèle, standardisé par l'Organisation mondiale de la santé en 1982, a été conçu pour compenser les variations de sensibilité de la thromboplastine et les différentes méthodes de mesure du temps de prothrombine (TP) à travers le monde.<sup>32</sup> Cette normalisation des tests de surveillance a permis de démontrer une corrélation significative entre les valeurs d'INR obtenues sous AVK et, d'une part, le risque hémorragique, et d'autre part, le risque thromboembolique, ce qui a permis d'établir un index thérapeutique optimal.

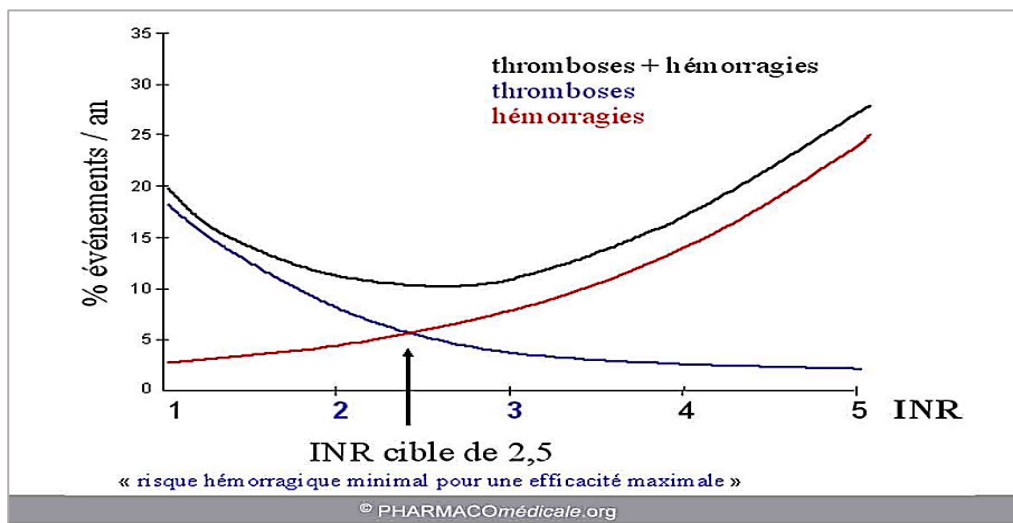


Figure 16: Représentation schématique de la corrélation INR-risque thromboembolique et hémorragique<sup>18</sup>

L'INR est défini comme le rapport entre le temps de coagulation du patient et celui d'un témoin standardisé.

L'INR est calculé de la façon suivante :  $INR = (TP \text{ du patient} / TP \text{ moyen normal}) \text{ ISI}$

Où ISI correspond à l'indice de sensibilité internationale (international sensitivity index) de la thromboplastine utilisée dans le laboratoire local. L'INR n'a pas d'unité (puisque'il s'agit d'un ratio), et est déterminé à un niveau de précision d'une décimale.

Plusieurs études ont utilisé l'automesure de l'INR à domicile qui permet un meilleur contrôle de l'effet d'anticoagulant et améliore la qualité de vie des patients et de leur famille. Il existe actuellement, sur le marché des moniteurs d'autosurveillance, tels que Coaguchek XS PT TEST<sup>®32</sup>.

## 7.2 Mesure du TTR (Time in therapeutic range) :

Il correspond à la proportion de temps pendant lequel les valeurs de l'INR restent dans la fenêtre thérapeutique cible. Il est considéré comme une mesure indispensable à l'évaluation de la stabilité de l'anticoagulothérapie.<sup>32</sup>

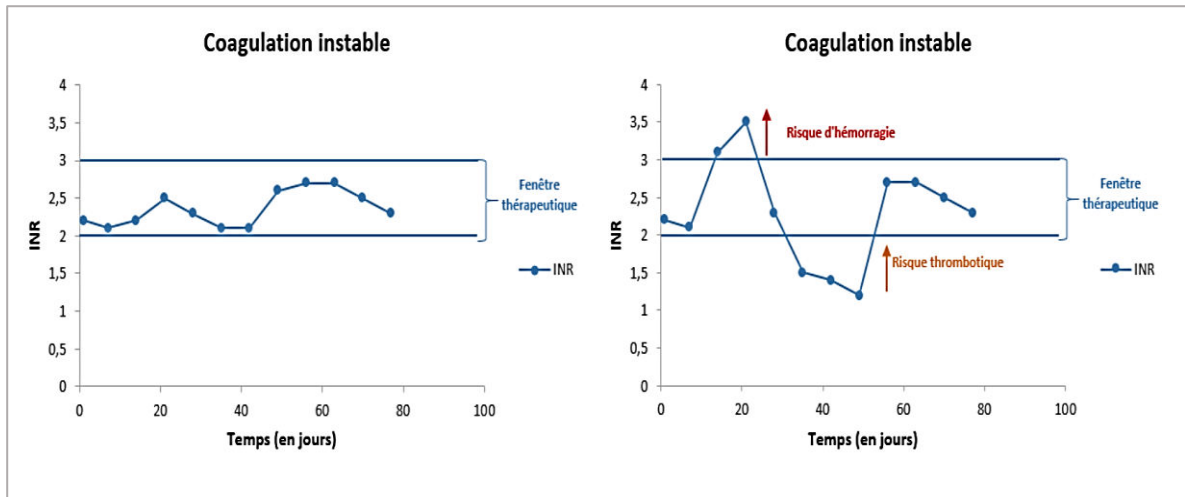


Figure 17: Exemple de stabilité et d'instabilité d'anticoagulothérapie à la warfarine.<sup>32</sup>

## Chapitre III : Les accidents hémorragiques et thromboemboliques sous antivitamines K

### 1 Epidémiologie :

Les antivitamines K (AVK) constituaient jusqu'à récemment les principaux anticoagulants oraux. Ils représentent un coût important pour le système de santé en France. Ces coûts ne peuvent être estimés en considérant uniquement le prix des produits délivrés, mais ils doivent également intégrer les coûts associés à la surveillance biologique des traitements et aux accidents qu'ils entraînent, qu'il s'agisse d'accidents liés au surdosage ou au sous-dosage de ces produits.<sup>33</sup>

En 2019, près de 140 000 hospitalisations et 7 500 décès ont été attribués à des effets secondaires médicamenteux. En proportion, il est estimé à 5 000 le nombre de décès iatrogènes hémorragiques imputables aux AVK par an. Si le nombre de décès ou événements indésirables iatrogènes relatifs aux AOD est difficile à obtenir par manque de données de pharmacovigilance, les AVK ont été avec 37% en 2004 et 31% en 2009 les premiers médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves. En outre, ils ont été responsables de 17 000 hospitalisations en 2007.<sup>34</sup>

Les AVK représentent la première cause d'hospitalisation pour accident iatrogène en France ; la troisième cause au Royaume-Uni et la première cause de mortalité pour effets indésirables médicamenteux aux Etats-Unis.

L'incidence annuelle des saignements majeures aux AVK est estimée à 7% ; et celle des saignements fatals à 1%.

Une étude menée récemment par une équipe française à partir d'observation d'effets indésirables enregistrée dans la base nationale de la pharmacovigilance sur les données de 2009 et 2014 comparait les localisations des événements hémorragiques entre AOD et AVK ; cette analyse observait plus de saignements digestifs, uro-génitaux, ORL, bronchopulmonaires, intra-articulaires cardiaques et ophtalmologiques sous AOD que sous AVK et plus d'hémorragie intracrâniennes et musculaires sous AVK.

Bien que les traitements anticoagulants soient utilisés, les événements thrombotiques restent fréquents. Cependant, ce type de situation clinique, qui témoigne d'une inefficacité du traitement, est peu documenté dans la littérature. La majorité des études sur ce sujet s'intéressent en effet sur les événements thrombotiques survenant après l'arrêt des anticoagulants, et non au cours de leur utilisation. selon certains auteurs, 3 à 6% des patients traités par anticoagulants au long cours présenteraient une récurrence d'évènement thrombotique en particulier pendant les trois premiers mois de traitement.<sup>35</sup>

## 2 Les facteurs de risque :

### 2.1 Les facteurs prédictifs de saignement :

Le risque de saignement est inévitable, particulièrement dans les 30 premiers jours du traitement (11,8%), puis baisse à 3,4% après 30 jours.

Ce risque peut être accru par certains facteurs, et le prescripteur doit évaluer ce risque avant de commencer l'anticoagulation.

L'ensemble de ces facteurs détermine un score, dit « **HAS-BLED** », qui permet d'évaluer le risque hémorragique à un an lors d'un traitement par AVK pour la fibrillation atriale FA <sup>36</sup>

Tableau 10: Le score de HAS-BLED

| <b>Score HAS-BLED</b>   |               |
|---|---------------|
| <b>CRITERES</b>   | <b>POINTS</b> |
| Hypertension systolique > 160 mmHg  | 1             |
| Dysfonction rénale (dialyse, greffé ou créatininémie > 200 mmol/l)                  | 1             |
| Dysfonction hépatique (hépatopathie chronique ou anomalie biologique significative) | 1             |
| Antécédent d'accident vasculaire cérébral   | 1             |
| Prédisposition aux hémorragies (antécédents hémorragiques, anémie chronique,...)    | 1             |
| INR instable sous AVK   | 1             |
| Age > 65 ans  | 1             |
| Drogues et traitements favorisant les saignements (AINS, anti-agrégants,...)        | 1             |
| Alcoolisme  | 1             |

Un score total  $\geq 3$  est considéré comme marquant un risque de survenue d'une hémorragie majeure sous anticoagulants.  
<http://www.wikimedecine.fr>

Le score de risque GARFIELD-AF a montré une supériorité par rapport à des scores importants tels que HAS-BLED, ORBIT et ATRIA en terme de prédiction des saignements majeurs notamment pour la fibrillation atriale (FA).<sup>37</sup>

Figure 18: Le score de GARFIELD-AF<sup>38</sup>

Néanmoins, mis à part ceux précédemment cités (score HAS-BLED), il peut exister d'autres facteurs de risque d'hémorragies : Diabète, Placement d'un cathéter veineux central, Antécédents de saignements, Séjour à l'hôpital d'au moins 3 jours, Séjour en USI (unité de soins intensifs) / UCC (unité cognitivo-comportementale), Sexe masculin, Maladie rhumatismale ...<sup>36</sup>

## 2.2 Les facteurs prédictifs de récurrence d'accident thrombotique :

Un AVC sur trois est lié à une fibrillation atriale et la proportion tend à augmenter. L'anticoagulation orale par antivitamine K (AVK) ou anticoagulant oral direct (AOD) est efficace pour réduire le risque d'AVC chez les patients avec une fibrillation atriale. Cependant, le risque de récurrence reste élevé, de 3,2% à 6,5% par an.

Des chercheurs irlandais ont identifié plusieurs facteurs prédictifs de récurrence définie comme un AVC ischémique, un accident ischémique transitoire (AIT) ou une embolie systémique chez des patients avec une fibrillation atriale recevant pourtant une prévention secondaire par anticoagulation orale.

- **Facteurs de risque confirmés** : Âge, sexe féminin, diabète, hypertension, insuffisance cardiaque, hyperlipidémie, score CHA2DS2-VASc élevé.
- **Facteurs augmentant le risque** : de 44% avec une fibrillation persistante (par rapport à une forme paroxystique), de 86% en cas de maladie rénale chronique et multiplié par 4,36 en présence d'une tumeur maligne.
- **Facteurs diminuant le risque** : 3% par point NIHSS, origine asiatique.
- **Marqueurs radiologiques associés au risque** : Infarctus lacunaires chroniques, infarctus emboliques, micro-saignements cérébraux. Ce risque est multiplié par respectivement 1,9, 2,8 et 1,3.

- **Marqueurs écho-cardiographiques** : Taille de l'auricule, thrombus intracardiaque ; sont associées au risque de récurrence d'AVC, multiplié par respectivement 1,4, 2, 2,9 et 2,8.
- **Marqueurs biologiques** : Un taux de BNP  $\geq 300$  pg/mL est associé au risque de récurrence.<sup>39</sup>

### 3 Types et manifestations :

#### 3.1 Hémorragie majeure :

L'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) a défini des critères précis pour les hémorragies majeures liées aux médicaments anti-thrombotiques en dehors de la chirurgie. Ces critères, validés internationalement, permettent une comparaison objective des études.

Ces critères sont les suivants :

- Apparition d'une hémorragie entraînant le décès et/ou
- Saignement d'un organe critique : intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec syndrome des loges, et/ou
- Perte de 2g/dl d'hémoglobine et plus, ou la transfusion de deux culots globulaires ou plus.<sup>40</sup>

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

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; Nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :
  - Hémorragie intracrânienne (HIC) et intra-spinale ( l'HIC étant la situation la plus étudiée)
  - Hémorragie intra-oculaire et rétro-orbitaire
  - Hémothorax, hémo et rétropéritoine, hémopéricarde
  - Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge
  - Hémorragie digestive aiguë
  - Hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.<sup>41</sup>

### 3.2 Hémorragie mineure :

Sont qualifiés de mineurs les saignements qui ne répondent pas à la définition d'hémorragie majeure de l'ISTH et qui ne nécessitent ni l'intervention d'un professionnel de santé ni une hospitalisation.

Exemples : Épistaxis, Gingivorragies, Hématomes, Hémorragies conjonctivales, Hémoptysies, Hématuries Ménorragies.

Ce type de saignement est rarement signalé, que ce soit par les patients ou les professionnels de santé. Par conséquent, il est difficile d'obtenir une estimation précise de leur fréquence dans la vie quotidienne.<sup>36</sup>

### 4 Les protocoles de prise en charge :

Les recommandations visent à diminuer la morbidité et la mortalité liées aux AVK. La prise en charge des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK avait été standardisée par les recommandations HAS de 2008.

#### 4.1 Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique sous AVK :

Tableau 11:Prise en charge des surdosages en antivitamine K \_HAS 2008

| INR mesuré                       | CAT en cas d'INR cible : 2-3  | CAT en cas d'INR cible : 2,5-3,5 ou 3-4,5   |
|----------------------------------|---|---|
| INR < 4<br>sans saignement       | - Réduire dose ultérieures  | /   |
| 4 ≤ INR < 6<br>sans saignements  | - Sauter une prise<br>- Pas d'apport de vitamine K<br>- + INR quotidien => INR zone cible + réduire doses ultérieures   | - Pas de saut de prise  |
| 6 ≤ INR < 10<br>sans saignements | - Interrompre le traitement<br>- + 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i><br>- + INR quotidien => INR zone cible<br>- +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures | - Saut d'une prise<br>- Un avis spécialisé est recommandé (ex. cardiologue en cas de prothèse valvulaire mécanique) pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K <i>per os</i> |
| INR ≥ 10                         | - Interrompre le traitement<br>- + 5 mg de vitamine K <i>per os</i><br>- INR quotidien => INR zone cible<br>- +/- renouvellement vitamine K + réduire doses ultérieures       | - Un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé   |

- Privilégier la prise en charge ambulatoire si le contexte le permet.
- Préférer l'hospitalisation s'il existe un ou plusieurs facteurs de risque hémorragique individuel (âge, antécédent hémorragique, comorbidité).
- Contrôler l'INR le lendemain. Si l'INR reste supra-thérapeutique, les mesures correctrices proposées restent valables et doivent être reconduites.<sup>41</sup>

## 4.2 Conduite à tenir devant une hémorragie sous AVK :

Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie, les experts suggèrent d'utiliser l'algorithme suivant pour réduire la morbi-mortalité.

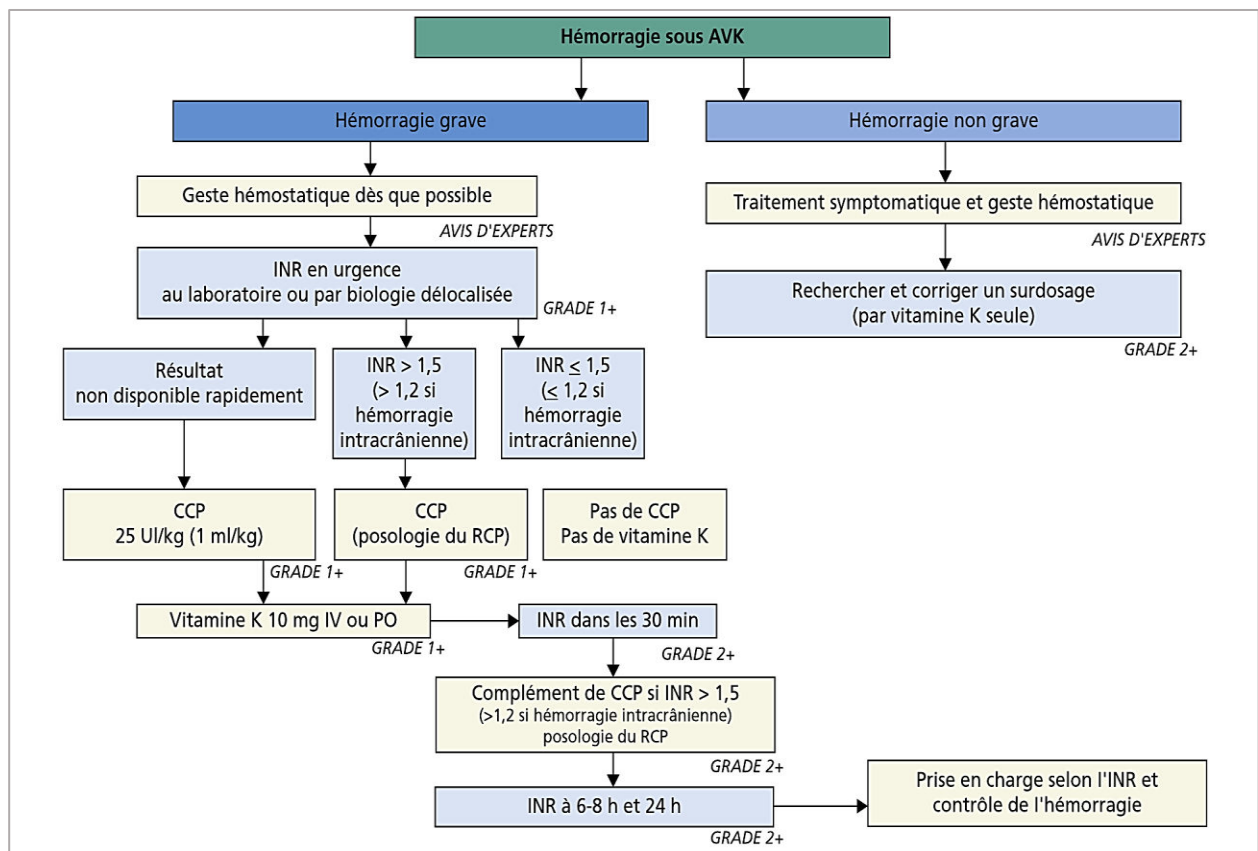


Figure 19 : Prise en charge d'une hémorragie sous AVK

- Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie il est recommandé de mesurer l'INR, au laboratoire ou par biologie délocalisée. En cas d'hémorragie grave, la mesure ne doit pas retarder la mise en route du geste hémostatique. GRADE 1+ (Accord fort)
- Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie grave et présentant un INR > 1,5 (> 1,2 si hémorragie intracrânienne), il est recommandé d'arrêter le traitement anticoagulant et de l'antagoniser en urgence par l'administration de CCP (selon l'INR et le RCP du CCP utilisé, ou 25 UI/kg si l'INR n'est pas disponible rapidement) associés à 10 mg de vitamine K (IV ou PO). GRADE 1+ (Accord fort)
- Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie grave, il est probablement recommandé de contrôler l'INR dans les 30 min à 6-8 h et à 24 h après l'antagonisation, pour décider d'une administration supplémentaire de CCP. GRADE 2+ (Accord fort)
- Chez un patient traité par AVK présentant une hémorragie non grave, il est probablement recommandé de rechercher et corriger un surdosage uniquement par vitamine K (sans

antagonisation par CCP), de débiter un traitement symptomatique, puis de réévaluer l'effet du traitement. GRADE 2+ (Accord fort)

Une étude française a montré que l'antagonisation précoce des AVK par CCP et vitamine K réduit la mortalité de moitié, y compris pour les hémorragies intracrâniennes. Ce résultat a été confirmé par une étude britannique. Un essai randomisé a démontré que les CCP corrigent plus rapidement l'INR que les PFC, sans différence en termes d'efficacité hémostatique. Les CCP sont également plus efficaces pour contrôler les hémorragies digestives et intracrâniennes. L'utilisation des PFC est moins efficace et nécessite des doses élevées. L'antagonisation par CCP présente un faible risque thrombotique. Il est recommandé d'assurer une disponibilité rapide des CCP dans les services hospitaliers.

L'ajustement de la dose de CCP en fonction de l'INR permet une meilleure correction, surtout en cas de surdosage. Il est crucial de mesurer l'INR avant et après l'antagonisation pour évaluer l'efficacité du traitement. Les tests capillaires sont rapides et fiables. Un seuil de 1,5 est recommandé, mais pour les hémorragies intracrâniennes, 1,2 est préférable car il est associé à une moindre expansion de l'hématome. L'INR doit être vérifié rapidement après l'antagonisation pour éviter le risque de récurrences hémorragiques.

L'administration de vitamine K par voie intraveineuse permet une correction plus rapide de l'INR mais est associée à un risque de réaction anaphylactoïde (très rare, de l'ordre de 3/10000) comparée à la vitamine K orale, cette dernière devant être privilégiée si possible.<sup>42</sup>

## **5 Education thérapeutique**

### **5.1 Définition :**

L'éducation thérapeutique joue un rôle essentiel dans la gestion des patients sous anticoagulants oraux. Un protocole pluri professionnel des soins de premiers recours sur la gestion quotidienne des AVK publié en novembre 2011 par la HAS rappelle que « l'éducation thérapeutique est incontournable », qu'il convient de « s'assurer de la bonne compréhension des messages et de l'acceptation des contraintes »

Une étude française menée sur 88 patients sous AVK a montré qu'après deux séances éducatives d'une heure, leur connaissance du traitement s'est améliorée, passant de 6,63/12 à 10,09/12. En conséquence, le pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique est passé de 45 % à 61 %.<sup>43</sup>

**Le programme Educ'AVK** est destiné aux patients pour lesquels est initié un traitement par anticoagulant oral (AVK) à la suite d'un événement thrombo-embolique. Les patients cibles ne présentent pas de déficit cognitif et sont jugés aptes à gérer eux-mêmes leur prise médicamenteuse.

La structuration de ce programme suit une approche systémique en quatre étapes interconnectées : 1) identifier les besoins des patients, 2) définir les objectifs pédagogiques à atteindre, 3) choisir les contenus et méthodes d'enseignement adaptés, 4) évaluer le niveau d'atteinte des objectifs.

## 5.2 Contenu :

Le contenu découle directement des objectifs opérationnels et s'inspire des recommandations diffusées en janvier 2001 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et reprises par le Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française .Certaines informations sont communes à l'ensemble des patients : le but de l'anticoagulation, les bénéfices et les dangers du traitement, la surveillance biologique (pour quelles raisons ? à quelle fréquence ? comment faire en pratique ? quelle est la zone thérapeutique, exprimée en INR ?), les médicaments à proscrire, l'alimentation conseillée et les attitudes à adopter en cas de saignement, de soins et d'oubli de prise. D'autres informations sont communiquées en fonction du type de patient et de son mode de vie (pratique d'activités à risque hémorragique (sports violents, bricolage), voyages à l'étranger, femme en âge de procréer).

## 5.3 Stratégies pédagogiques :

**La « guidance individuelle » :** L'entretien individuel avec le patient est semi-directif (voir guide d'entretien figure 20)

### Guide d'entretien éducatif sur les AVK

#### PRÉSENTATION

- Qui suis-je ? Un pharmacien.
- Quel est mon rôle ? « Je m'intéresse à votre traitement... et en particulier, je viens vous apporter des informations, des conseils sur un médicament que vous prenez depuis quelques jours : c'est un anticoagulant... j'effectue ces entretiens dans le cadre d'une petite étude qui consiste à essayer de voir si les informations que je vais vous transmettre vous permettent de mieux gérer votre traitement... est-ce que vous êtes d'accord pour faire partie de l'étude ? »

#### DIAGNOSTIC ÉDUCATIF

- Dimension cognitive : connaissances antérieures sur la maladie et le traitement, croyances.
- Dimension socio-professionnelle : situation familiale, professionnelle, mode de vie.
- Dimension psychologique : anxiété, déni, révolte, acceptation...
- « idée sur l'observance »

#### INFORMATIONS COMMUNES À TOUS LES PATIENTS (SUPPORTS : CLASSEUR IMAGIER + CARNET DE SUIVI)

- But du traitement : Pouvez-vous me dire à quoi sert cet anticoagulant ?
- Modalités de prise (moment de la prise et que faire en cas d'oubli ?)
- Contrôle biologique (pourquoi ? comment ? expression du résultat en INR, valeurs cibles et remplissage du tableau de suivi avec exemples)
- Régime alimentaire
- Interactions médicamenteuses
- Attitudes en cas de soins

#### INFORMATIONS SPÉCIFIQUES (CLASSEUR IMAGIER)

- Grossesse, contraception
- Sports à risque
- Voyages

#### CAS PRATIQUE

A partir d'une liste de cas cliniques, choisir une situation adaptée au contexte et au mode de vie du patient.

Figure 20 : Guide d'entretien éducatif sur les AVK

**L'évaluation formative :** en demandant au patient de reformuler une explication, le formateur s'assure qu'il l'a comprise.

**Les études de cas :** Les cas sont présentés sous forme orale par l'intermédiaire d'une histoire racontée au patient

### 5.4 Outils didactiques :

Divers outils sont employés pour objectiver le dialogue, tels qu'un carnet de suivi du traitement par AVK et un support imagier.

**Le carnet :** Le carnet remis au patient lui permet de garder trace des informations diffusées pendant la séance. Il présente une triple originalité : 1) Il contient des données spécifiques à la maladie thromboembolique. 2) il intègre le niveau de gravité du patient 3) Il inclut des tableaux pour suivre les résultats biologiques du patient. Des recommandations sont données en fonction des résultats d'INR et du niveau de gravité. (Tableau 12)

Tableau 12:Tableau de surveillance des résultats de l'INR

| <b>AVK</b>             |                                      | <b>APRÈS CHAQUE PRÉLÈVEMENT SANGUIN :</b>                 |     |   |   |   |     |                                      |   |
|------------------------|--------------------------------------|---|-----|---|---|---|-----|--------------------------------------|---|
|                        |                                      | ⇒ <b>Cochez la case dans laquelle se trouve votre INR</b> |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      | ⇒ <b>Interprétez votre résultat à partir des couleurs</b> |     |   |   |   |     |                                      |   |
| Date examen biologique | Posologie de l'AVK (cp) avant dosage | INR   |     |   |   |   |     | Posologie de l'AVK (cp) après dosage | Date de début de prise de la nouvelle posologie |
|                        |                                      | 1   | 1.8 | 2 | 3 | 4 | >10 |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |
|                        |                                      |   |     |   |   |   |     |                                      |   |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Traitement fortement surdosé, contactez en urgence un médecin. Arrêt des prises, envisager une prescription de vitamine K. Contrôle quotidien de l'INR.                    |
| <input type="checkbox"/> | Traitement surdosé, contactez rapidement un médecin. Arrêt des prises. Reprise du traitement 48 heures après, avec réduction de la posologie. Contrôle quotidien de l'INR. |
| <input type="checkbox"/> | Traitement légèrement surdosé, contactez un médecin. Adaptation posologique à discuter après contrôle de l'INR à 48 heures.  |
| <input type="checkbox"/> | Traitement équilibré. Contrôle au minimum 1 fois par mois.   |
| <input type="checkbox"/> | Traitement légèrement sous-dosé, contactez un médecin. Adaptation posologique si ce sous-dosage est confirmé par un contrôle de l'INR à 48 heures.                         |
| <input type="checkbox"/> | Traitement sous-dosé, contactez rapidement votre médecin. Adaptation posologique indispensable.  |

**Le support imagier :** Il permet d'expliquer différentes notions théoriques (physiologiques et pathologiques).<sup>44</sup>Exemple de fiche pratique créé par le Centre de Référence et d'Education des Antithrombotiques de l'Ile de France (CREATIF)

• en cas de manifestation clinique grave de surdosage ou de sous-dosage, **prévenir votre médecin ou les urgences (SAMU : 15 / Pompiers : 18)**.

**Le CREATIF vous a aidé. Comment aider le CREATIF ?**

Le CREATIF est reconnu comme organisme d'intérêt général et peut à ce titre percevoir des dons ou des legs. Tout don en sa faveur ouvre droit à une déduction de l'impôt sur le revenu, égale à **66 %** de son montant dans la limite de 20 % du revenu net imposable.

Don par virement  
Nom de la banque : CIC  
Code IBAN : FR76 3006 6106 4100 0200 0180 173  
Code BIC : CMCIFRPP

Don par chèque  
Merci de bien vouloir le libeller à l'ordre du CREATIF avec vos coordonnées et de l'envoyer à : CREATIF – Hôpital Lariboisière 2 rue A. PARE 75475 PARIS Cedex 10

N'oubliez pas d'indiquer votre nom dans le champ Libellé du virement ou au dos du chèque afin que nous puissions vous remercier et vous envoyer un reçu fiscal.

**INR**

**SURDOSAGE**  
INR élevé  
**Risque de saignement :**  
saignement de nez, de gencives, sang dans le blanc des yeux, dans les selles ou les urines, bleus spontanés, etc. :  
**APPELEZ VOTRE MEDECIN**  
Le médecin peut baisser votre quantité d'AVK

**Zone thérapeutique de ... à ...**  
INR à l'équilibre  
La dose d'AVK ne change pas

**SOUS-DOSAGE**  
INR bas  
**Risque de formation d'un caillot :**  
jambe douloureuse, rouge et gonflée, essoufflement inhabituel, malaise inexplicable, mal de tête inhabituel, apparition brutale d'une faiblesse, d'une paralysie ou d'un engourdissement d'un côté du corps ou du visage, trouble de la parole ou de la vue :  
**APPELEZ LE 15**  
Le médecin peut augmenter votre quantité d'AVK

**MEMO AVK**

*Tout ce que vous devez savoir sur les anticoagulants AVK pour être acteur de votre santé*

**www.creatif-cac.fr**  
Hôpital Lariboisière  
Service de cardiologie  
2 rue Ambroise Paré 75010 Paris  
Mail : [creatif.lrb@aphp.fr](mailto:creatif.lrb@aphp.fr)  
Tél. : 01 49 95 63 94  
01 49 95 80 78

**Merci pour votre soutien !**

Avril 2022

**AVK, ça veut dire quoi ?**

Les AVK sont des **Anti-Vitamine K**. Il y a la Coumadine®, le Previscan® et le Sintrom®. Ce sont des **anticoagulants** : ils vous protègent contre la formation d'un caillot (ou thrombus).

**Nos conseils pour la prise de votre AVK**

- Respectez les doses prescrites par le médecin et n'arrêtez pas le traitement de vous-même.
- Prenez le médicament en une seule fois, de préférence le soir et à la même heure.
- En cas d'oubli, vous pouvez prendre la dose oubliée dans un **délai de 8 heures** après l'heure habituelle de la prise.  
Par exemple, si vous prenez habituellement votre AVK à 20 h, vous avez, en cas d'oubli, jusqu'à 4 h du matin pour le prendre.  
Au-delà de 8 heures de retard sur votre horaire habituel, il est préférable de sauter la prise et de prendre la dose suivante normalement.  
**Surtout, ne doublez pas la dose !**

**A quoi sert l'INR ?**

L'INR (*International Normalized Ratio*) reflète la vitesse à laquelle votre sang coagule et donc l'**efficacité de votre traitement anticoagulant**.

Il se mesure par une prise de sang au laboratoire ou avec un appareil d'auto-mesure. Vous n'avez pas besoin d'être à jeun.

**Mon INR varie. C'est normal ?**

Les médecins vous ont indiqué une **zone thérapeutique**, c'est-à-dire un intervalle dans lequel votre INR peut varier sans conséquence sur votre santé. Cette zone thérapeutique est particulière à chacun. Vous pouvez l'indiquer sur le schéma au verso.

**Ce qui peut faire varier votre INR**

Une erreur de prise :  
L'oubli d'une prise, une double prise et une erreur de dose sont **les principaux facteurs de variation de l'INR**.

Les autres médicaments :

- Ne prenez aucun médicament ou crème non prescrit** (même en vente libre) sans avis médical car certains interagissent avec votre anticoagulant.
- En cas de prescription d'**antibiotiques** : pensez à contrôler votre INR trois jours après le début du traitement.

Une altération de votre état général :  
Des diarrhées, des vomissements, un jeûne, de la fièvre, un changement de poids important peuvent avoir un impact sur votre INR.

**L'alcool et une alimentation irrégulière :**

- Ne consommez pas plus de 2 verres d'alcool par jour.
- Ayez une alimentation variée et régulière. **Aucun aliment n'est interdit.** Vous pouvez notamment manger tous les légumes que vous aimez du moment que leur consommation est régulière.
- Evitez le pamplemousse en grande quantité et consommez-le à distance de la prise de l'AVK.

**Que faire en cas de coupure ?**

Si vous vous blessez, vous risquez de saigner **plus longtemps** à cause de votre traitement anticoagulant.  
La première chose à faire est de **compresser la plaie** en posant une compresse et en appuyant dessus très fort avec la main pendant 10 minutes.  
Allongez-vous et appelez les secours si vous estimez que c'est nécessaire.

**Pensez à...**

- informer votre médecin de toute **modification de votre état de santé** (fatigue inhabituelle, etc.) ou de vos traitements ;
- prévenir tous les professionnels de santé qui vous entourent que vous prenez un anticoagulant (dentiste, kinésithérapeute, anesthésiste, infirmière, etc.) ;

Figure 21:Fiche pratique destiné au patient pour la gestion du traitement AVK<sup>45</sup>

# Partie pratique

## Chapitre I : Patients et Méthodes

### 1 Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, au sein du service de cardiologie réalisée sur la période de (l'année 2023-2024- les 3 premiers mois de l'année 2025) et service des urgences (mois du juin de l'année 2024 au mois de mars de l'année 2025) de l'Hôpital mixte Colonel Lotfi de Laghouat.

### 2 Les critères de sélection :

#### 2.1 Critères d'inclusion :

- Patients ayant été hospitalisés pour un accident hémorragique ou thromboembolique,
- Patients ayant présenté cet accident pendant leur hospitalisation.
- Patients ayant reçu un traitement par l'Acénocoumarol au moment de l'événement.

#### 2.2 Critères d'exclusion :

- Les patients asymptomatiques.
- Dont le traitement par l'Acénocoumarol a été interrompu avant l'accident.
- Accidents hémorragiques aux héparines associées aux AVK.

### 3 Recueil et analyse des données :

Les paramètres cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été principalement extraites à partir des dossiers médicaux des patients. L'évaluation du niveau d'éducation thérapeutique a été réalisée soit lors de l'hospitalisation, soit à distance par entretien téléphonique, en fonction de la disponibilité des patients.

L'ensemble des données a été recueilli à l'aide d'une fiche de collecte préétablie, comprenant les éléments suivants :

- Données sociodémographiques : Âge, Sexe.
- Antécédents médicaux
- Traitements associés
- Données thérapeutiques :
  - Indication de la mise sous traitement par AVK
  - Posologie journalière d'Acénocoumarol
  - Ancienneté du traitement (durée depuis l'instauration de l'AVK)
- Données liées à l'accident :
  - Type d'accident : hémorragique ou thromboembolique
  - Localisation de l'accident (ex. : hémorragie digestive, accident vasculaire cérébral ..)

- Paramètres biologiques :
  - Valeur de l'INR (International Normalized Ratio)
  - Taux d'hémoglobine
  - Débit de filtration glomérulaire (DFG)
  - Bilan hépatique (normal ou perturbé)
- Évolution clinique du patient : issue favorable, complications, ou décès.
- Évaluation du niveau d'éducation thérapeutique : Cette évaluation a été réalisée à l'aide d'un questionnaire structuré comportant 20 questions, attribuant un point par réponse correcte. Le score total maximal est de 20. Le questionnaire est réparti en quatre domaines clés :
  - Connaissances générales sur le médicament :( 1-Le nom commercial du médicament AVK, 2-La description de la boîte, 3-L'indication ; 4-L'action principale de l'AVK,5-La présence d'un carnet de suivi)
  - Compréhension des analyses biologiques (TP/INR) : (1-Le nom de l'analyse TP-INR,2-La fréquence de l'INR, 3-La valeur cible de l'INR, 4-L'interprétation d'un INR haut, 5-L'interprétation d'un INR bas)
  - Précautions d'utilisation et mesures préventives (1-L'heure de prise fixe, 2-L'alimentation à éviter, 3-L'interaction médicamenteuse, 4-Activité physique à risque, 5-La gestion de grossesse +/-)
  - Conduite à tenir en cas de situation d'urgence : (1-La CAT en cas d'oubli, 2-Les signes cliniques d'un sous ou surdosage, 3-La CAT devant une hémorragie, 4-Le groupage sanguin, 5-Le signalement avant tout soin)

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS, version 26. Les analyses statistiques réalisées comprennent :

- Une analyse descriptive des variables qualitatives (présentées sous forme de fréquences et de pourcentages) et des variables quantitatives (moyennes, écarts-types).
- Une analyse bivariée, visant à explorer les relations entre certaines variables,

Le seuil de signification statistique a été fixé à  $p < 0,05$ .

## Chapitre II : Résultats

### 1 Répartition des patients selon le type d'accident :

Le total montre que dans l'échantillon global :

- 73,9% des accidents sont hémorragiques (17 cas)
- 26,1% sont thromboemboliques (6cas)

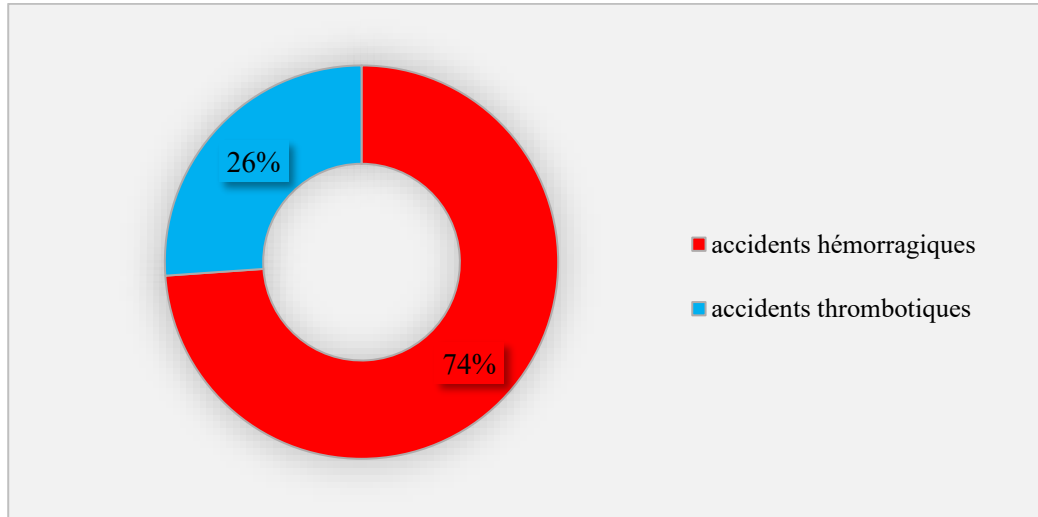


Figure 22: Répartition des patients selon le type d'accident

### 2 Répartition des accidents en fonction du sexe des patients :

Tableau 13: Répartition des accidents selon le sexe

| Sexe         | Accident hémorragique | Accident thromboembolique | Total     |
|--------------|-----------------------|---------------------------|-----------|
| Homme        | 10 (76,9 %)           | 3 (23,1 %)                | 13        |
| Femme        | 7 (70,0 %)            | 3 (30,0 %)                | 10        |
| <b>Total</b> | <b>17 (73,9 %)</b>    | <b>6 (26,1 %)</b>         | <b>23</b> |

- Chez les hommes : 76,9 % ont eu un accident hémorragique (10 cas), 23,1 % thrombotique (3cas)
- Chez les femmes : 70,0 % hémorragique (7cas), 30,0 % thrombotique (3cas)

La p-value obtenue du test du  $\text{Khi}^2$  était de 0,755, indiquant qu'il n'existe pas de relation statistiquement significative entre le sexe et le type d'accident dans notre étude. Ce résultat est également confirmé par le test exact de Fisher, avec une p-value de 1,000.

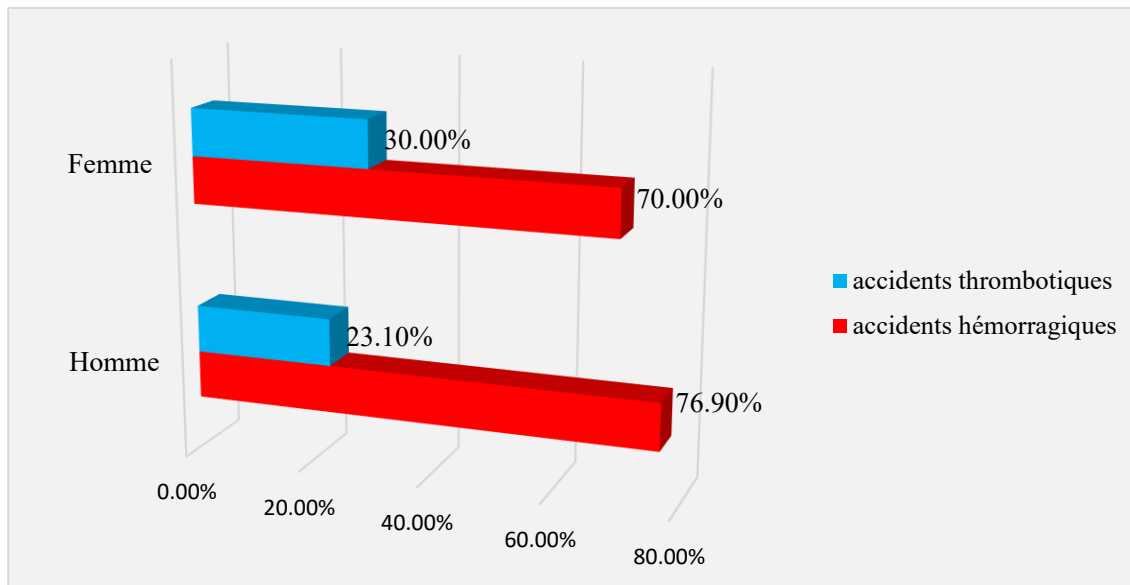


Figure 23: Répartition des accidents selon le sexe

### 3 Répartition des accidents en fonction de l'âge des patients :

- Âge moyen (tous sexes confondus) : 64,70 ans
- Médiane (tous sexes confondus) : 64,70 ans
- Âge moyen des hommes : 66,77 ans, avec une médiane de 68,00 ans, un écart-type de 9,10 ans, indiquant une certaine variation dans les âges des patients masculins (plage de 53 à 85 ans).
- Âge moyen des femmes : 62,00 ans, avec une médiane de 64,50 ans, un écart-type de 18,80 ans, suggérant une plus grande diversité dans les âges des patientes féminines (plage de 27 à 88 ans).

Afin d'évaluer la relation entre l'âge et le type d'accident (hémorragique ou thrombotique), les patients ont été répartis en deux groupes d'âge (< 65 ans et ≥ 65 ans), conformément aux recommandations internationales (HAS-BLED, ESC 2020).

Tableau 14: Répartition des accidents selon deux tranches d'âge

| Âge          | Accident hémorragique | Accident thromboembolique | Total      |
|--------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| < 65 ans     | 7 (77,8%)             | 2 (22,2%)                 | 9 (39,1%)  |
| ≥ 65 ans     | 10 (71,4%)            | 4 (28,6%)                 | 14 (60,9%) |
| <b>Total</b> | 17 (73,9%)            | 6 (26,1%)                 | (100%) 23  |

- Le groupe des moins de 65 ans a 77,8% des accidents hémorragiques et 22,2% thromboemboliques.
- Le groupe des 65 ans et plus a 71,4% des accidents hémorragiques et 28,6% thromboemboliques.

Les résultats du test chi carré ont montré une p-value de 0,735, indiquant qu'il n'y a pas de relation statistiquement significative entre l'âge et le type d'accident dans cet échantillon.

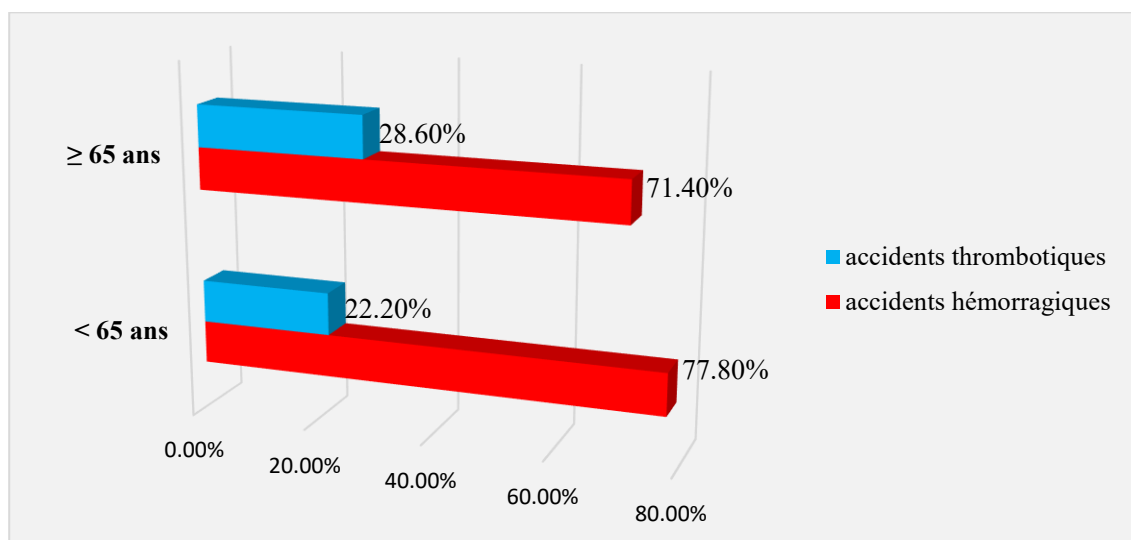


Figure 24: Répartition des accidents selon deux tranches d'âge

#### 4 Répartition des patients selon l'indication du traitement AVK :

Tableau 15: Répartition des patients selon l'indication du traitement AVK

| Indication du traitement par AVK         | Effectif (n) | Pourcentage (%) |
|--|--------------|-----------------|
| Fibrillation auriculaire isolée (FA)     | 2            | 8,7             |
| FA avec valvulopathie                    | 7            | 30,4            |
| Remplacement valvulaire mitral           | 6            | 26,1            |
| Remplacement valvulaire aortique         | 4            | 17,4            |
| Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) | 1            | 4,3             |
| Cardiomyopathie ischémique (CMI)         | 1            | 4,3             |
| CMI associée à FA                        | 2            | 8,7             |
| <b>Total</b>                             | <b>23</b>    | <b>100,0</b>    |

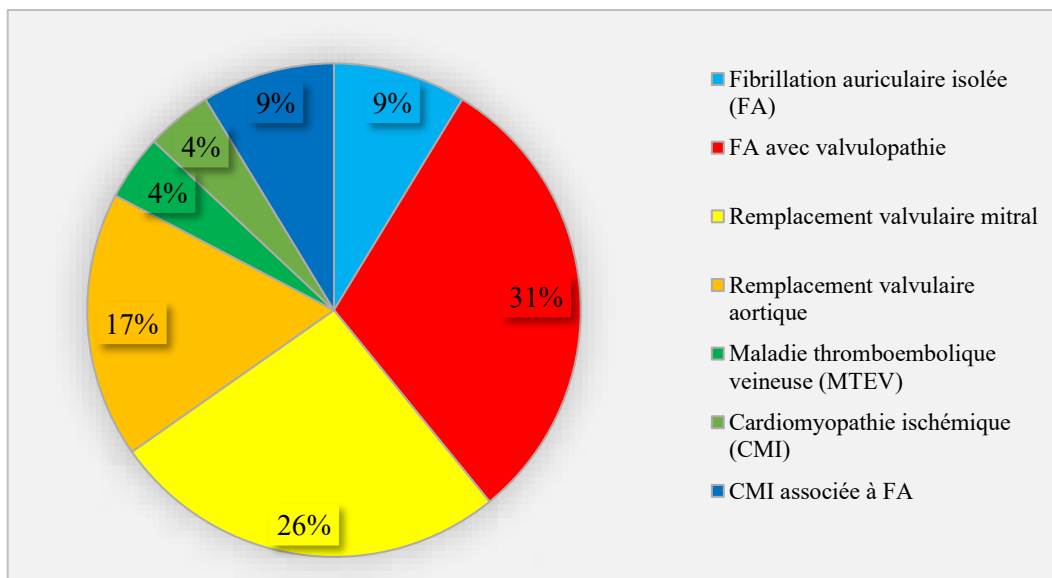


Figure 25: répartition des patients selon l'indication du traitement AVK

La figure ci-dessus montre que les principales indications du traitement par AVK étaient liées aux pathologies valvulaires. La fibrillation auriculaire associée à une valvulopathie constitue l'indication la plus fréquente (30,4 %), suivie du remplacement valvulaire mitral (26,1 %) et du remplacement valvulaire aortique (17,4 %). Les indications non valvulaires telles que la FA isolée, la MTEV et les cardiomyopathies représentaient des proportions moindres.

### 5 Répartition des accidents en fonction de l'indication du traitement :

Tableau 16: Répartition des accidents selon l'indication du traitement AVK

| Indication du traitement | Accidents Hémorragiques | Accidents Thrombotiques |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| FA                       | 11.8% (2)               | 0.0%                    |
| Valvulopathies avec FA   | 29.4% (5)               | 33.3% (2)               |
| RVM                      | 23.5% (4)               | 33.3% (2)               |
| RVAo                     | 11.8% (2)               | 33.3% (2)               |
| MTEV                     | 5.9% (1)                | 0.0%                    |
| CMI                      | 5.9% (1)                | 0.0%                    |
| CMI avec FA              | 11.8% (2)               | 0.0%                    |

Les complications hémorragiques ont été les plus fréquentes chez les patients traités pour une valvulopathie associée à une fibrillation auriculaire (29,4 %), suivis de ceux ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire mitral (23,5 %), d'un remplacement valvulaire aortique (11,8 %), ou traités pour une fibrillation auriculaire isolée (11,8 %). Des hémorragies ont également été notées, quoique plus rarement, chez les patients ayant une cardiomyopathie ischémique (CMI), une CMI avec FA, ou une maladie thromboembolique veineuse (MTEV), chacun représentant 5,9 % des accidents hémorragiques.

Concernant les accidents thrombotiques, ceux-ci ont été exclusivement observés dans trois sous-groupes : les valvulopathies avec FA (33,3 %), les remplacements valvulaires mitraux (33,3 %) et aortiques (33,3 %). Aucun accident thrombotique n'a été rapporté chez les patients traités pour FA isolée, CMI, CMI avec FA, ou MTEV.

L'analyse bivariée entre l'indication du traitement par AVK et le type d'accident n'a pas mis en évidence de relation statistiquement significative, comme le montrent les résultats du test du khi-carré de Pearson ( $p = 0,745$ ) et du test exact de Fisher ( $p = 0,909$ ).

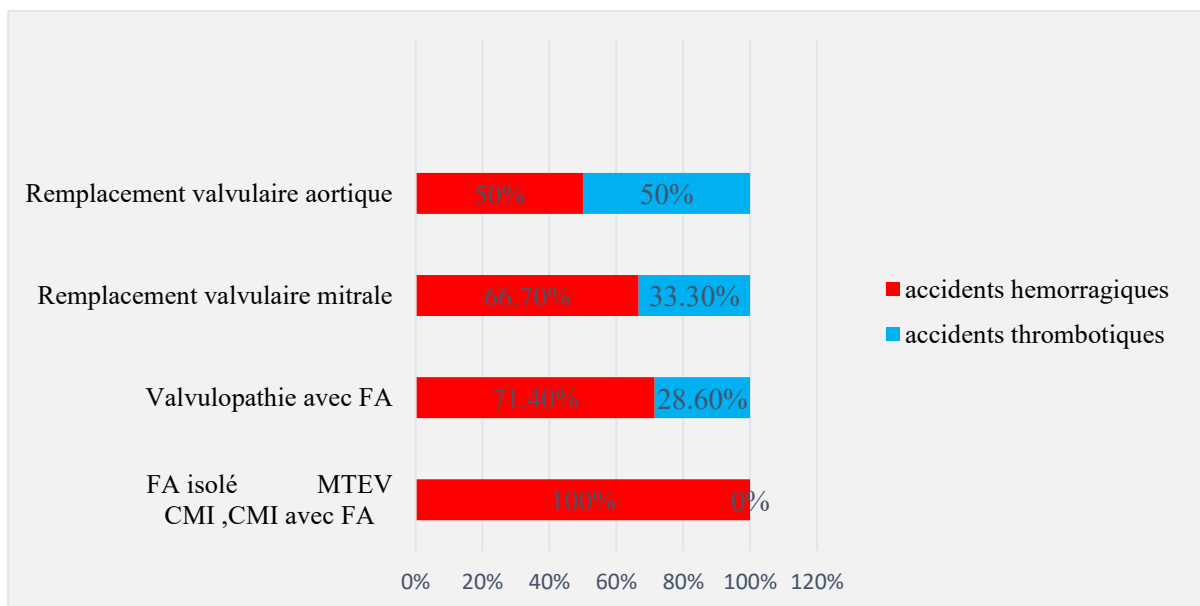


Figure 26: Répartition des accidents selon l'indication du traitement AVK

## 6 Localisations et gravité des accidents hémorragiques :

Tableau 17:Localisations des accidents hémorragiques

| Localisation                    | Effectif (n) | Pourcentage % |
|---------------------------------|--------------|---------------|
| Hématomes sous-cutanés          | 6            | 35,3 %        |
| Gingivorragies                  | 1            | 5,9 %         |
| Épistaxis                       | 2            | 11,8 %        |
| Hématurie                       | 4            | 23,5 %        |
| Hémoptysie                      | 2            | 11,8 %        |
| Hémorragies gastro-intestinales | 6            | 35,3 %        |
| Hématome musculaire             | 5            | 29,4 %        |
| Hémorragie cérébrale            | 1            | 5,9 %         |
| <b>Total</b>                    | <b>17</b>    | <b>100 %</b>  |

- Les hémorragies sous-cutanées et les hémorragies gastro-intestinales sont les plus fréquentes, avec 6 cas chacune, représentant 35,3 % des hémorragies.
- Les hématomes musculaires sont retrouvés dans 5 cas, soit 29,4 % des patients.
- L'hématurie est rapportée dans 4 cas (23,5 %).
- L'épistaxis et l'hémoptysie apparaissent chacune dans 2 cas, correspondant à 11,8 %.
- Les gingivorragies et les hémorragies cérébrales sont les moins fréquentes, avec 1 cas chacune, soit 5,9 %.

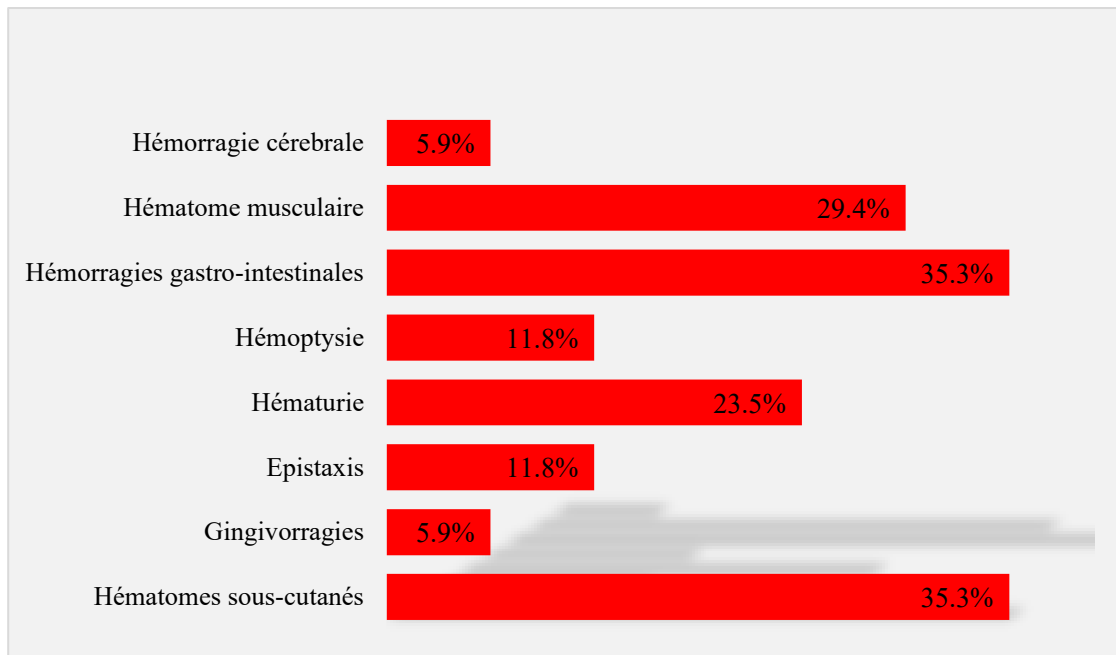


Figure 27:Localisations des accidents thrombotiques

L'analyse de la gravité des accidents hémorragiques montre que :

- 64,7 % des cas sont classés comme graves (11 cas)
- 35,3 % sont considérés comme non graves (6 cas)

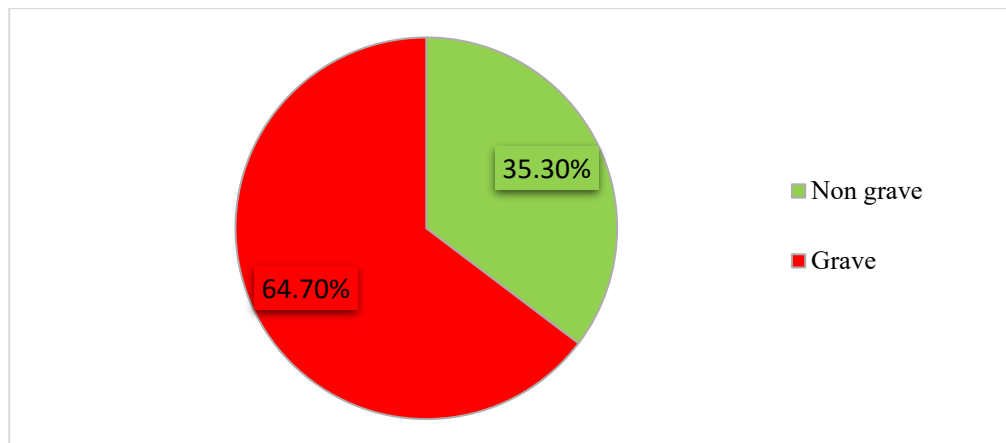


Figure 28: Répartition des accidents hémorragiques selon la gravité

## 7 Localisations des accidents thrombotiques :

Tableau 18:Localisations des accidents thrombotiques

| Localisation   | (n)      | %            |
|--|----------|--------------|
| <b>AVC ischémique</b>                                    | 4        | 66,7 %       |
| <b>Thrombose de la valve mitrale (thrombus intra OG)</b> | 1        | 16,7 %       |
| <b>Thrombose de la prothèse mitrale mécanique</b>        | 1        | 16,7 %       |
| <b>Total</b>   | <b>6</b> | <b>100 %</b> |

L'analyse montre que :

- L'AVC ischémique est l'accident thrombotique le plus fréquent, représentant 66,7 % des cas.
- Les thromboses de la valve mitrale et de la prothèse mitrale mécanique sont moins fréquentes, chacune représentant 16,7 % des accidents thrombotiques

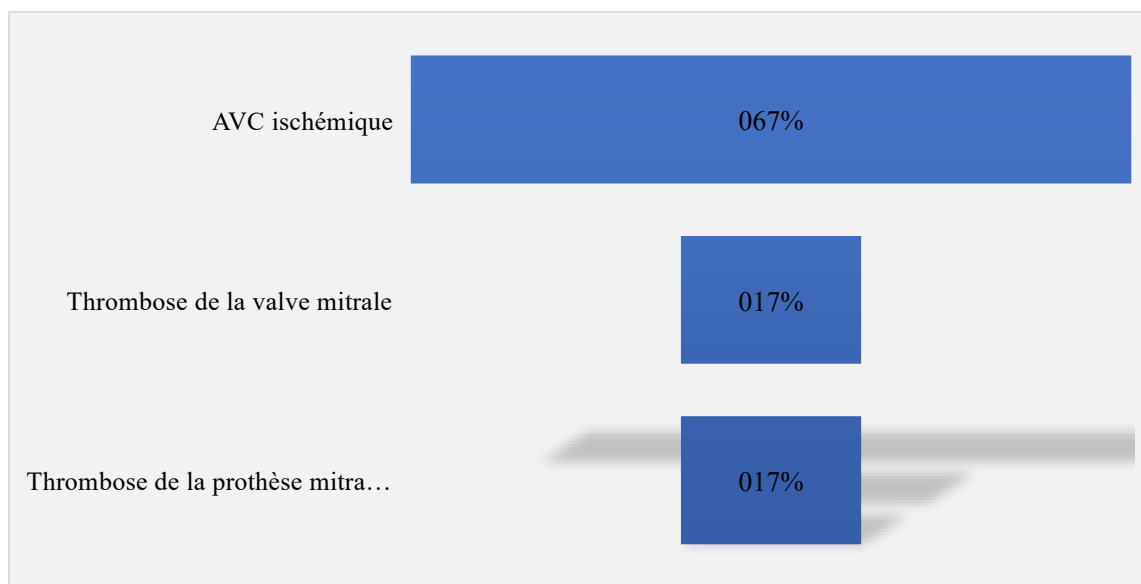


Figure 29: Localisations des accidents thrombotiques

## 8 Statistiques descriptives de l'Hb :

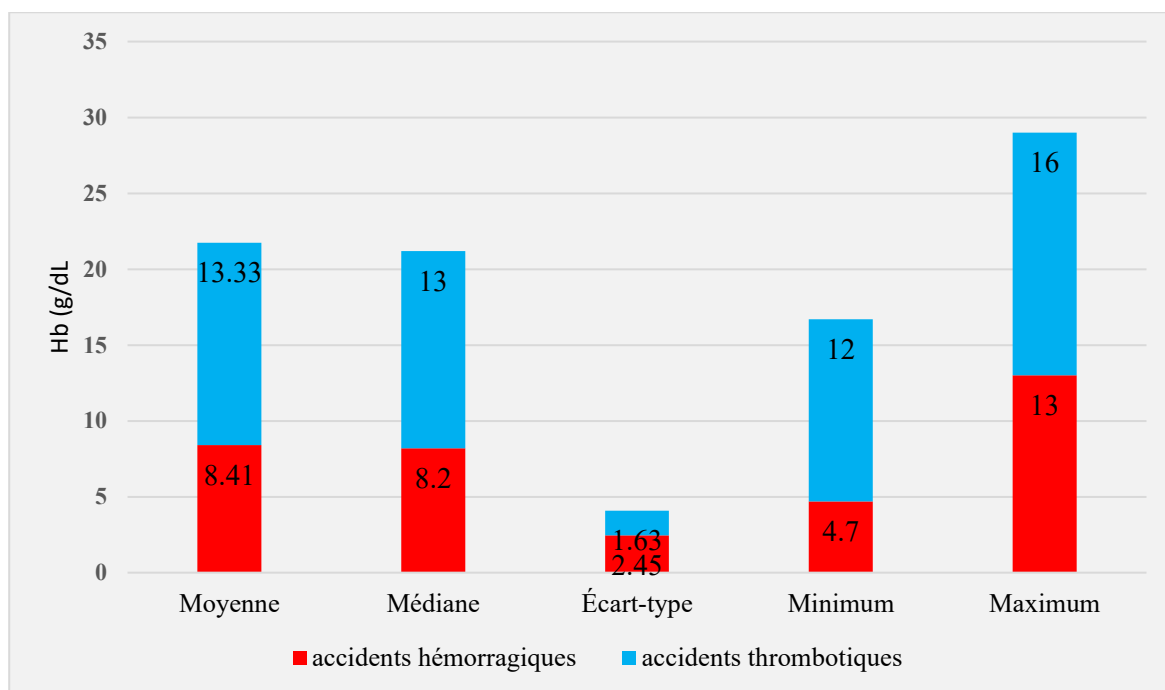


Figure 30: Statistiques descriptives de l'Hb dans chaque type d'accident

## 9 Répartition des accidents en fonction de la valeur INR :

Tableau 19: Répartition des accidents en fonction de la valeur INR

| Valeur de l'INR     | Accidents hémorragiques | Accidents thromboemboliques | Total            |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------|
| Infrathérapeutique  | 0 (0,0%)                | 4 (66,7%)                   | 4 (17,4%)        |
| Marge thérapeutique | 1 (5,9%)                | 1 (16,7%)                   | 2 (8,7%)         |
| Suprathérapeutique  | 16 (94,1%)              | 1 (16,7%)                   | 17 (73,9%)       |
| <b>Total</b>        | <b>17 (100%)</b>        | <b>6 (100%)</b>             | <b>23 (100%)</b> |

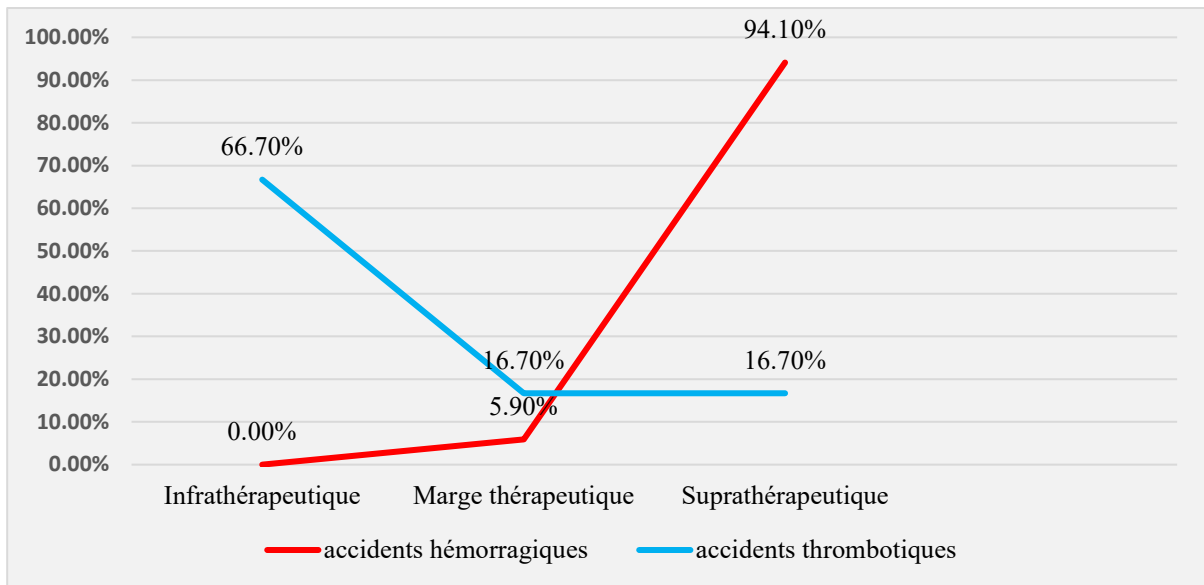


Figure 31: Répartition des accidents selon la valeur de l'INR

- La quasi-totalité des accidents hémorragiques (94,1 %) sont survenus avec un INR suprathérapeutique, reflétant un surdosage en AVK.
- À l'inverse, les accidents thromboemboliques sont majoritairement associés à un INR infrathérapeutique (66,7 %), suggérant une anticoagulation insuffisante.
- Les valeurs d'INR situées dans la marge thérapeutique sont peu représentées (2 cas seulement) Avec un cas d'accident hémorragique et l'autre thrombotique

Sur le plan statistique, le test du Khi<sup>2</sup> révèle une association significative entre la valeur de l'INR et le type d'accident (p = 0,000).

### 10 Répartition des valeurs de DFG en fonction de type d'accident :

Les valeurs de DFG calculées en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (MDRD) pour chaque patient, sont classées selon la classification KDIGO :

Tableau 20: Répartition des accidents selon le DFG

| DFG (MDRD)    | Accidents hémorragiques | Accidents thrombotiques | Total      |
|---------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| 1 (DFG ≥ 90)  | 4 (23,5%)               | 0 (0,0%)                | 4 (17,4%)  |
| 2 (DFG 60–89) | 5 (29,4%)               | 1 (16,7%)               | 6 (26,1%)  |
| 3 (DFG 30–59) | 7 (41,2%)               | 4 (66,7%)               | 11 (47,8%) |
| 4 (DFG < 30)  | 1 (5,9%)                | 1 (16,7%)               | 2 (8,7%)   |

|              |           |          |           |
|--------------|-----------|----------|-----------|
| <b>Total</b> | 17 (100%) | 6 (100%) | 23.(100%) |
|--------------|-----------|----------|-----------|

L'analyse de la fonction rénale, évaluée par le DFG estimé via la formule MDRD, montre que :

- La majorité des patients se situent au stade 3 (DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), représentant 47,8 % de l'ensemble de l'échantillon.
- Parmi les accidents thromboemboliques, 66,7 % des cas sont survenus chez des patients avec un DFG modérément diminué (stade 3).
- Les accidents hémorragiques sont plus fréquemment observés dans les stades 1 et 2 (fonction rénale normale à légèrement altérée), mais on en retrouve également au stade 3.
- Le stade 4 (DFG < 30 ml/min) est peu représenté, avec seulement 2 cas l'un accident hémorragique et l'autre thromboembolique

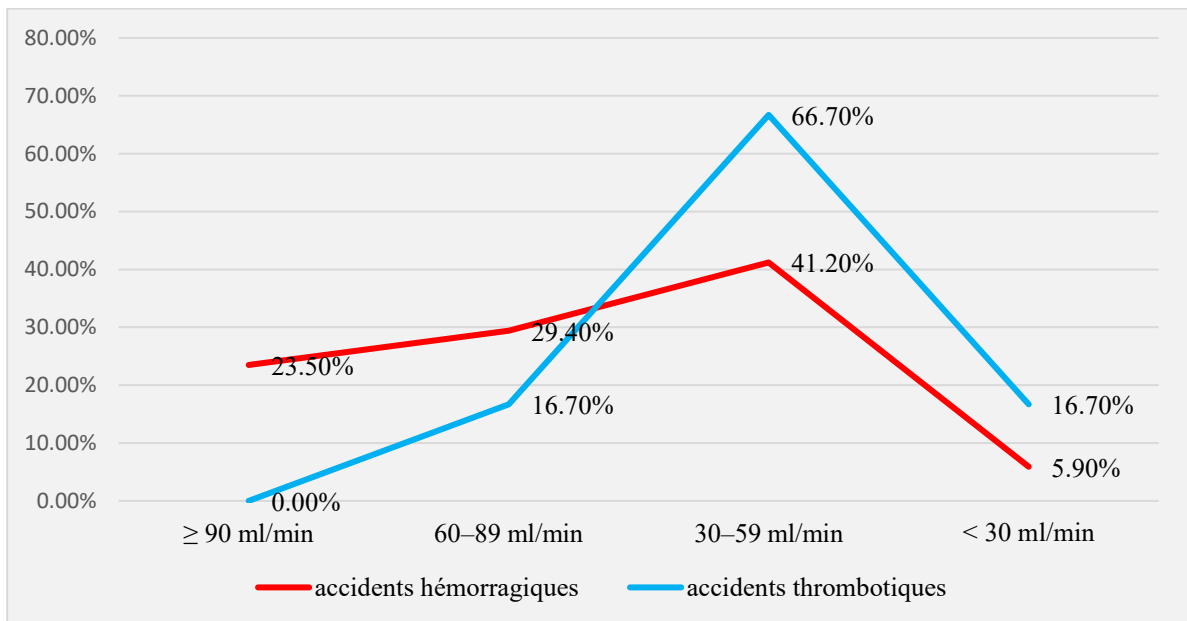


Figure 32: Répartition des accidents selon le DFG

## 11 Répartition des accidents en fonction de la posologie journalière de l'AVK :

Tableau 21: Répartition des accidents selon la posologie journalière de l'AVK

| Posologie (mg/j) | Accidents hémorragiques | Accidents thrombotiques | Total      |
|------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| 1/4 cp (1 mg)    | 5 (29,4%)               | 1 (16,7%)               | 6 (26,1%)  |
| 1/2 cp (2 mg)    | 9 (52,9%)               | 3 (50,0%)               | 12 (52,2%) |
| 3/4 cp (3 mg)    | 1 (5,9%)                | 1 (16,7%)               | 2 (8,7%)   |
| 1 cp (4 mg)      | 2 (11,8%)               | 1 (16,7%)               | 3 (13,0%)  |
| <b>Total</b>     | 17 (100%)               | 6 (100%)                | 23 (100%)  |

Le tableau montre que les patients des deux groupes (hémorragique et thromboembolique) reçoivent des posologies similaires. Par exemple, la posologie de 1/2 comprimé (2 mg) est la plus courante dans les deux types d'accident, et les autres posologies sont également réparties de manière relativement égale entre les deux groupes.

La p-value est 0,811, ce qui est bien au-dessus du seuil habituel de 0,05. Cela signifie qu'il n'y a pas de relation significative entre la posologie d'AVK et le type d'accident.

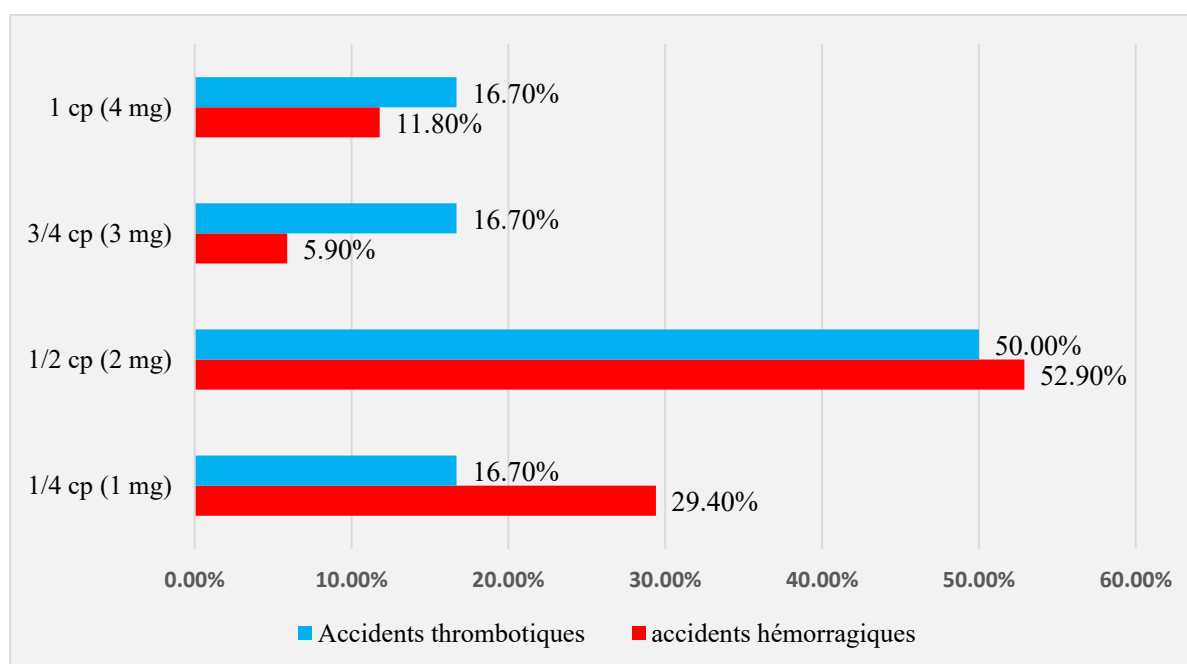


Figure 33: Répartition des accidents selon la posologie journalière

## 12 Traitements associés dans chaque type d'accident :

Tableau 22: Traitements associés dans chaque type d'accident

| Traitement associé              | Accidents hémorragiques | Accidents Thromboemboliques | Total     |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>Bêtabloquants (BB)</b>       | 13 (16,3%)              | 5 (6,3%)                    | 18(22,5%) |
| <b>Hypouricémiants</b>          | 2 (2,5%)                | 0 (0,0%)                    | 2 (2,5%)  |
| <b>IPP</b>                      | 2 (2,5%)                | 1 (1,3%)                    | 3 (3,8%)  |
| <b>Inhibiteurs calciques</b>    | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>ARA2</b>                     | 4 (5,0%)                | 1 (1,3%)                    | 5 (6,3%)  |
| <b>IEC</b>                      | 3 (3,8%)                | 0 (0,0%)                    | 3 (3,8%)  |
| <b>Antiarythmiques</b>          | 4 (5,0%)                | 1 (1,3%)                    | 5 (6,3%)  |
| <b>Digitaliques</b>             | 4 (5,0%)                | 1 (1,3%)                    | 5 (6,3%)  |
| <b>Statines</b>                 | 0 (0,0%)                | 1 (1,3%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>ISGLT2</b>                   | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Diurétiques de l'anse</b>    | 10 (12,5%)              | 1 (1,3%)                    | 11(13,8%) |
| <b>ARM</b>                      | 5 (6,3%)                | 0 (0,0%)                    | 5 (6,3%)  |
| <b>Diurétiques thiazidiques</b> | 1 (1,3%)                | 1 (1,3%)                    | 2 (2,5%)  |
| <b>ADO biguanides</b>           | 3 (3,8%)                | 0 (0,0%)                    | 3 (3,8%)  |
| <b>ADO méglitinides</b>         | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Insuline</b>                 | 2 (2,5%)                | 0 (0,0%)                    | 2 (2,5%)  |
| <b>Lévothyroxine sodique</b>    | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Antiparkinsonien</b>         | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Antiépileptique</b>          | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>AIS (corticoïdes)</b>        | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Pénicillines</b>             | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |
| <b>Nitro-imidazoles</b>         | 1 (1,3%)                | 0 (0,0%)                    | 1 (1,3%)  |

|                    |            |            |           |
|--------------------|------------|------------|-----------|
| <b>Paracétamol</b> | 2 (2,5%)   | 0 (0,0%)   | 2 (2,5%)  |
| <b>AINS</b>        | 2 (2,5%)   | 0 (0,0%)   | 2 (2,5%)  |
| <b>Total</b>       | 68 (85,0%) | 12 (15,0%) | 80 (100%) |

L'analyse des traitements associés aux AVK montre une grande diversité thérapeutique :

- Les bêtabloquants (BB) sont les plus fréquemment associés, présents chez 22,5 % des cas, plus souvent en contexte hémorragique (16,3 %).
- Les diurétiques de l'anse représentent 13,8 % des associations, eux aussi majoritairement retrouvés dans les accidents hémorragiques.
- Plusieurs autres traitements comme les digitaliques, ARA2, ou antiarythmiques apparaissent aussi dans les deux groupes, mais en moindre proportion.
- Certains médicaments (ex : AINS, antibiotiques, paracétamol) sont présents uniquement dans les cas hémorragiques.

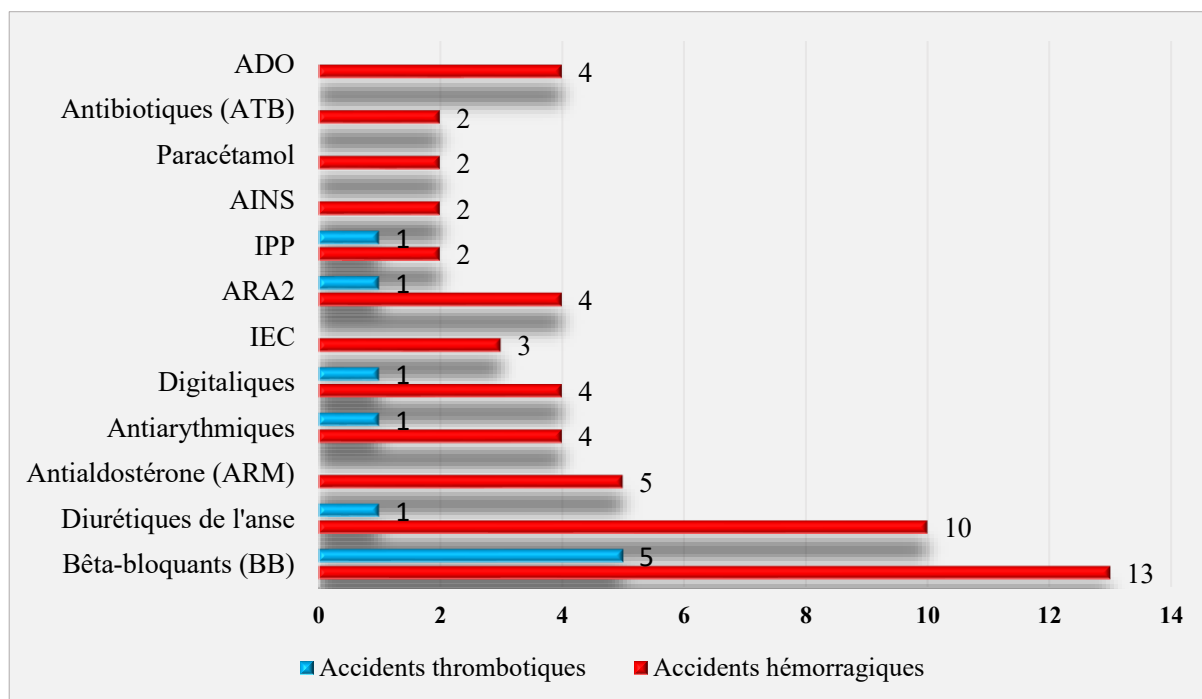


Figure 34: Traitements associés dans chaque type d'accident

### 13 Comorbidités associées dans chaque type d'accident :

Tableau 23: Comorbidités associées dans chaque type d'accident

| Comorbidités                  | Accidents hémorragiques | Accidents thrombotiques | Total      |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| <b>HTA</b>                    | 16 (43,2%)              | 2 (5,4%)                | 18 (48,6%) |
| <b>Insuffisance cardiaque</b> | 6 (16,2%)               | 0 (0,0%)                | 6 (16,2%)  |
| <b>AVC ischémique</b>         | 2 (5,4%)                | 0 (0,0%)                | 2 (5,4%)   |
| <b>Diabète</b>                | 4 (10,8%)               | 0 (0,0%)                | 4 (10,8%)  |
| <b>Insuffisance rénale</b>    | 1 (2,7%)                | 0 (0,0%)                | 1 (2,7%)   |
| <b>Hypothyroïdie</b>          | 1 (2,7%)                | 0 (0,0%)                | 1 (2,7%)   |
| <b>Épilepsie</b>              | 1 (2,7%)                | 0 (0,0%)                | 1 (2,7%)   |
| <b>Parkinson</b>              | 1 (2,7%)                | 0 (0,0%)                | 1 (2,7%)   |
| <b>Goutte</b>                 | 2 (5,4%)                | 0 (0,0%)                | 2 (5,4%)   |
| <b>SPA</b>                    | 1 (2,7%)                | 0 (0,0%)                | 1 (2,7%)   |
| <b>Total</b>                  | 35 (94,6%)              | 2 (5,4%)                | 37 (100%)  |

L'analyse des comorbidités associées chez les patients sous AVK montre une prépondérance marquée dans le groupe hémorragique (92,1 % des comorbidités), contre seulement 7,9 % dans le groupe thromboembolique.

La HTA est la comorbidité la plus fréquente, retrouvée dans près de la moitié des cas (47,4 %), essentiellement en contexte hémorragique.

Des affections cardiovasculaires (Insuffisance cardiaque, AVC), métaboliques (diabète, goutte) ou neurologiques (épilepsie, Parkinson) sont également rapportées, mais quasiment exclusivement dans les accidents hémorragiques.

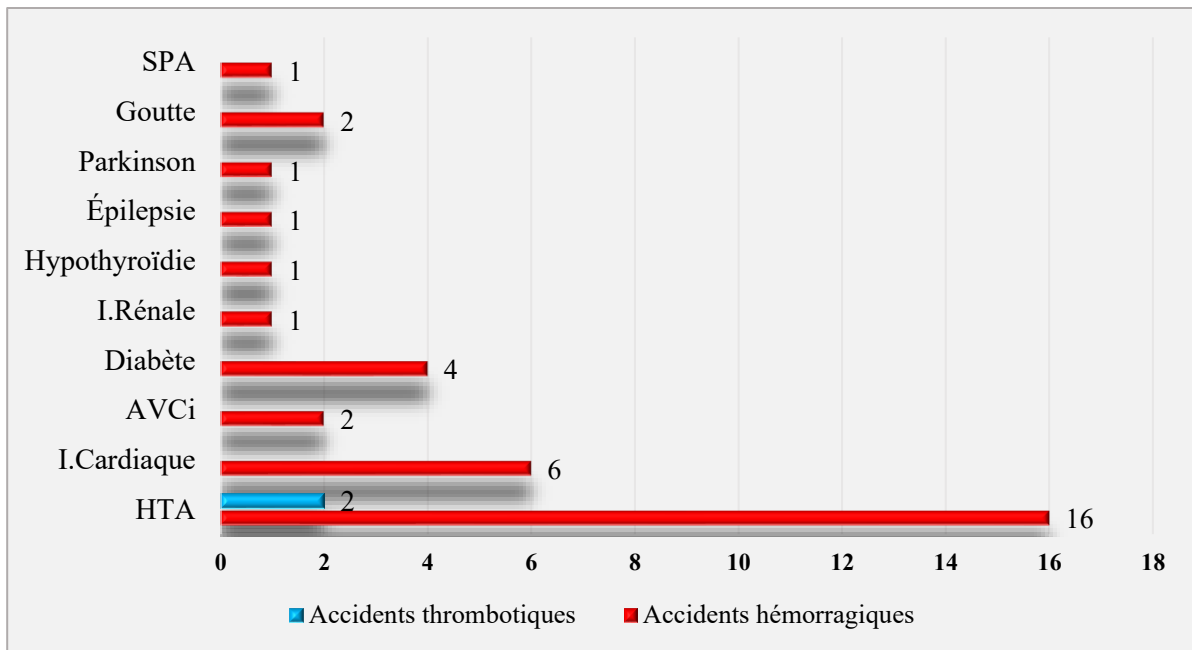


Figure 35: Comorbidités associées dans chaque type d'accident

#### 14 Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement AVK :

(N = 19 observations valides / 4 cas manquants)

Tableau 24: Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement AVK

| Ancienneté du traitement | Accidents hémorragiques | Accidents thrombotiques |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ≤ 1 an                   | 1 (50,0%)               | 1 (50,0%)               |
| 1 à 5 ans                | 6 (54,5%)               | 5 (45,5%)               |
| > 5 ans                  | 6 (100,0%)              | 0 (0,0%)                |

Chez les patients sous traitement depuis moins d'un an, les accidents sont répartis de manière équivalente entre les événements hémorragiques et thrombotiques (50 % chacun).

Pour une ancienneté comprise entre 1 et 5 ans, la répartition reste relativement équilibrée, avec une légère prédominance des accidents hémorragiques (54,5 % contre 45,5 %).

En revanche, au-delà de 5 ans de traitement, tous les accidents observés sont exclusivement hémorragiques (100 %), aucune complication thrombotique n'ayant été rapportée dans cette catégorie.

Tous les tests montrent une absence de significativité statistique : les p-values des tests du khi-carré ( $p = 0,131$ ), du test de Fisher sont supérieures à 0,05.

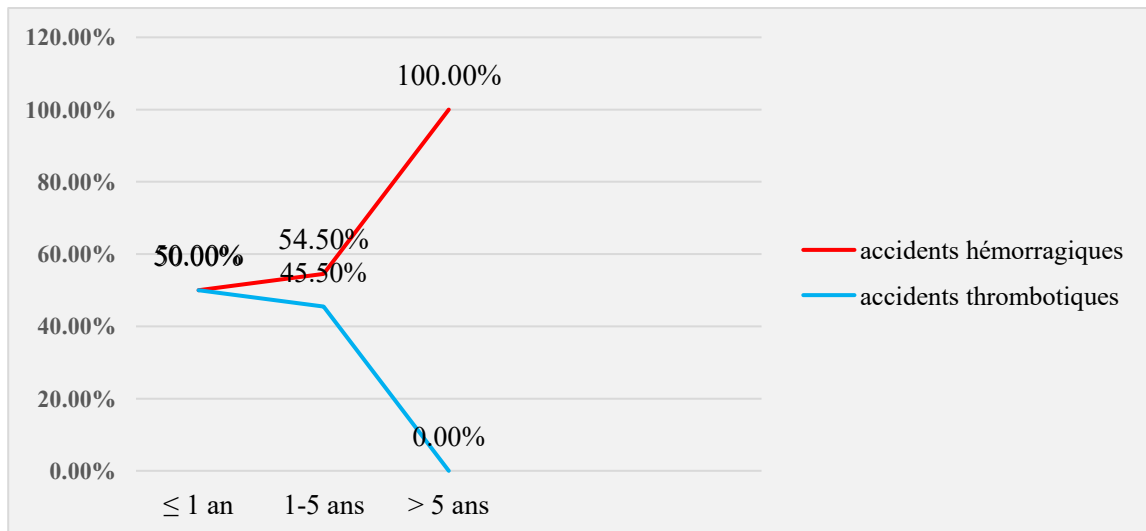


Figure 36: Répartition des accidents selon l'ancienneté du traitement

### 15 Bilan hépatique :

Le bilan hépatique réalisé chez l'ensemble des patients de notre série s'est révélé strictement normal, éliminant ainsi une éventuelle implication hépatique dans la survenue des complications observées.

### 16 Le devenir des patients :

Tableau 25: Répartition des accidents selon le devenir des patients

| Devenir du patient | Accident hémorragique | Accident thrombotique | Total      |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------|
| <b>Bon</b>         | 13 (72,2 %)           | 5 (27,8 %)            | 18 (100 %) |
| <b>Complicqué</b>  | 1 (50,0 %)            | 1 (50,0 %)            | 2 (100 %)  |
| <b>Décès</b>       | 3 (100 %)             | 0 (0 %)               | 3 (100 %)  |
| <b>Total</b>       | 17 (73,9 %)           | 6 (26,1 %)            | 23 (100%)  |

- La majorité des patients avec un accident hémorragique ont eu une évolution favorable : 13 sur 17 présentent un bon devenir. Toutefois, les cas de décès sont exclusivement retrouvés dans ce groupe (3 décès), ce qui reflète un risque vital plus marqué en cas d'hémorragie grave.
- En comparaison, aucun décès n'a été enregistré chez les patients ayant présenté un accident thrombotique. La majorité d'entre eux ont également évolué favorablement (5 sur 6), et un seul cas a présenté un devenir compliqué.

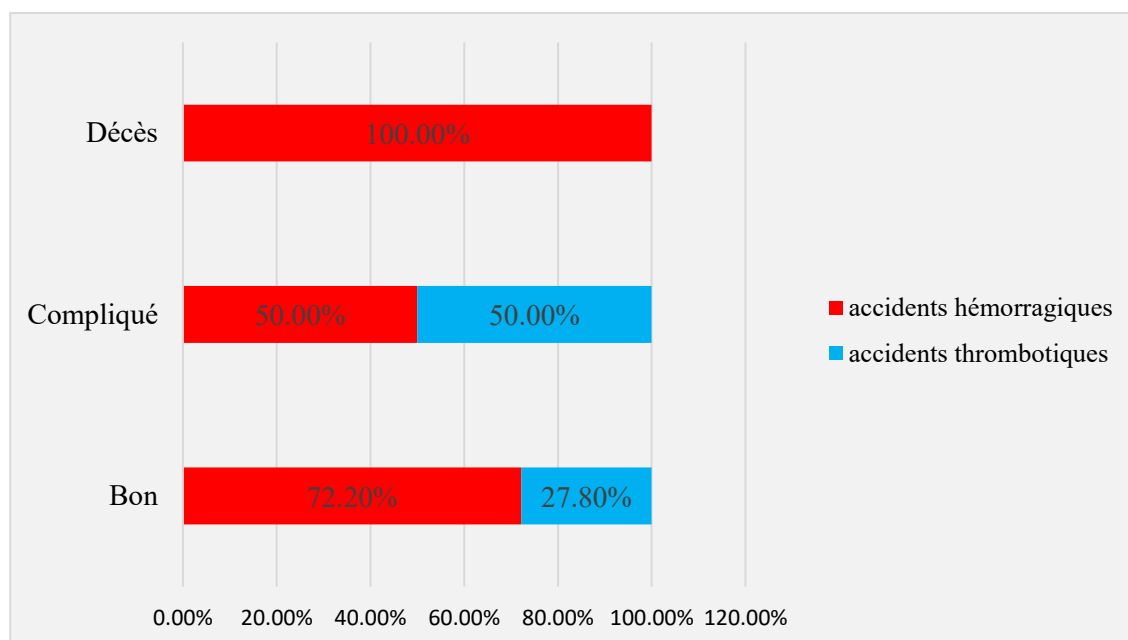


Figure 37: Répartition des accidents selon le devenir des patients

### 17 Évaluation du niveau d'éducation thérapeutique :

11 patients ont été évalués, représentant 47,8 % de l'échantillon. Cependant, 12 patients (soit 52,2 %) ont des données manquantes pour cette évaluation.

Tableau 26: Connaissance des patients par domaine

| Domaine de connaissance            | Insuffisante | Moyenne    | Bonne      |
|------------------------------------|--------------|------------|------------|
| <b>1. propriétés du médicament</b> | 1 (4,3 %)    | 4 (17,4 %) | 6 (26,1 %) |
| <b>2. Analyses biologiques</b>     | 5 (21,7 %)   | 2 (8,7 %)  | 4 (17,4 %) |
| <b>3. Précautions d'emploi</b>     | 6 (26,1 %)   | 2 (8,7 %)  | 3 (13,0 %) |
| <b>4. Gestion en cas d'urgence</b> | 4 (17,4 %)   | 1 (4,3 %)  | 6 (26,1 %) |

Cette distribution montre une grande variation dans la connaissance des patients, avec une prédominance de niveaux bons dans certains domaines, mais également des lacunes notables dans d'autres. Ces résultats soulignent l'importance de renforcer l'éducation thérapeutique dans les domaines où les patients présentent des connaissances insuffisantes.

Conclusion des résultats sur les niveaux de connaissance des 11 patients évalués dans chaque sous-domaine :

- 45,5 % (soit 5 patients) présentent une connaissance insuffisante.
- 36,4 % (4 patients) ont une connaissance moyenne.
- Seulement 18,2 % (2 patients) ont une bonne connaissance.

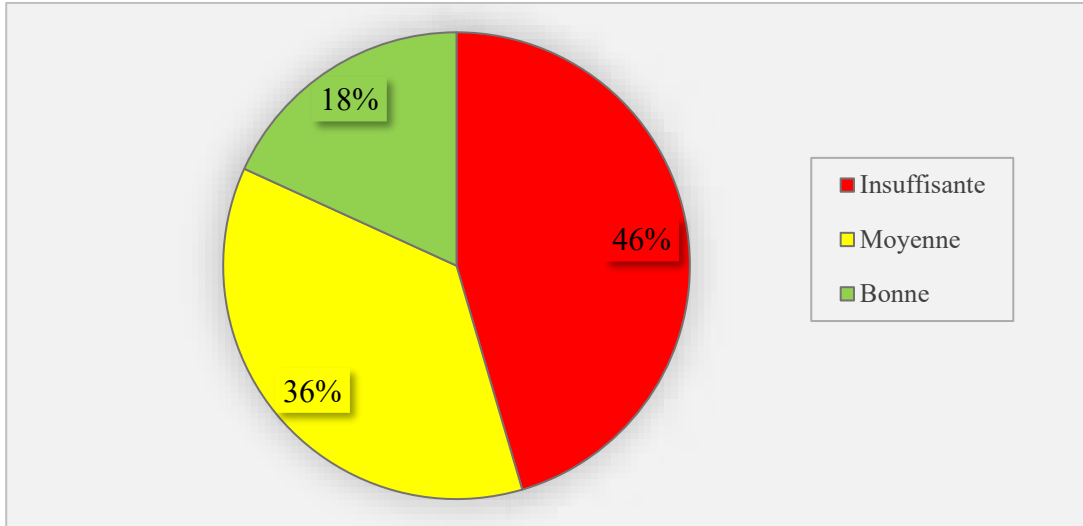


Figure 38:connaissance des patients sur le traitement AVK

## Chapitre III : Discussion

Il est important de souligner l'absence actuelle de données nationales consolidées sur les complications liées aux anticoagulants oraux. L'intérêt de notre étude réside dans le fait qu'elle se concentre spécifiquement sur les accidents hémorragiques et thrombotiques survenus sous Acénocoumarol (Sintrom,NOVAROL), alors que la majorité des publications disponibles dans la littérature internationale concernent principalement des patients traités par warfarine.

### 1 La répartition des accidents hémorragiques et thromboemboliques :

Dans notre série de 23 patients ayant présenté un accident indésirable sous Acénocoumarol, les accidents hémorragiques représentaient 73,9 % des cas, tandis que les accidents thromboemboliques constituaient 26,1 % des événements observés. Cette répartition rejoint, dans une certaine mesure, les résultats de l'étude menée au CHU Farhat Hached de Sousse<sup>46</sup>, où environ 60 % des patients sous antivitamine K ont présenté un accident hémorragique, tous types confondus, au cours d'un suivi moyen de 2,6 ans. En revanche, les événements thromboemboliques y étaient moins fréquents, avec une proportion de 6,5 %. Bien que les effectifs et les contextes diffèrent (notre étude étant centrée sur un échantillon hospitalier sur une période d'environ 2,5 ans).

Ces résultats confirment la prédominance des accidents hémorragiques par rapport aux accidents thromboemboliques. Les facteurs de risque liés aux accidents hémorragiques et thromboemboliques seront détaillés dans les sections suivantes afin de mieux comprendre leur impact.

### 2 Le sexe :

Dans notre série, les accidents hémorragiques sous Acénocoumarol ont été plus fréquents chez les hommes. Pour les accidents thromboemboliques, la répartition est comparable entre les deux sexes. Ainsi, bien qu'on observe une légère prédominance masculine dans les accidents hémorragiques, la différence entre les deux sexes reste peu marquée. Cette répartition laisse penser que le sexe, à lui seul, n'a pas constitué un facteur déterminant de survenue d'un type d'accident par rapport à l'autre dans notre population étudiée.

Cette observation s'inscrit dans la logique des évolutions récentes dans la stratification du risque, où le sexe féminin a été exclu de la version simplifiée du score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, celui-ci n'étant désormais plus considéré comme un facteur de risque indépendant. En revanche, le score HAS-BLED, dédié à l'évaluation du risque hémorragique, n'inclut pas le sexe parmi ses critères, ce qui souligne la relative indépendance de ce facteur par rapport aux autres éléments pronostiques.

### **3 L'âge :**

Nos résultats montrent que l'âge ne semble pas influencer de manière significative la nature de l'accident survenu sous AVK. En revanche, il apparaît clairement que les patients âgés de plus de 65ans sont fréquemment représentés dans les deux groupes de complications, ce qui suggère que l'âge avancé constitue un facteur de risque commun, qu'il s'agisse d'un événement hémorragique ou thromboembolique.

Cette observation rejoint les données de la littérature, qui reconnaissent le vieillissement comme un facteur de fragilité vasculaire et biologique, favorisant aussi bien les saignements que les thromboses, en lien notamment avec la polymédication et les comorbidités liées à l'âge.

### **4 L'indication du traitement :**

Nos résultats mettent en évidence la prédominance des affections cardiaques d'origine valvulaire ou prothétique parmi les indications retrouvées chez les patients ayant présenté des complications hémorragiques. Cette tendance est également observée dans une étude marocaine rétrospective réalisée au CHU Ibn Tofail<sup>47</sup>, portant sur 15 cas d'accidents hémorragiques : 60 % des patients étaient anticoagulés pour un remplacement valvulaire, tandis que 26,6 % l'étaient pour une fibrillation auriculaire, et les autres pour une thrombophlébite ou un AVC ischémique.

Bien que la répartition exacte des indications diffère légèrement d'une étude à l'autre, les deux séries confirment que les valvulopathies, notamment avec prothèse mécanique, constituent un terrain particulièrement à risque d'hémorragie sous AVK.

Les accidents thrombotiques survenus chez des patients sous traitement par Acénocoumarol ont été principalement associés à des valvulopathies (valvulopathies avec fibrillation atriale (FA), Remplacement valvulaire). bien que la fibrillation atriale ne soit pas la seule indication du traitement dans notre étude, nos résultats sont en accord avec d'autres études.

L'étude menée au CHU Farhat Hached Sousse<sup>46</sup> entre 2013 et 2015 a montré que 49% des patients avaient une FA valvulaire. Les accidents thromboemboliques ont été observés dans 6,5% des cas, En revanche, la proportion de patients présentant une FA valvulaire dans notre série est plus faible (30,4%) mais l'incidence des accidents thrombotiques chez ces patients est nettement plus élevée, atteignant 28,57% ; cela souligne que la présence de FA valvulaire constitue un facteur de risque important pour la survenue de ces événements thromboemboliques.

Dans l'étude menée par Yuen Cheung et al. (University College Dublin)<sup>39</sup>, les chercheurs ont observé un risque élevé de récurrence d'AVC (3,2% à 6,5% par an) chez des patients présentant une fibrillation atriale, malgré un traitement anticoagulant.

### **5 Localisation et gravité des accidents hémorragiques :**

Nos résultats sont globalement en accord avec ceux rapportés dans une étude descriptive prospective menée au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou<sup>48</sup>, où les hémorragies digestives ont été identifiées comme la manifestation prédominante (34,29 %), suivies des hématuries et des hématomes. Dans notre étude, cette tendance est confirmée : les hémorragies digestives représentaient également la localisation la plus fréquente (35,3 %), à égalité avec les hémorragies sous-cutanées. Viennent ensuite les hématomes musculaires (29,4 %) et l'hématurie (23,5 %), ce qui souligne la similarité des profils hémorragiques observés.

L'épistaxis et les gingivorragies étaient moins fréquentes dans notre série, tout comme l'hémoptysie. Enfin, l'hémorragie intracrânienne, bien que rare, reste la complication la plus grave. Elle représentait 5,9 % de notre effectif, un taux légèrement supérieur à celui observé dans l'étude de Tizi-Ouzou (2,86 %). Cette complication, même peu fréquente, justifie à elle seule une vigilance accrue, en raison de son risque vital et du potentiel de séquelles neurologiques majeures.

Les deux études mettent en évidence un profil hémorragique comparable, dominé par les atteintes digestives, urinaires et musculaires, avec une faible incidence mais une forte gravité des atteintes cérébrales.

Ainsi, dans les deux séries (Dans l'étude réalisée au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, 74,29 % des hémorragies ont été classées comme graves, tandis que 25,71 % étaient jugées non graves. Dans notre propre étude, une répartition similaire a été observée, avec 64,7 % des hémorragies considérées comme graves et 35,3 % comme non graves), la majorité des hémorragies sont graves, ce qui souligne l'importance de la prise en charge précoce et d'un suivi rigoureux des patients sous anticoagulants.

Dans l'étude menée dans le Finistère sud (France)<sup>49</sup>, portant sur les hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés, seuls 4 cas étaient sous Acénocoumarol. Les localisations rapportées étaient digestives, musculaires et pulmonaires, à parts égales (33,3 % chacune). Ces résultats rejoignent partiellement les nôtres, où les hémorragies digestives et musculaires figuraient également parmi les plus fréquentes.

## **6 Localisations des accidents thrombotiques :**

Dans notre étude, les AVC ischémiques représentaient 66,7 % (2/3 des accidents thrombotiques), suivis de thromboses valvulaires (33,3). En comparaison, dans l'étude menée au CHU Farhat Hached, sur 15 événements thromboemboliques observés, on retrouvait 40 % d'AVC ischémiques, 46,7 % d'AIT, et 13,3 % d'ischémies aiguës de membre, sans cas de thrombose valvulaire. Ainsi, notre série se distingue par une plus forte proportion d'AVC et la présence exclusive de thromboses valvulaires.

Une étude publiée en 2023 a rapporté un cas de thrombose sur valve aortique bioprothétique<sup>50</sup>, survenue malgré une anticoagulation efficace par Apixaban. Cette complication rare mais grave souligne que même sous traitement anticoagulant bien conduit, des événements thrombotiques peuvent survenir, particulièrement chez les patients porteurs de prothèses valvulaires.

La prédominance des AVC ischémiques chez les patients sous Acénocoumarol s'explique principalement par la forte fréquence de la fibrillation auriculaire comme indication, la sensibilité particulière du territoire cérébral aux embolies, et les difficultés à maintenir une anticoagulation stable et efficace (INR thérapeutique)

## **7 Corrélation entre les valeurs de l'INR et le type d'accident :**

Les résultats de notre étude révèlent une association marquée entre les valeurs d'INR et la nature des complications observées. Les événements thromboemboliques survenaient principalement en cas d'INR infrathérapeutique, traduisant une anticoagulation insuffisante, tandis que les hémorragies étaient presque exclusivement liées à un INR suprathérapeutique, confirmant le risque hémorragique en cas de surdosage.

Cependant, la survenue de complications malgré un INR dans la marge thérapeutique démontre les limites de cette mesure. Dans notre série, deux événements (un hémorragique et un thrombotique) sont survenus avec un INR dans la norme, ce qui rejoint les données de la littérature, qui rapporte que l'INR, en tant que mesure ponctuelle, ne reflète pas toujours les fluctuations réelles de l'effet anticoagulant. Cela souligne l'importance d'un suivi clinique global, au-delà du seul chiffre de l'INR, incluant la gestion des comorbidités, la surveillance des interactions et l'éducation du patient.

La comparaison avec une étude menée au CHU Mohamed VI de Marrakech renforce ces observations. Si les deux études concordent sur l'association entre INR élevé et hémorragies, l'étude marocaine rapporte davantage d'accidents survenus dans la marge thérapeutique. Cette différence peut refléter des profils de patients distincts ou une variabilité dans les pratiques de suivi. Dans tous les cas, ces résultats confirment l'importance d'une approche personnalisée et rigoureuse dans la gestion des anticoagulants oraux.

## 8 La fonction rénale :

Dans notre étude, une altération de la fonction rénale a été observée dans les deux types d'accidents.

L'insuffisance rénale peut être associée une hypoalbuminémie, ce qui modifie la pharmacocinétique des médicaments fortement lié aux protéines plasmatiques. Cette situation augmente la fraction libre du médicament, c'est-à-dire la portion active et potentiellement toxique, même si la concentration totale reste inchangée ; et par conséquent les accidents hémorragiques dans le cas des AVKs.<sup>51</sup>

Ces observations sont en accord partiellement avec une étude rétrospective menée en Suisse<sup>52</sup>, qui a comparé les complications hémorragiques chez des patients traités par anticoagulants oraux directs (AOD) et par antivitamines K (AVK), dont l'Acénocoumarol, présentant une fonction rénale altérée. Les résultats ont montré que les patients sous AVK avaient une fonction rénale significativement plus altérée que ceux sous AOD (médiane de la créatinine sérique : 141  $\mu\text{mol/L}$  vs. 132  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,002$ ). De plus, les patients sous AVK ont présenté une incidence plus élevée d'hémorragies intracrâniennes (22,4 % vs. 14,6 %,  $p = 0,036$ ).

Les patients atteints de maladie rénale chronique présentent un risque paradoxal de complications thrombotiques et hémorragiques, principalement dû à des anomalies de la fonction plaquettaire. Les données sont contradictoires concernant la réactivité plaquettaire, qui varie selon le stade de la maladie et les traitements. Les toxines urémiques, accumulant avec la dégradation de la fonction rénale, altèrent l'adhésion et l'agrégation plaquettaire, rendant l'évaluation du risque complexe et soulignant la nécessité d'un traitement anticoagulant personnalisé.<sup>53</sup>

Des données récentes ont évalué l'impact du traitement anticoagulant sur la fonction rénale elle-même. Ainsi, les AVK ont montré un effet néphrotoxique avec plusieurs mécanismes évoqués :

- La vitamine K intervient sur la carboxylation de la MGP (protéine matrix G1) qui inhibe le processus de calcification vasculaire. Les AVK ont donc potentiellement un effet délétère sur les vaisseaux et la microcirculation, notamment au niveau du rein.
- Par ailleurs, des néphropathies immunoallergiques aiguë et chronique ont été décrites avec l'utilisation des AVK et particulièrement de la fluindione. Cela a conduit la HAS à contre-indiquer la prescription de fluindione en instauration de traitement anticoagulant depuis décembre 2018.
- Enfin, les AVK sont associés à une variabilité importante de l'effet anticoagulant, ce qui peut aboutir à des phases d'hyper- ou d'hypocoagulabilité. Ces variations peuvent conduire à des phénomènes de micro-thrombose (en cas d'hypocoagulabilité) ou de micro-saignement (en cas

d'hypercoagulabilité) dans certains organes, notamment le rein, aggravant potentiellement la fonction rénale.<sup>54</sup>

## **9 L'ancienneté du traitement :**

Dans notre étude, une ancienneté de traitement supérieure à cinq ans a été exclusivement observée chez les patients ayant présenté un accident hémorragique, tandis qu'aucun patient du groupe thromboembolique ne présentait une telle durée d'exposition. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude menée au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou<sup>48</sup>, où seulement 8,57 % des hémorragies sont survenues dans les six premiers mois de traitement par antivitamine K, contre 91 % après un an. Ces données suggèrent qu'une exposition prolongée aux AVK, notamment à l'Acénocoumarol, pourrait accroître le risque hémorragique, probablement en lien avec l'accumulation de comorbidités, une variabilité de l'INR au long cours ou une moindre vigilance thérapeutique au fil du temps.

À l'inverse, les événements thromboemboliques ont été observés principalement en début ou en cours de traitement (moins de cinq ans, ce qui pourrait traduire une mauvaise observance, ou d'ajustement encore inadapté du traitement.

Ainsi, l'ancienneté du traitement apparaît comme un facteur associé aux complications hémorragiques, tandis que la phase initiale du traitement semble plus exposée au risque thromboembolique. Ces constats soulignent la nécessité d'un suivi rigoureux, individualisé et constant, y compris chez les patients anticoagulés depuis plusieurs années.

## **10 La posologie journalière :**

L'analyse des résultats met en évidence une répartition variable des accidents en fonction des doses administrées d'Acénocoumarol.

La posologie de 1/2 comprimé (2 mg/j) est la plus fréquemment utilisée dans notre série, représentant plus de la moitié des cas, et c'est également à cette dose que l'on observe le plus grand nombre d'accidents, tant hémorragiques que thromboemboliques. De même, dans l'étude menée à Tizi, cette dose est la plus couramment prescrite et associée au plus grand nombre d'accidents hémorragiques (52,9 % dans notre série contre 28,57 % à Tizi). Il est toutefois intéressant de noter que même à une dose faible, comme 1/4 de comprimé (1 mg/j), des accidents hémorragiques sont survenus. À l'inverse, les doses plus élevées (3/4 cp et 1 cp) sont associées à un nombre plus faible d'accidents, ce qui pourrait paraître contre-intuitif. Dans l'étude de Tizi, les accidents hémorragiques sont répartis de manière plus

homogène sur les différentes posologies, ce qui pourrait s'expliquer par une utilisation plus variée des doses en pratique clinique.

Concernant les accidents thromboemboliques, leur répartition est relativement homogène sur les différentes posologies.

Ces résultats illustrent bien la difficulté de la gestion de l'équilibre bénéfice/risque sous AVK. La survenue d'un accident n'est pas strictement dose-dépendante, mais influencée par de nombreux facteurs tels que la variabilité interindividuelle de la sensibilité au traitement, l'observance thérapeutique, les interactions médicamenteuses, ainsi que l'état de la fonction hépatique et rénale. Cette complexité renforce l'importance d'un suivi biologique régulier et d'une individualisation du traitement afin d'optimiser l'efficacité tout en minimisant le risque de complications.

### **11 Les traitements associés :**

Dans notre étude, les accidents hémorragiques surviennent majoritairement chez des patients polymédiqués, exposés à un risque élevé d'interactions. Les accidents thromboemboliques, bien que moins fréquents, peuvent eux aussi résulter d'interactions médicamenteuses réduisant l'efficacité de l'anticoagulation.

Les BB, IC, IEC, ARA2 et digitaliques, largement utilisés chez les patients cardiaques. Leur présence dans les accidents, sans interaction directe majeure avec les AVK, suggère surtout un terrain à risque.

Les antiarythmiques, en particulier l'amiodarone, sont connus pour potentialiser l'effet des AVK via une inhibition enzymatique, augmentant le risque hémorragique. Ce type d'interaction nécessite un ajustement systématique de la posologie et un suivi rapproché de l'INR.

Les diurétiques, notamment ceux de l'anse, peuvent contribuer à des déséquilibres électrolytiques ou hémodynamiques aggravant les complications.

Les antiépileptiques peuvent interagir avec les AVK en réduisant leur efficacité par induction enzymatique, ou en augmentant le risque hémorragique par déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques. Quant aux antiparkinsoniens comme la lévodopa, leurs effets sont plus indirects, mais ils peuvent modifier l'absorption ou le métabolisme de l'AVK. De plus, L'état cognitif ou moteur ces patients complique souvent la gestion du traitement. En effet, une étude publiée en 2018 a démontré que l'altération des fonctions cognitives chez les patients sous traitement anticoagulant était significativement associée à un risque accru d'hémorragies majeures et de mortalité.<sup>55</sup>

Enfin, la présence d'agents à fort potentiel d'interaction comme les AINS, corticoïdes, antibiotiques (pénicillines, nitro-imidazoles) et même le paracétamol, bien qu'occasionnelle, doit alerter sur leur

capacité à majorer le risque hémorragique ou à perturber l'effet anticoagulant. Cela souligne la nécessité de limiter les prescriptions inutiles et de sensibiliser les patients à éviter l'automédication, en particulier avec des molécules courantes mais potentiellement dangereuses en association avec les AVK.

## **12 Les comorbidités associées :**

Dans notre étude, les comorbidités étaient présentes chez 100 % des patients accidentés, avec une nette prédominance de l'HTA (48,6 %), suivie de l'insuffisance cardiaque (16,2 %) et du diabète (10,8 %). Ces résultats concordent globalement avec ceux de l'étude de Tizi, où 94,28 % des patients présentaient au moins une pathologie associée, l'HTA y étant également la comorbidité la plus fréquente (21 patients), suivie du diabète (11 patients) et de l'insuffisance rénale (5 patients).

Dans notre série, la seule comorbidité retrouvée chez les patients ayant présenté un accident thromboembolique était l'HTA.

Le diabète et l'hypertension artérielle fragilisent les parois vasculaires en altérant leur structure et leur fonction. Cette fragilité favorise à la fois les accidents thrombotiques, par atteinte endothéliale, et les accidents hémorragiques, par rupture capillaire.

L'insuffisance cardiaque, en altérant l'hémodynamique et en favorisant la stase sanguine, constitue un facteur majeur de risque thromboembolique. Elle s'accompagne souvent d'une altération de la fonction rénale et hépatique, ce qui peut modifier le métabolisme des AVK.

La variété et la fréquence des comorbidités dans les deux séries confirment leur rôle majeur dans la complexité de la prise en charge des patients sous AVK, notamment en raison des potentielles interactions médicamenteuses, de l'altération des fonctions métaboliques (rénale, hépatique, thyroïdienne), et de leur impact sur la stabilité de l'anticoagulation.

## **13 Le pronostic des accidents hémorragiques et thrombotiques :**

Dans notre série, trois décès (13,04 %) ont été enregistrés parmi les 23 patients inclus, et tous étaient liés à des accidents hémorragiques. Nos résultats sont en partie comparables à ceux d'une étude menée à Tizi-Ouzou, où sur un total de 35 patients sous antivitamines K, 3 décès (8,57 %) ont été recensés, dont un décès secondaire à une hémorragie intracrânienne, les autres patients (91,43 %) ayant évolué favorablement.

Aucun cas de décès n'a été observé parmi les patients ayant présenté un accident thrombotique. Cette donnée souligne avec force la gravité potentielle des complications hémorragiques sous Acénocoumarol, en particulier lorsqu'elles ne sont pas détectées ou prises en charge précocement.

Il convient toutefois de rappeler que le décès est un processus multifactoriel, résultant non seulement de l'accident hémorragique lui-même, mais également de facteurs associés tels que l'âge avancé, la présence de comorbidités, la polymédication, ou encore des retards dans la prise en charge. Ces éléments peuvent amplifier la sévérité de l'événement et compromettre le pronostic vital, malgré une prise en charge adéquate.

#### **14 Evaluation du niveau d'éducation thérapeutique :**

Les résultats de cette étude montrent une connaissance globalement insuffisante à moyenne des patients sur les antivitamines K (AVK), suggèrent que moins d'un patient sur cinq comprend bien le traitement par AVK, ce qui est préoccupant.

Il est important de souligner que notre démarche ne s'est pas limitée à une simple évaluation des connaissances. Nous avons également entrepris une action éducative auprès des patients, y compris ceux qui n'avaient présenté aucun accident sous Acénocoumarol. Cette approche proactive a permis de renforcer les connaissances globales des patients et de mieux stabiliser leur INR dans la zone thérapeutique recommandée.

### **Limites du travail :**

Ce travail présente certaines limites, notamment :

- Le nombre réduit de patients inclus (23 cas), ce qui limite la portée statistique et la généralisation des résultats.
- Le manque de coopération de certains patients, rendant difficile la collecte de données complètes, en particulier concernant l'observance, les antécédents et la connaissance du traitement.

### **Perspectives du travail :**

À la lumière des résultats et des limites rencontrées, plusieurs perspectives peuvent être envisagées :

- Réaliser des études plus larges et prospectives, avec un échantillon plus important, pour confirmer et approfondir les résultats.
- Mettre en place des programmes d'éducation renforcée pour les patients sous AVK, afin d'améliorer l'observance et la compréhension du traitement.
- Intégrer l'utilisation d'algorithmes d'optimisation prédictif de la posologie tenant compte des facteurs pharmacogénétiques, pour une adaptation plus précise du traitement.
- Développer l'usage d'outils numériques pour un suivi régulier de l'INR et de l'état clinique à distance.
- Favoriser un meilleur accès aux anticoagulants oraux directs (AOD), particulièrement dans les contextes où les AVK posent un risque élevé ou un suivi difficile.

## Conclusion

Le traitement par antivitamines K, bien qu'efficace et largement utilisé, n'est pas dénué de risques. Ce traitement expose les patients à des complications potentiellement graves, notamment des accidents hémorragiques parfois sévères, voire fatals s'ils ne sont pas détectés et pris en charge à temps, mais aussi à des échecs thérapeutiques pouvant se traduire par des événements thrombotiques.

Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser la survenue de ces complications, tels que l'âge avancé, les comorbidités, les interactions médicamenteuses ou encore une mauvaise observance. À cela s'ajoute la variabilité interindividuelle importante dans la réponse au traitement, influencée notamment par des facteurs génétiques. La pharmacogénétique, en particulier les polymorphismes affectant des enzymes comme CYP2C9 ou VKORC1, joue un rôle déterminant dans la sensibilité aux AVK et pourrait, à terme, permettre une personnalisation plus fine du traitement.

Dans ce contexte, une bonne compréhension du traitement anticoagulant par les professionnels de santé, combinée à une éducation thérapeutique adaptée des patients, constitue la pierre angulaire de la prévention des accidents iatrogènes. De plus, la limitation de ces événements passe également par l'élargissement de l'accès aux anticoagulants oraux directs (AOD), qui offrent un profil de sécurité plus stable et une gestion simplifiée.

## Références bibliographiques

1. Nizamaldin Y, Abi Najm S, El Hage M, Samson J. Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. Médecine Buccale Chir Buccale. 2012.
2. Aouad C. Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation : physiologie, exploration et applications. 2023.
3. Poupard N. Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogenèse tumorale. 2017.
4. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I), position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost. 2013.
5. Park S, Park JK. Back to basics : the coagulation pathway. Blood Res. 2024.
6. Vanhole M. La gestion des hémorragies sous anticoagulants oraux directs lors d'une chirurgie invasive ou d'une procédure d'urgence. 2022.
7. Streiff MB. Revue générale de l'hémostase - Hématologie et oncologie. 2023.
8. Leclercq C. Les techniques ablatives de la fibrillation atriale et leurs résultats. Bull Acad Natl Med. 2024.
9. Rakza R. ESC 2024 : recommandations sur la fibrillation atriale.
10. Rakza R, Sacher F. Recommandations sur la prise en charge de la fibrillation atriale. ESC 2024.
11. Société Française de Cardiologie. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. 2024. Disponible sur : <https://sfcadio.fr>
12. Girbea A, Sprynger M, Moonen M, Lancellotti P. How I treat extended duration of anticoagulation in lower-limb deep venous thrombosis. Rev Med Liege. 2020.
13. Couturaud F, Fischer AM, Laporte S, Sanchez O. Modalités du traitement anticoagulant initial d'une embolie pulmonaire et d'une thrombose veineuse profonde proximale. Rev Mal Respir. 2021.
14. Hermans C. Traitement anticoagulant de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. 2018.
15. Société Française de Cardiologie. Surveillance des porteurs de valves et prothèses vasculaires. 2024. Disponible sur : <https://sfcadio.fr>
16. Delahaye F. Recommandations de la Société Européenne de Cardiologie sur les valvulopathies. 2017.
17. El Basri Y. Les mécanismes de résistance aux antivitamines K. 2023.

18. Collège National de Pharmacologie Médicale. Les antivitamines K. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org>
19. Hamed A. Résistance de cible aux antivitamines K : analyses des conséquences catalytiques de différentes mutations de VKORC1 et étude du rôle d'une nouvelle enzyme, la VKORC1L1. 2013.
20. OMÉDIT Centre-Val de Loire. Prévenir les erreurs liées aux médicaments antivitamines K – Never Events AVK. Disponible sur : <https://omedit-centre.fr>
21. Moreau C, Siguret V, Lorient MA. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. EMC - Biol Médicale. 2011.
22. Moreau C, Siguret V, Lorient MA. Pharmacogénétique et antivitamin K aujourd'hui : un débat ouvert. Rev Med Interne. 2010.
23. Belkacem S, Salmi N. Suivi des patients sous antivitamines K au service d'Hémodiagnostic du CHU de Tizi-Ouzou. 2017.
24. Bouhedadja Z. Développement d'un algorithme pharmacogénétique prédictif de la posologie d'acénocoumarol au CHU Sétif. 2023.
25. Celio J, Gauthier R, Alatri A, Berger J. Les interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol. 2018.
26. Naï T, Kaiser JD, Medjoub M, et al. Impact de l'antibiothérapie sur l'anticoagulation par médicaments anti-vitamines K. Pharm Hosp Clin. 2014.
27. Zakhama L, Hammami R, Mzoughi K, et al. Gestion des patients atteints de pathologies cardiovasculaires pendant le Ramadan. Tunis Med. 2022.
28. Costa ZDA, Dechir Y, Chernai M, et al. Interactions pharmacologiques entre plantes médicinales et médicaments antithrombotiques : évaluation des risques. 2024.
29. ANSM. Les antivitamines K. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2025. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr>
30. Mahé I, Parent F, Sanchez O. Particularités thérapeutiques de la maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum. Rev Mal Respir. 2021.
31. Chauleur C, Raia T, Gris JC. Thromboprophylaxie pendant la grossesse et le post-partum. Presse Méd. 2013.
32. Chahine S. Intervention nutritionnelle visant à stabiliser l'anticoagulation à la warfarine sodique. 2020.
33. Detournay B. Coût direct des AVK en France. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2016.
34. Anthony MP, Hyères A. Entretiens anticoagulants : priorités pédagogiques et application pratique. 2023.

35. Bene J. Déterminants du risque hémorragique et thrombotique des anticoagulants oraux. 2016.
36. Simon J. Enquête à l'officine auprès des patients sous anticoagulants oraux sur les risques hémorragiques et le ressenti vis-à-vis du traitement. 2023.
37. Yildirim S, Aslan O. Comparison of bleeding risk scores and predictive factors in patients with major bleeding due to vitamin K antagonists. *Heliyon*. 2023.
38. Fox KAA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: the GARFIELD-AF tool. *BMJ Open*. 2017.
39. Cheung Y, Foley M, Bradley D, et al. Clinical and biomarker determinants for recurrent stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2025.
40. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products. *J Thromb Haemost*. 2005.
41. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des surdosages en antivitamines K et des situations à risque hémorragique. 2008.
42. Douillet D, Godon A, Rousseau G, et al. Guidelines on the management of anticoagulants in emergency settings. *Ann Fr Médecine D'Urgence*. 2024.
43. Adrien P. Connaissance des patients sur leurs traitements anticoagulants oraux : antivitamines K et anticoagulants oraux directs. 2016.
44. Léger S, Allenet B, Calop J, Bosson JL. Éducation thérapeutique des patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse : description du programme Educ'AVK. *J Mal Vasc*. 2004.
45. Centre de Référence et d'Éducation des Antithrombotiques de l'Île-de-France (CREATIF). [Internet]. Disponible sur : <https://www.creatif-cac.fr>
46. Rejeb OB, Brahim W, Ghali H, Ernez S, Mahdhaoui A, Jeridi G. Épidémiologie des accidents thromboemboliques et hémorragiques chez les patients en fibrillation auriculaire sous antivitamine K. *Tunis Med*. 2019.
47. Oukassou R, Nejmi H, Samkaoui M. Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines K aux urgences. 2024.
48. Meftah F, Ziouche A. Les accidents hémorragiques liés aux antivitamines K au niveau des urgences médicales du CHU de Tizi-Ouzou. 2017.
49. Provost É. Description des hémorragies majeures chez les patients de plus de 75 ans anticoagulés pour fibrillation atriale non valvulaire par antivitamine K ou anticoagulants oraux d'action directe en 2016 dans le Finistère sud [thèse]. 2019.
50. Guler A, Erata YE, Aydin S, Gunes HM, Babur Guler G. Bioprosthetic aortic valve thrombosis under effective direct oral anticoagulant therapy. *Echocardiogr Mt Kisco N*. 2023.

51. OMEDIT Haute-Normandie. Insuffisance rénale et adaptation posologique des médicaments. 2013.
52. Müller M, Traschitzger M, Nagler M, Arampatzis S, Exadaktylos AK, Sauter TC. Impaired kidney function at ED admission: a comparison of bleeding complications of patients with different oral anticoagulants. *BMC Emerg Med.* 2021.
53. Baaten CCFMJ, Vervloet MG, Rotmans JI, van Zuilen AD, ten Cate H, de Borst MH, et al. Platelet function in CKD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021.
54. Lellouche N, Rouffiac S. Reins et anticoagulants : les nouvelles données. *Réalités Cardiologiques.* 2022.
55. Nguyen-Dac C. Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran [thèse de médecine]. 2018.

## Résumé

Les antivitamines K (AVK), notamment l'Acénocoumarol, demeurent un traitement de référence des maladies thromboemboliques, en particulier chez les porteurs de valves mécaniques, en raison de leur efficacité et de leur faible coût, avantageux dans les pays à ressources limitées. Leur utilisation reste cependant délicate en raison d'une marge thérapeutique étroite et d'une grande variabilité interindividuelle.

Cette étude rétrospective porte sur 23 cas d'accidents sous Acénocoumarol sur une période de deux ans et demi. Les complications hémorragiques, plus fréquentes (74 %) que les thrombotiques (26 %), sont également plus graves, avec une mortalité de 13 % liée uniquement aux hémorragies. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, notamment l'âge avancé (> 65 ans), les interactions médicamenteuses, ainsi que les comorbidités telles que l'hypertension, le diabète, et les insuffisances cardiaque et rénale, qui augmentent le risque de complications, en particulier hémorragiques.

L'INR, bien que central dans la surveillance, ne reflète pas toujours la réalité clinique, d'où la nécessité d'une évaluation globale. L'apparition d'accidents à une même posologie suggère fortement l'implication de facteurs pharmacogénétiques (hypersensibilité, résistance).

Enfin, un niveau de connaissance insuffisant du traitement a été constaté chez près de la moitié des patients, représentant un facteur évitable sur lequel il est possible d'agir par l'éducation thérapeutique.

Ces constats renforcent la nécessité d'une approche personnalisée, fondée sur un suivi individualisé, une meilleure information des patients, et l'usage d'algorithmes de dosage intégrant les paramètres pharmacogénétiques, afin d'optimiser la sécurité et l'efficacité des AVK.

## Abstract

Vitamin K antagonists (VKAs), particularly Acenocoumarol, remain a cornerstone in the treatment of thromboembolic diseases, especially in patients with mechanical heart valves, due to their proven efficacy and low cost — an important advantage in resource-limited settings. However, their use remains challenging because of a narrow therapeutic window and significant interindividual variability.

This retrospective study examines 23 cases of Acenocoumarol-related adverse events over a two-and-a-half-year period. Hemorrhagic complications were more frequent (74%) than thrombotic events (26%) and also more severe, with a mortality rate of 13% exclusively linked to bleeding. Several risk factors were identified, including advanced age (>65 years), drug interactions, and comorbidities such as hypertension, diabetes, and cardiac or renal insufficiency, all of which increase the likelihood of complications — particularly hemorrhagic ones.

Although INR monitoring is essential, it does not always reflect the clinical reality, underscoring the need for comprehensive patient evaluation. The occurrence of adverse events at the same dosage strongly suggests the involvement of pharmacogenetic factors (hypersensitivity, resistance).

Furthermore, nearly half of the patients demonstrated insufficient knowledge of their treatment a preventable risk factor that can be addressed through therapeutic education.

These findings highlight the importance of a personalized approach, based on individualized monitoring, improved patient education, and the use of dosing algorithms that incorporate pharmacogenetic parameters to enhance the safety and effectiveness of VKAs.

## موجز

تعد مضادات فيتامين ك وخاصة الأسيونوكومارول حجر الأساس في علاج الأمراض الخثرانية لا سيما لدى المرضى الحاملين لصلصامات قلبية ميكانيكية وذلك بفضل فعاليتها المثبتة وتكلفتها المنخفضة مما يشكل ميزة مهمة في البلدان ذات الموارد المحدودة ومع ذلك يبقى استخدامها دقيقا بسبب هامشها العلاجي الضيق والتفاوت الكبير في الاستجابة بين الأفراد.

تتناول هذه الدراسة الاستراتيجية ثلاثة وعشرين حالة من المضاعفات المرتبطة باستخدام الأسيونوكومارول خلال فترة دامت عامين ونصف. وكانت المضاعفات النزفية أكثر شيوعا بنسبة أربعة وسبعين في المائة مقارنة بالخثرات التي بلغت ستة وعشرين في المائة. كما كانت أشد خطورة حيث بلغت نسبة الوفيات ثلاثة عشر في المائة وارتبطت فقط بالحالات النزفية. وتم تحديد عدة عوامل، خطر من بينها التقدم في السن أكثر من خمسة وستين عاما، والتداخلات الدوائية، والأمراض المرافقة مثل ارتفاع ضغط الدم السكري، والقصور القلبي أو الكلوي. وجميعها تسهم في زيادة احتمالية حدوث المضاعفات خاصة النزفية منها.

ورغم أن متابعة النسبة المعيارية الدولية ضرورية إلا أنها لا تعكس دائما الحالة السريرية بدقة مما يبرز أهمية التقييم الشامل للمريض. كما أن وقوع الحوادث العلاجية عند نفس الجرعة يشير بقوة إلى دور العوامل الدوائية الوراثة مثل فرط التحسس والمقاومة.

ومن جهة أخرى أظهر قرابة نصف المرضى مستوى غير كاف من المعرفة بعلاجهم، وهو عامل خطر يمكن الوقاية منه من خلال التثقيف العلاجي .

وتؤكد هذه النتائج على أهمية تبني نهج علاجي شخصي يعتمد على متابعة فردية دقيقة، وتوعية أفضل للمرضى، واستخدام خوارزميات جرعات تراعي الخصائص الدوائية الوراثة بهدف تعزيز أمان وفعالية مضادات فيتامين ك.