Surdosage en antagonistes de la vitamine K à l'hôpital Bel Air-Thionville : analyse de la prise en charge avec aspects biologiques

Anh Ngoc Nguyen Thi Pham

▶ **To cite this version:**

Anh Ngoc Nguyen Thi Pham. Surdosage en antagonistes de la vitamine K à l'hôpital Bel Air-Thionville : analyse de la prise en charge avec aspects biologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01734053

HAL Id: hal-01734053

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734053

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°3534

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE BIOLOGIE MÉDICALE

Présenté et soutenu publiquement

Le 14 mars 2011

Par NGUYEN THI Anh Ngoc

SURDOSAGE EN ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K À L'HÔPITAL BEL AIR-THIONVILLE :

ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE AVEC ASPECTS BIOLOGIQUES

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990, ce mémoire tient lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la thèse :

M. Professeur Thomas LECOMPTE	Président
Mme. Professeur Chantal FINANCE	}
M. Professeur Patrick ROSSIGNOL	} Juges
M. Professeur Denis WAHL	}
M. Docteur en Pharmacie Julien PERRIN	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Aude BRESSENOT

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

À M. le Professeur T. LECOMPTE, Professeur d'Hématologie

Qui m'a fait l'honneur de juger ce mémoire.

Je tiens ici à le témoigner mes plus chaleureux remerciements pour ses précieux conseils, pour son aide de rédaction du mémoire et pour son rigueur scientifique.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Mme. le Professeur C. FINANCE, *Professeur de Pharmacie*

À M. le Professeur P. ROSSIGNOL, *Professeur de Thérapeutique*

À M. le Professeur D. WAHL, *Professeur de Chirurgie Vasculaire et Médecine Vasculaire*

À M. le Docteur J. PERRIN, *Pharmacien biologiste*

Qui ont accepté de faire partie de mon jury de mémoire.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

À Mme. le Docteur F. BRAUN, *chef du service d'hématologie biologique de l'hôpital Bel Air - Thionville*

Qui m'a accueillie dans son service et m'a confié ce sujet de travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

À Mme. MC. SCHERMACK

Je tiens à la remercier pour sa disponibilité, sa gentillesse et son soutien apporté au cours de mon stage dans le service d'hématologie biologique de l'hôpital Bel Air.

Je souhaiterais remercier ***Joëlle DORVAUX*** *avant tout pour son amitié, mais aussi pour son aide et sa disponibilité.*

À tous les techniciens, *qui m'ont formée au cours de mes stages de biologie à l'hôpital Bel Air.*

Je voudrais les remercier ici pour leur bonne humeur et leur sympathie.

Merci à ma famille et à mes parents pour leur soutien.

Merci à tous.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

Abréviations 13

Introduction **14**

Actualités sur les modalités de prise en charge des surdosages en antivitamine K **15**

Problématique : **23**

Objectifs : **24**

Matériel et méthodes : **24**

Résultat : **25**

Caractéristiques des patients : 29

Attitude de prise en charge d'un surdosage en antivitamine K : 29

La sortie des patients : 30

Quelques observations : 31

Discussion : **35**

Aspects biologiques : **39**

Conclusion : **45**

Références bibliographiques : **46**

Annexes : **50**

ABRÉVIATIONS

AFSSaPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AVK	antagoniste de la vitamine K
CCP	concentré de complexe prothrombinique
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation atriale
GEHT	Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HIC	hémorragie intracrânienne
HNF	héparine non fractionnée
IDM	infarctus du myocarde
INR	*international normalized ratio* (rapport normalisé international)
IRC	insuffisance rénale chronique
IRM	imagerie de résonance magnétique
ISI	indice international de sensibilité des thromboplastines
IV	intraveineux
MTEV	maladie thromboembolique veineuse
OAP	œdème aigu du poumon
PFC	plasma frais congelé
PIVKA	protéines induites par l'absence de vitamine K
PPSB	Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B
PTG	prothèse totale du genou
PTH	prothèse totale de la hanche
RCP	résumé des caractéristiques du produit
TRALI	transfusion related acute lung injury (syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle).

INTRODUCTION

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations prothrombotiques [1]. En France, environ 600 000 patients sont traités par AVK chaque année, soit près de 1 % de la population [2]. Ce nombre pourrait s'accroître dans les années à venir en tenant compte du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence des pathologies cardio-vasculaires [3] en attendant avec impatience les résultats prometteurs des nouvelles molécules anticoagulants oraux dans les situations cliniques telles que l'accident thromboembolique, la fibrillation atriale. En effet, la commercialisation récente du dabigatran (Pradaxa®) et du rivaroxaban (Xarelto®) ouvre la voie des nouveaux anticoagulants oraux, d'action directe, sur un facteur-cible de la coagulation (facteur IIa ou thrombine pour dabigatran, facteur Xa pour rivaroxaban). Néanmoins, leur utilisation se limite pour le moment à la prévention de MTEV en orthopédie (PTH, PTG).

La survenue d'un saignement sous AVK est un événement grave et non rare. En effet, les accidents hémorragiques liés au traitement par AVK viennent au 1er rang des accidents iatrogènes avec 13 % des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux, soit environ 17 000 hospitalisations par an dues aux complications hémorragiques des AVK [2]. Les AVK sont également responsables d'au moins 1 500 hémorragies par an du système nerveux central hospitalisées en service de neurochirurgie [4]

La variabilité interindividuelle de la dose nécessaire, les nombreuses interactions médicamenteuses et dans une moindre mesure alimentaires expliquent les difficultés d'équilibration rencontrées chez de nombreux patients. Le surdosage en AVK constitue donc un problème quotidien. L'incidence annuelle des saignements majeurs sous AVK est estimée à 7 %, et celle des saignements fatals à 1 % [5].

Une bonne stratégie de prise en charge des accidents des AVK et son application apparaissent donc comme un impératif crucial.

ACTUALITÉS SUR LES MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES SURDOSAGES EN AVK

1. Qu'est-ce qu'un AVK ?

Les AVK sont les traitements anticoagulants oraux. Ils agissent en bloquant le recyclage de la vitamine K oxydée ; ils inhibent ainsi le cycle de la γ-carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S), étape de maturation post-traductionelle indispensable à leur activité. La demi-vie de ces facteurs varie de 8 à 45 heures : l'équilibre d'un traitement par AVK demande donc plusieurs jours.

Les AVK ont une absorption intestinale très élevée et une fixation aux protéines élevée, de l'ordre de 97 %. Seule leur fraction libre est active. Leur métabolisme est essentiellement hépatique. Les AVK traversent le placenta et certains passent dans le lait maternel.

Trois AVK sont disponibles en France : un dérivé de l'indanedione (Préviscan®), et deux dérivés de la coumarine (Sintrom® et Coumadine®)

L'hémorragie est la complication majeure des AVK. Son risque, qui est toujours présent, augmente de façon exponentielle dès un INR supérieur à 3 (donc en zone thérapeutique pour certains patients).

2. Les moyens de réversion :

L'antagonisation rapide d'un traitement AVK nécessite l'administration de concentré de facteurs de coagulation dont la synthèse dépend de la vitamine K (communément appelé PPSB en France pour Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur anti-hémophilique B ; ou CCP dans les pays anglo-saxons pour Concentré de Complexe Prothrombinique) et de vitamine K. Cette association est le traitement "gold standard" dans tous les pays [6-9].

L'administration de vitamine K est essentielle pour que la nouvelle production hépatique de facteurs endogènes puisse relayer l'action des facteurs exogènes apportés et assurer le maintien d'une hémostase suffisante à partir de la 6ème heure et jusqu'à la disparition des molécules d'AVK circulantes quand une réversion durable est souhaitée. En effet, la demi-

vie courte (5 à 6 heures) du facteur VII limite la durée d'action du PPSB [10,11]. Or, la vitamine K permet une production endogène hépatique de facteurs 5 à 6 heures après son administration car la vitamine K agit en stimulant la voie déshydrogénase, non inhibée par les AVK ; elle permet la génération de vitamine K réduite et la carboxylation des PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K ; les précurseurs des facteurs vitamine K dépendants) partiellement carboxylée déjà synthétisée.

De nombreux travaux ont mis en évidence la supériorité des PPSB sur le PFC pour la prise en charge des hémorragies graves sous AVK [12,13], aussi bien en temps de réversion (décongélation des PFC) qu'en volume total perfusé (pour 60 mL de PPSB, il faudrait 3600 mL de PFC pour obtenir un même effet sur l'INR) et en risque pris (OAP, TRALI).

En pratique, la posologie recommandée de CCP en cas d'hémorragie grave est de 20 à 40UI/kg d'équivalent facteur IX. Une dose probabiliste de 25UI/kg (soit 1 mL/kg) doit être injectée le plus vite possible associée à 5 à 10 mg de vitamine K IV [10]. L'action sur la coagulation étant immédiate, la réalisation d'un INR 30 minutes après administration du CCP est recommandée. Un INR < 1,5 est le plus souvent suffisant pour assurer une coagulation efficace [9,14].

3. Quel algorithme de prise en charge ?

Ce sujet est traité par le Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) dans le cadre d'un partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue d'établir l'état des connaissances actuelles sur l'iatrogénie liée aux AVK et la prise en charge de ses conséquences à partir d'une revue exhaustive de la littérature afin de servir de socle aux recommandations professionnelles.

On peut schématiquement distinguer deux situations : il s'agit d'un surdosage biologique sans expression hémorragique ou il s'agit d'un épisode hémorragique d'importance et de gravité variable qui s'accompagne ou non d'un surdosage biologique.

3.1 Surdosages asymptomatiques en AVK

Le surdosage asymptomatique est défini par une valeur d'INR au-delà de la limite supérieure de la zone thérapeutique définie pour l'indication (3 pour la majorité des indications, jusqu'à 4,5 pour certaines indications cardiologiques) et l'absence de signes cliniques de saignement.

❖ Facteurs d'instabilité de l'INR conduisant à un surdosage sont souvent les mêmes que ceux rapportés pour le risque hémorragique. En dehors de ceux-ci, on retient comme spécifiquement liés à un risque de surdosage le type de molécule utilisé, la compliance du patient, et son degré d'éducation thérapeutique.

- le type de molécule est controversé;
- la compliance du patient semble jouer un rôle même si elle n'explique qu'une part de l'instabilité ;
- l'éducation du patient et sa compréhension de sa pathologie et de son traitement semblent jouer un rôle plus important.

❖ Recommandation du groupe de travail de la Haute Autorité de Santé (HAS) :

- **Mode de prise en charge :**

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

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

L'absence d'hospitalisation impose de bien informer le patient et son entourage :

- de l'existence d'un risque hémorragique à court terme ;
- des signes d'alerte : la constatation d'un saignement, même minime, ou tout symptôme nouveau doit conduire à une consultation médicale dans les plus brefs délais.

- **Mesures thérapeutiques permettant de corriger le surdosage :**

Quel que soit le mode de prise en charge, les mesures suivantes sont recommandées

	INR cible 2,5 **(fenêtre entre 2 et 3)**	**INR cible ≥ 3** **(fenêtre 2,5-3,5 ou 3-4,5)**
INR < 4 4 ≤ INR < 6 6 ≤ INR < 10	• pas de saut de prise • pas de vitamine K • saut d'une prise • pas de vitamine K • arrêt du traitement par AVK 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A)	• pas de saut de prise • pas de vitamine K • saut d'une prise • un avis spécialisé est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
INR ≥ 10	• arrêt du traitement par AVK • 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)	• un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé.

- **À faire dans tous les cas :**

  La cause du surdosage doit être recherchée et prise en compte dans l'adaptation éventuelle de la posologie.

  Un contrôle de l'INR doit être réalisé le lendemain.

  En cas de persistance d'un INR suprathérapeutique, les recommandations précédentes restent valables et doivent être reconduites.

  La surveillance ultérieure de l'INR doit se calquer sur celle habituellement réalisée lors de la mise en route du traitement.

3.2. Hémorragies sous AVK

❖ Définition des symptômes hémorragiques suivant leur gravité :

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

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ;

- instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ;
- nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité de transfusion de culots globulaires ;
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple :

- hémorragie intracrânienne et intraspinale,
- hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire,
- hémothorax, 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.

❖ Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave :

Une prise en charge ambulatoire par le médecin traitant est recommandée si :

- l'environnement médico-social du patient le permet ;
- le type d'hémorragie le permet.

La mesure de l'INR en urgence est recommandée.

En cas de surdosage, les mêmes mesures de corrections de l'INR que celles décrites au-dessus (5.1) sont recommandées.

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

La recherche de la cause du saignement doit être réalisée.

❖ Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :

Une hémorragie grave nécessite une prise en charge hospitalière.

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

À l'admission du patient, il est recommandé de mesurer l'INR en urgence. La mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat de l'INR, s'il ne peut être obtenu rapidement (au-delà de 30 à 60 min).

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif : INR < 1,5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible (quelques minutes).

Il est recommandé :

a. d'arrêter l'AVK ;

b. d'administrer en urgence du CCP et de la vitamine K :

- si l'INR contemporain de l'hémorragie n'est pas disponible : administrer une dose de 25 UI/kg d'équivalent facteur IX, soit 1 mL/kg en cas d'utilisation de concentrés dosés à 25 UI/mL de facteur IX,
- si l'INR contemporain de l'hémorragie est disponible, la dose suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la spécialité utilisée ;

▪ Vitesse d'injection : la vitesse d'injection intraveineuse préconisée par les fabricants est de 4 mL/min. Toutefois, des données préliminaires indiquent qu'une administration en bolus (3 min) permet d'obtenir le même taux de correction (INR < 1,5) en seulement 3 minutes.

▪ Administration de vitamine K : administration concomitante de 10 mg de vitamine K par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

▪ Contrôles biologiques :

- la réalisation d'un INR 30 minutes après la fin de l'administration du CCP est recommandée,

- si l'INR reste > 1,5, une administration complémentaire de CCP, adaptée à la valeur de l'INR et en suivant le RCP de la spécialité utilisée, est recommandée,
- la mesure de l'INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

c. d'assurer simultanément le traitement usuel d'une éventuelle hémorragie massive (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si besoin, etc.).

4. Quand reprendre le traitement anticoagulant ?

Les données de la littérature concernant la reprise de l'anticoagulation après un événement hémorragique sont peu nombreuses et de méthodologie peu robuste. Il s'agit principalement de séries de cas rétrospectifs centrées sur la problématique des HIC sous AVK. Deux recommandations européennes apportent des pistes de réflexion dans ce dernier cas (European Society of Cardiology, European Stroke Initiative) [15, 16]. De ces données, se dégage un consensus vers un arrêt possible et nécessaire du traitement anticoagulant de plusieurs jours.

D'une manière générale, la reprise du traitement devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire au cas par cas pour évaluer le rapport bénéfice / risque de l'anticoagulation. Les situations à haut risque thrombotique (prothèse valvulaire mécanique mitrale ou de 1ère et 2ème génération, thrombose veineuse de moins de un mois) devront être identifiées et une surveillance particulière pourra être instituée (échocardiographie par exemple). En cas de thrombose veineuse de moins de un mois, la mise en place d'un filtre cave peut être discutée.

La reprise des anticoagulants en cas d'hémorragie intracrânienne doit être prudente. Chez les patients porteurs de prothèse valvulaire mécanique, les études rapportent des délais moyens de reprise allant de 7 à 19 jours, sans événement thrombotique [17-19]. Un délai de 7 jours est préconisé par l'ESC (European Society of Cardiology), tandis que l'EUSI (European Stroke Initiative) préconise un délai de 10 à 14 jours [15, 16]. Ces délais de

reprise pourraient être compatibles pour l'indication de pathologie thrombotique veineuse. Dans un contexte de fibrillation atriale non valvulaire, la reprise d'une anticoagulation au long cours ne serait justifiée pour certains qu'en cas d'hémorragie à localisation hémisphérique profonde associée à un risque thrombotique élevé (embolie) [20].

Dans les autres cas d'hémorragie ayant nécessité l'arrêt du traitement anticoagulant, la reprise du traitement anticoagulant doit être modulée en fonction du risque hémorragique, contrôlée ou non, et du risque thrombotique. Il s'agit donc d'une décision collégiale. Cette reprise sera d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique a été réalisé (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie).

PROBLÉMATIQUE

La problématique du traitement AVK est particulière. Il s'agit d'un traitement simple à neutraliser, avec une efficacité totale, immédiate et pérenne. Il existe peu de molécules dans la pharmacopée actuelle pour lesquelles on dispose d'une telle garantie d'antagonisation. Malgré tout, les moyens pour rétablir un état de normocoagulation en cas de surdosage en AVK restent flous et problématiques pour bon nombre de praticiens. Il en résulte une dispersion des pratiques, et une sous-utilisation du traitement recommandé [2,21].

Les recommandations professionnelles concernant la prise en charge de ce risque iatrogène ont été actualisées en 2008 par un groupe multidisciplinaire réuni par le GEHT sous l'égide de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces recommandations se sont appuyées sur les données de la littérature, analysées selon leur qualité méthodologique, ou sur un consensus d'experts lorsque les données étaient insuffisantes. Le principe général est celui de l'équilibre entre le risque hémorragique de l'anticoagulation et le risque thrombotique de la pathologie pour laquelle l'anticoagulant est prescrit.

Les résultats d'INR supérieurs à 5 ont été validés presque tous les jours au Laboratoire d'Hématologie (hôpital Bel Air de Thionville, CHR Metz-Thionville ; sénior expert dans le domaine : Madame le Dr. Françoise BRAUN). Néanmoins il semble qu'ils ne soient pas toujours suivis de la recommandation de la HAS concernant la prise en charge des surdosages en AVK.

OBJECTIFS

- Comparer la pratique au sein de l'hôpital Bel Air et les recommandations de la HAS concernant la prise en charge des surdosages en AVK ;
- Évaluer les conséquences éventuelles issues de la "mauvaise" pratique ;
- Optimiser la prise en charge des surdosages en AVK ;
- Donner une vue globale sur la population des patients atteints de surdosage en AVK à l'hôpital Bel Air.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

- Tous les patients sous AVK ayant un INR supérieur à 5.
- Services concernés : tous les services de l'hôpital Bel Air.
- Durée : de Mai 2008 au février 2009 (soit 10 mois).
- Source des données : le dossier médical du patient.
- Outil : le questionnaire de surdosage en AVK.
- Analyse statistique : les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel EpiInfo version 6.0.

RÉSULTATS

Nombre total de situations dont l'INR ≥ 5 : **144**

Âge : min 22 ans max 94 ans

moyenne **76 ans**

≥ 70 ans : 122 cas (soit 84,7%)

Sexe : Femme **87** cas (60,4 %) Homme **57** cas (39,6%)

Lieu de mise en évidence du surdosage :

À l'hôpital **71** cas (49,3 %)

En ville **73** cas (50,7 %) dont hospitalisé 52 cas (71,2%), non hospitalisé (retour à domicile, transfert, DCD) : 21 cas (28,8%)

Service d'hospitalisation : total hospitalisés **123**

- Gériatrie : 21 cas
- Service de Médecine polyvalente : 14 cas
- Service de Médecine Interne : 11 cas
- Service de Cardiologie : 16 cas
- Service de Réanimation en cardiologie : 33 cas

Traitement AVK :

- Fluindione (Préviscan®) : 111 cas (77,1%)
- Acenocoumarol (Sintrom® ou Mini Sintrom®) : 24 cas (16,7%)
- Warfarine (Coumadine®) : 9 cas (6,3%)

INR au moment du surdosage :

min 5	5 ≤ INR < 6 : **48** cas (33,3%)
max 14,7	6 ≤ INR < 10 : **52** cas (36,1%)
moyenne 8,4	INR ≥ 10 : **44** cas (30,6%)

Indication :

- trouble du rythme : 81 cas (56,2%)
- traitement et prévention de MTEV : 37 cas (25,7%)
- prothèse valvulaire : 18 cas (12,5%)

- cardiopathie valvulaire : 4 cas (2,8%)
- suite d'I.D.M. : 2 cas (1,4 %)
- thrombophilie : 2 cas (1,4%)

Facteurs de risque éventuels d'un surdosage aux AVK :

Âge avancé (≥ 70 ans) : **122** cas (84,7%) - ≥ 75 ans : **98** cas (68%)

Comorbidités (I.R.C. grave, insuffisance hépatique) : **54** cas (38%)

Pathologies intercurrentes (épisodes infectieux aigus, diarrhées) : **43** cas (30%)

Non relevé dans le dossier ou réellement absent : 15 cas (10,4%)

Interaction médicamenteuse :

- Association nécessitant des précautions d'emploi : 73 cas (50,7%)
- Antibiotiques : 35 cas (24,3%)
- Non : 31 cas (21,5%)

Dose excessive – Tentative de suicide : 1 cas (0,7%)

Surdosage en période de relais entre Héparine et AVK : 23 cas (16%)

Hémorragie : pas **116** cas (80,5 %)

non grave **19** cas (13,2 %)

grave **9** cas (6,3 %)

Tableau 1

Hémorragie	**5 ≤ INR < 6**	**6 ≤ INR < 10**	**INR ≥ 10**	Total
pas	44	46	26	**116** (80,5 %)
non grave	2	3	14	**19** (13,2 %)
grave	2	3	4	**9** (6,3 %)
Total	**48** (33,3 %)	**52** (36,1 %)	**44** (30,6 %)	**144**

Tableau 2

Lieu de mise en évidence du surdosage	Hémorragie			Total
	pas	**non grave**	**grave**	
En ville	52	14	7	**73** (50,7 %)
À l'hôpital	64	5	2	**71** (49,3 %)
Total	**116** (80,5 %)	**19** (13,2 %)	**9** (6,3 %)	**144**

Décès attribués à l'hémorragie : 2 cas (1,4 %)

Respect des recommandations : oui **72** cas (50 %)

non **72** cas (50 %)

Tableau 3

Lieu de prise en charge	Respect des recommandations		Total
	oui	**non**	
SAU	33 (45,2%)	40 (54,8%)	**73** (50,7 %)
Services cliniques	39 (54,9%)	32 (45,1%)	**71** (49,3 %)
Total	**72**	**72**	**144**

Tableau 4

INR	Respect des recommandations		Total
	oui	**non**	
5 ≤ INR < 6	39 (84,8%)	7 (15,2%)	**46** (31,9 %)
6 ≤ INR < 10	14 (28,6%)	35 (71,4%)	**49** (34 %)
INR ≥ 10	13 (32,5%)	27 (67,5%)	**40** (27,8 %)
Hémorragie grave	6 (66,7%)	3 (33,3%)	**9** (6,3 %)
	72 (50 %)	**72** (50 %)	**144**

Détails du non respect des recommandations :

- **5 ≤ INR < 6 :**
  - pas d'arrêt d'AVK : 5 cas,
  - administration de la vitamine K : 2 cas.
- **6 ≤ INR < 10 :**
  - pas d'arrêt d'AVK : 1 cas,
  - pas d'introduction de la vitamine K : 22 cas,
  - posologie excessive de la vitamine K : 10 cas,
  - pas d'arrêt d'AVK, ni d'introduction de la vitamine K : 2 cas.
- **INR ≥ 10 :**
  - pas d'apport de la vitamine K : 10 cas,
  - posologie excessive de la vitamine K : 16 cas,
  - posologie insuffisante de la vitamine K : 1 cas.
- **Hémorragie grave :**
  - pas d'apport du CCP : 1 cas,
  - pas d'apport du CCP, ni de la vitamine K : 2 cas.

Tableau 5

Hémorragie	Respect des recommandations		Total
	oui	**non**	
pas	61 (52,6%)	55 (47,4%)	**116** (80,5 %)
non grave	5 (26%)	14 (74%)	**19** (13,2 %)
grave	6 (66,7%)	3 (33,3%)	**9** (6,3 %)
Total	**72**	**72**	**144**

<u>Sortie des patients</u> :

- 15 patients : traitement AVK arrêté de façon définitive ;
- 18 patients : perte de vue (transfert, retour à domicile) ;
- 6 patients : décédés (toutes causes confondues).

Tableau 6

	Respect des recommandations		p
	oui	**non**	
Délai moyen d'obtention de l'équilibre thérapeutique (jours)	**2,6**	**6,6**	**< 0,01**
Total	**53** patients	**54** patients	**107 patients**

Parmi les 28 cas où la posologie de la vitamine K est excessive :

- 3 cas : perte de vue ;
- 6 cas : traitement AVK arrêté de façon définitive ;
- 19 cas restants : délai moyen à l'équilibre thérapeutique = **9,8 jours**.

Tableau 7

	Respect des recommandations		P
	oui	**non**	
Durée moyenne de l'hospitalisation (jours)	**13,2**	**15,2**	**0,89**
Total	**53** patients	**54** patients	**107 patients**

<u>Complications au décours</u> :

- Hémorragie : 1 cas
- Thrombose : 0 cas
- Pas de complication : 137 cas
- Décès attribués à l'hémorragie : 2 cas.

Caractéristiques des patients :

Du 15 mai 2008 au 28 février 2009, ont été recensés 144 patients traités par AVK ayant un INR ≥ 5. Il s'agissait de 87 femmes et 57 hommes, d'âge compris entre 22 et 94 ans (âge moyen 76 ans), dont 98 cas (soit 68 %) âgés plus de 75 ans. Soixante dix-sept % des patients étaient sous fluindione (Préviscan®), 17 % sous acénocoumarol (Sintrom® ou Mini Sintrom®), et seulement 6 % sous warfarine (Coumadine®). Parmi ces 144 cas de surdosage, 49 % ont eu lieu à l'hôpital et 51 % sont révélés au service accueil des urgences (SAU). Les patients surdosés pour la plupart (116 cas, soit 80,5 %) ne présentaient pas de complication hémorragique, 19 cas (soit 13,2 %) ayant une hémorragie non grave et 9 cas (soit 6,3 %) hémorragie grave, dont 21 patients présentaient une complication hémorragique à l'admission, contre 7 patients en milieu hospitalier. Au moment de surdosage en AVK, un tiers des patients ont eu l'INR entre 5 et 6,36 % INR entre 6 et 10 et 31 % avec INR supérieur à 10.

L'indication principale du traitement AVK était le trouble du rythme (56 % des cas), suivi de maladies thrombo-embolique veineuses / embolie pulmonaire (26 % des cas) et de prothèse valvulaire (12,5 % des cas). Concernant les facteurs de risque éventuels d'un surdosage en AVK, 25 % des patients présentaient un épisode infectieux aigu et donc sous antibiotiques, l'âge avancé (≥ 70 ans) s'est occupé aussi bien de la majorité des cas (85 %) que l'insuffisance rénale chronique sévère ou poussées d'insuffisance rénale (34 % des cas). Particulièrement il a été rapporté un cas d'intoxication d'AVK en raison de tentative de suicide.

Attitude de prise en charge d'un surdosage en AVK :

La recommandation de la HAS a été correctement suivie pour 72 cas, soit 50 % des patients ; et 50 % (72 cas) des patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge conforme à la recommandation, dont la plupart appartient au groupe des patients ayant un INR entre 6

et 10 (35/72 cas, soit 49 %) suivi du groupe ayant un INR supérieur à 10 (27/72 cas, soit 37,5 %) *(Tableau 4).* Cela correspondait à la relation entre l'existence de l'hémorragie et le niveau du respect de la recommandation : la recommandation a été bien suivie dans 61/116 cas non hémorragiques (soit 53 %), alors qu'elle n'a été respectée que dans 11/28 cas hémorragiques (soit 39 %) *(Tableau 5).* Les détails du "non suivi des recommandations" pour les 72 patients sont les suivants :

- Pour le groupe $5 \leq INR < 6$: dans la majorité des patients (5/7 cas "non suivi de la recommandation"), le traitement par AVK n'a pas été arrêté. Dans les 2 cas, la vitamine K a été administrée ;
- Pour le groupe $6 \leq INR < 10$: 22/35 cas "non suivi de la recommandation" n'ont pas été administrés de la vitamine K ; 10/35 cas, en revanche, ont été introduits excessivement de la vitamine K ; le traitement par AVK n'a pas été arrêté dans les 3 cas dont 1 cas n'a pas non plus été introduit de la vitamine K ;
- Pour le groupe $INR \geq 10$: il en va de même chose dans 10/27 cas "non suivi de la recommandation" où la vitamine K n'a pas été introduite ; en revanche, la posologie de la vitamine K a été excessive dans 16/27 cas, et était insuffisante dans le cas restant ;
- Parmi les 9 patients atteints de l'hémorragie grave, il existait 3 cas non suivi de la recommandation", soit 33,3 % des cas, dans lesquels tous les 3 cas n'ont pas été introduits du CCP.

La sortie des patients :

Le délai moyen d'obtention de l'équilibre thérapeutique était de 2,6 jours pour le groupe "respect des recommandations", et de 6,6 jours pour le groupe "non-respect des recommandations". Notons que la définition de l'équilibre, 2 INR successifs entre 2,0 et 3,0 sans changement de posologie depuis au moins 4 jours. En analysant à part les cas où la posologie de la vitamine K est excessive, le délai moyen à l'équilibre thérapeutique était près de 10 jours. Pour la durée moyenne de l'hospitalisation, était de 13,2 jours pour le

groupe des patients “suivi des recommandations” et de 15,2 jours pour le groupe “non suivi des recommandations”.

Six décès sont survenus au cours du suivi des patients dont 2 liés à une complication hémorragique. Par contre, aucune complication n’a été observée dans la majorité des cas (137 cas). Il n’existait qu’un seul cas d’hémorragie issu du non respect de la recommandation (Cas n°1).

Quelques observations :

<u>Cas n°1</u> : Hémorragie sous AVK

M. D. âgé de 57 ans, poids : 85 kg, admis dans le service Médecine Polyvalente du 22/12/2008 au 29/12/2008 pour la prise en charge de douleurs cervicales hyperalgiques et invalidantes.

Ces douleurs se seraient installées de façon brutale, sans notion de traumatisme direct ou indirect ; pas de syndrome infectieux en cours ou récent.

Il est connu qu’il existe des métastases osseuses et hépatiques d’une néoplasie bronchique ; une artériopathie oblitérante des MI et un syndrome coronaire aigu donc traité par Préviscan®.

Le séjour a été émaillé par un surdosage au Préviscan® le 23/12 avec un INR à 7,7 sans manifestations hémorragiques. Le patient continue à être sous Préviscan® à raison de 2 comprimés les jours pairs et d’1 ¼ comprimés les jours impairs, sans suivi d’INR jusqu’au le 28/12 où il présente une extériorisation hémorragique à type d’hématurie et de gingivorragie avec un INR supérieur à 14,7. Cet événement a été pris en charge par une fenêtre thérapeutique du Préviscan® pendant 24h et une injection de vitamine K à raison de 10 mg en IV pendant 30 minutes ainsi que du PPSB sous forme d’Octaplex® à raison de 1500 UI de facteur IX (soit 60 mL d’Octaplex®) en 30 minutes en IV le 28/12/2008.

Le contrôle biologique de la coagulation le 29/12/2008 objective un INR à 1,3 permettant la réintroduction du Préviscan® à raison d'1 ½ comprimé les jours pairs et d'1 comprimé les jours impairs.

Ensuite, le patient a été transféré au service de Dermatologie pour la poursuite de sa prise en charge et principalement de son escarre du talon droit.

Commentaire : Ce cas illustre l'impact du non-respect de la recommandation. Le patient n'aurait pas présenté des manifestations hémorragiques accompagnées d'un INR > 14,7 si le premier surdosage en AVK avait été pris en charge et le suivi d'INR avait été suffisant.

Cas n°2 : Surdosage en AVK à la première introduction chez une jeune patiente atteinte de thrombose veineuse cérébrale

Mlle. B. âgée de 22 ans, hospitalisée en neurologie du 04/02/2009 au 04/03/2009 pour poursuite de la prise en charge de la thrombose veineuse cérébrale.

Ses antécédents sont marqués par une chirurgie de l'obésité (anneau gastrique).

Le poids est de 108 kg.

Elle ne prend aucun traitement ni de contraception orale.

L'histoire de la maladie débute le 01/02/2009 par les crises convulsives généralisées cédant difficilement sous Diazépam (Valium®) et Phénobarbital (Gardenal®) survenues dans un contexte de céphalées non fébriles. Il existe un Babinski bilatéral et un ralentissement psychomoteur sans signe de focalisation ni autre anomalie à l'examen clinique. Après introduction de Valproate (Dépakine®) IV, l'évolution est marquée par un réveil lent, sans récidive convulsive.

Le scanner injecté et l'angio-IRM montrant une thrombose veineuse cérébrale, un traitement anticoagulant est instauré par Lovenox® et Préviscan® 1cp le 04/02/2009.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire avec CRP à 100 mg/L, et une hyperhomocystéinémie à 30,1 µmol/L. Un traitement par Speciafoldine est institué.

L'évolution est marquée par un surdosage en AVK dans un contexte de traitement par Dépakine® avec INR supérieur à 14,7 après 2 prises de Préviscan® le 06/02/2009, accompagné d'épistaxis de faible abondance, conduisant à la prescription de la vitamine K (IV) 1 ampoule et de la modification du traitement anti-épileptique par Lamotrigine (Lamictal®).

Par la suite, des saignements extériorisés sont apparus : épistaxis récidivantes, hématémèse, hématurie abondante. Des investigations complémentaires sont réalisées comportant un examen ORL, une cystoscopie, un scanner abdominopelvien, qui s'avèrent normales, une endoscopie gastrique visualisant une grande exulcération allongée sur l'anastomose (chirurgie de l'obésité avec anneau gastrique), et un aspect extrêmement congestif de toute la cavité restante.

Devant l'arrêt des saignements et le résultat de ces investigations, une anticoagulation est reprise par Sintrom® le 17/02/2009.

Commentaire : L'initiation du traitement par AVK est une période à risque accru de complications hémorragiques. Dans une étude de cohorte prospective menée dans les cliniques d'anticoagulant en Italie, le taux de complications hémorragiques majeures et mineures est plus élevé pendant les trois premiers mois de traitement comparativement à la période au-delà. Chez cette jeune patiente, la complication hémorragique est apparue dès le 3ème jour du traitement par AVK. La conduite à tenir était correcte : arrêt du traitement par AVK et introduction de 5 mg de vitamine K. Néanmoins, le fait de la modification du traitement anti-épileptique Dépakine® par Lamictal® ne serait pas nécessaire dans ce contexte. En effet le valproate n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450 : contrairement à la plupart des autres anti-épileptiques, il n'accélère pas la dégradation des AVK.

Cas n°3 : Intoxication volontaire avec AVK

Mme. P. âgée de 81 ans, hospitalisée au SAU le 23/01/2009 pour tentative de suicide.

Ses antécédents sont marqués par les deux autres tentatives de suicide par ingestion de médicament.

Elle est sous Préviscan® depuis 10 ans suite à 3 “phlébites” et une embolie pulmonaire.

Le 22/01/2009, la patiente a pris volontairement 80 comprimés de Préviscan® et a essayé de se faire une plaie au niveau du ventre, qui a été parée.

À l’admission, la patiente n’a présenté aucun saignement extériorisé, ni d’hématome. L’INR était de 2,1. La prise en charge s’est composée d’une simple suspension du traitement par Préviscan® et de transfert au service de psychiatrie et surveillance de l’INR.

L’évolution de l’INR était suivante :

- 24/01 : 5,4
- 25/01 : > 14,7
- 26/01 : 6,4
- 27/01 : 2,8

Un traitement d’anticoagulation est repris par Préviscan® le 28/01/2009 avec la stabilité des INR entre 1,4 et 3. La patiente est sortie le 20/02/2009.

Commentaire : Comme dans la surveillance de l'INR en cas d'introduction de l'AVK, la valeur d'INR commence à augmenter habituellement au J3 ; dans ce cas d'intoxication, la valeur d'INR a atteint la valeur maximale à 72 H après la prise excessive de Préviscan®. Pour un AVK donné, le temps de réversibilité dépend de la dose administrée, de l'INR au moment de la suspension et de l'âge du patient. Chez cette patiente, on a choisi la suspension transitoire de Préviscan®, et le temps de réversibilité était de 2 jours. Le traitement a été repris le lendemain.

DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude observationnelle sur 10 mois afin d'évaluer le degré d'adhésion des cliniciens aux recommandations de la HAS sur la prise en charge de surdosage en AVK, et l'intérêt pour la prise en charge des patients de suivre ces recommandations ; d'autre part, nous avons également évalué les facteurs de risque associés fréquemment de ces surdosages en AVK ; et enfin nous voudrions donner une vue globale sur la population des patients atteints de surdosage en AVK à l'hôpital Bel Air.

Étant donné le vieillissement de la population, le nombre de patients âgés traités par AVK augmente dans deux indications principales : le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et surtout, la prévention d'emboles systémiques dans la fibrillation atriale (FA). De ce fait, les patients dans leur grande majorité (près de 85 %) dans cette étude, sont âgés de plus de 70 ans. Et pour la plupart des patients (77 %), la molécule choisie comme anticoagulant oral est Fluindione ; il y a seulement une minorité (6 %) des patients sous Warfarine alors que cette molécule est utilisée fréquemment chez les personnes âgées aux États-Unis [22] du fait que cet AVK à demi-vie longue permet d'obtenir une anticoagulation stable, et surtout que sa formulation galénique (comprimés sécables à 2 et à 5 mg) est très adaptée à l'administration précise de faibles doses. Néanmoins, les études qui évaluent le risque hémorragique en fonction de l'anticoagulant utilisé, ne trouvent pas de différence de complications hémorragiques en fonction de l'anticoagulant utilisé [23].

Concernant les facteurs de risque de surdosage, l'âge avancé en est un [24]. En effet, les sujets âgés ont une sensibilité accrue aux AVK, dont la cause est mal connue : par exemple, pour warfarine, la dose quotidienne requise pour atteindre l'équilibre est d'environ 3 mg en moyenne pour les sujets d'âge moyen 85 ans contre 6 mg en moyenne chez les trentenaires, avec, dans les deux cas, de grandes variations inter-individuelles [25]. Dans notre étude,

l'âge moyen de la population surdosée est de 76 ans, et les patients âgés de plus de 75 ans, représentent 68 % de l'ensemble. Les sujets âgés sont également d'autant plus exposés aux accidents hémorragiques qu'ils sont souvent atteints de plusieurs comorbidités et qu'ils sont traités avec plusieurs médicaments, source potentielle d'interactions médicamenteuses dangereuses. Ici, le taux des comorbidités chez les patients surdosés est 38 %. Néanmoins, l'âge par lui-même est un facteur de risque hémorragique controversé. Dans 5 études cas-témoins (*Hylek 1994, Copland 2001, Palareti 2000, Fang 2004, Berwaerts 2000*), l'âge ne semble pas ressortir significativement comme facteur de risque indépendant d'hémorragie majeure. Dans notre étude, l'âge moyen du groupe hémorragique est moins élevé que celui du groupe non-hémorragique (72,8 ans *vs* 76,8 ans). Deuxièmement, le retentissement de modifications du transit (diarrhées) ou de la flore intestinale sur l'équilibre du traitement par AVK a été bien montré [26]. La prise d'antibiotiques est une cause majeure de surdosages, notamment chez les sujets dont les réserves en vitamine K sont faibles comme les sujets âgés. Trente pourcent des patients surdosés à l'hôpital Bel Air, ont des pathologies intercurrentes (épisodes infectieux aigus, diarrhées).

Il est aussi intéressant de noter la relation entre la survenue d'une complication hémorragique et la valeur d'INR mesurée au moment de l'hémorragie. Les études (*Palareti, 1996, van der Meer, 1993, van der Meer, 1996*) trouvent une augmentation des complications hémorragiques avec l'augmentation de l'INR mesuré au moment de l'accident hémorragique ; *par exemple* pour *van der Meer (1993)* : chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2 est associée à 54 % de plus d'hémorragies. Notre étude a aussi la même tendance mais concernant uniquement les cas hémorragiques non graves dans lesquels 14/19 cas (soit 74 %) ont les INR supérieurs à 10, et 2/19 cas (10,5 %) a l'INR entre 5 et 6 ; tandis que les hémorragies graves se répartissent de façon équilibrée dans tous les niveaux d'INR *(tableau 1)*. Les cas hémorragiques pour la plupart (75 %) ont lieu en ville (motif

d'arrivée aux urgences) contre 25 % dans les services de l'établissement; autrement dit la complication hémorragique par surdosage en AVK est mieux prévenue en milieu hospitalier.

En ce qui concerne l'adhésion des cliniciens aux recommandations de la HAS sur la prise en charge de surdosage en AVK : le taux de respect de la recommandation est, par hasard, de 50%, dans lequel 55 % sont pris en charge dans les services différents et 45 % au service d'accueil des urgences (SAU) *(tableau 3).* Il n'y a pas non plus la différence de l'attitude de prise en charge dans le groupe asymptomatique *(tableau 5).* En revanche, il existe une différence nette dans le groupe atteint d'une hémorragie non grave (78 % “non suivi” contre 22 % “suivi”).

Pour le groupe des patients ayant une hémorragie grave, des publications antérieures font déjà état d’une inadéquation de la prise en charge ainsi que d’une disparité inter-hospitalière des pratiques [2,12]. Une étude réalisée en 2001 (P. Sié) rapporte les modalités de prise en charge des surdosages en AVK [2]. D’après celle-ci, près de la moitié des hémorragies graves ne sont traitée que par l’apport de vitamine K et seulement 29 % des patients reçoivent le traitement associant le CCP et la vitamine K. Dans notre étude, le taux de non-observance est de 33,3 % dans lequel le CCP n’a pas été prescrit. Ces études soulignent toutes l’aggravation du pronostic due au retard de réversion de l’anticoagulation en cas d’hémorragie grave [2,5,12]. L’étude des freins à la prescription de CCP démontre que ces différences de traitement observées proviennent en grande partie d’une plus forte perception du risque thrombotique et d’une faible estimation du risque hémorragique [27]. Ce risque thrombotique est surévalué puisque aucun cas clinique n’a jamais été rapporté dans la littérature d’un effet thrombotique après réversion d’un patient sous AVK. En pratique clinique, cette crainte d’un effet thrombotique est telle que même quand les CCP sont prescrits, les doses sont diminuées par rapport aux doses recommandées [2]. Néanmoins, ici tous les 6 cas d'hémorragie grave chez lesquels le CCP a été prescrit, les doses ont été adéquates (20 à 30 UI facteur IX / kg), INR de contrôle étaient entre 1 et 1,5. De plus,

parmi les 3 cas hémorragiques graves avec “non suivi des recommandations”, 2 cas ont l'hémorragie cérébro-méningée à l'admission et ces 2 patients sont décédés quelques heures après. Il est possible que la durée de prise en charge soit trop brève pour que le CCP ait été prescrit.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux “conséquences” de non suivi des recommandations. Malgré nombreux perdus de vue (37 cas), il est intéressant de noter que la durée moyenne d'obtention de l'équilibre thérapeutique est plus longue de manière significative chez le groupe “non suivi des recommandations” par rapport le groupe “suivi des recommandations” ($p < 0,01$). Or la durée d'obtention de l'équilibre thérapeutique prolongée accroît le risque thrombotique/hémorragique chez les patients. Néanmoins, en surveillant les patients jusqu'à leur sorties de l'hôpital, la grande majorité n'ont aucune complication.

En analysant à part les cas où les doses de la vitamine K sont supérieures à celles recommandées, la durée moyenne à l'équilibre thérapeutique est près de 10 jours. En effet, l'administration d'une dose excessive de vitamine K expose à une résistance pendant quelques jours, et ce qui peut être dangereux pour un patient à risque thrombotique élevé.

ASPECTS BIOLOGIQUES

L'effet des AVK étant très variable d'un sujet à l'autre, leur utilisation nécessite d'une surveillance biologique. Le temps de Quick (TQ) est la mesure du temps de recalcification du plasma citraté en présence d'un extrait tissulaire ; en France, il est exprimé en taux de prothrombine (TP). Or, des variations importantes des résultats de TP rendus en % sont observées d'un laboratoire à un autre et d'un réactif à l'autre, pour les patients traités par AVK. Donc, c'est en 1983 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé l'utilisation de *l'International Normalized Ratio* (INR) pour remplacer l'expression en secondes ou en pourcentages du TQ dans la surveillance des traitements par les AVK [28]. Avec l'INR, naissait enfin un langage international commun :

$$INR = \left[\frac{Temps\ de\ Quick\ du\ malade\ (sec)}{Temps\ du\ témoin\ (sec)}\right]^{ISI}$$

et ISI = Index de Sensibilité International du réactif thromboplastine.

En France, la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale a été modifié en ce sens (JO 29/6/2003). Désormais, le "temps de Quick en cas de traitement par les AVK" est individualisé et il est précisé, pour cet acte, de "rendre le résultat en INR". Cependant l'INR reste soumis à plusieurs causes de variabilité :

1. <u>Variables pré-analytiques affectant la détermination de l'INR</u>:

En hémostase plus encore que dans les autres disciplines de la biologie, la qualité est conditionnée par l'étape pré-analytique.

À ce sujet les "bonnes pratiques" sont :

- un garrot peu serré et maintenu moins de 3-4 minutes (sinon risque d'entraîner une hémoconcentration et/ou une augmentation de l'activité fibrinolytique).
- prélever, de préférence, le tube d'hémostase en seconde position après un tube sec, ou prélever préalablement 1 à 2 mL dans un tube sec qu'on éliminera ensuite (pour éviter une contamination par la thromboplastine tissulaire). Néanmoins, en cas de bilan comportant un

examen unique d'hémostase, le premier tube peut être conservé, si la ponction veineuse est franche et si le bilan ne comporte que des tests courants de coagulation, particulièrement pour la surveillance des traitements par AVK.

- les tubes à prélever devront :
  - être remplis au trait de jauge (ni plus, ni moins) de façon à obtenir un rapport anticoagulant-citrate/sang = 1/9,
  - être immédiatement agités par 5 à 10 retournements lents et successifs,
  - être immédiatement identifiés.
- le délai du transport :
  - Le délai est idéalement de 1 à 2 heures et ne doit pas dépasser 4 heures (il est préférable de noter l'heure du prélèvement sur le bon de demande d'examen). Néanmoins 6 heures à température ambiante est acceptable pour le TQ [29].
  - Pas d'étape au froid (le froid active la coagulation *via* le facteur VII).
  - Pas d'étape au chaud (la chaleur entraîne une diminution des concentrations des facteurs V et VIII).

2. <u>Variabilité de l'INR selon l'appareil, la thromboplastine et les calibrants INR utilisés</u> :

- *T. Van den Besselaar* dans une étude multicentrique de 1999 (*Thromb Haemost* 1999; 81: 66-70) a bien souligné que <u>l'utilisation de valeurs d'ISI spécifiques d'un appareil (et pas seulement du réactif thromboplastine utilisé) réduisait la variabilité inter-laboratoires de l'INR.</u> Il a recommandé que les fabricants de thromboplastine fournissent des valeurs d'ISI spécifiques d'appareil.
- *F. Depasse (Paris)* a mené une étude avec 252 échantillons sanguins de patients traités ou non par AVK, comparant les résultats de TQ/INR obtenus dans différents systèmes croisés, utilisant deux appareils (BCS® Dade Behring, STAR® Diagnostica Stago), trois thromboplastines (Innovin®, Thromborel® S, Neoplastine® CI) et deux systèmes INR

calibrants (PT multicalibrator Dade Behring, Etaloquick Stago). Ses conclusions sont que l'influence de l'appareil sur l'INR est limitée si le laboratoire utilise un couple réactif/appareil provenant du même fournisseur.

- *L. Houbouyan* dans une étude multicentrique (*Spectra Biologie* 2003; vol.22, n°132: 33-38) a rapporté son expérience concernant la standardisation de l'INR par la procédure des plasmas calibrants (PPC) qui permettrait vraisemblablement une meilleure homogénéisation des résultats. Cette procédure est basée sur l'hypothèse d'une relation linéaire entre le logarithme décimal des TQ et le logarithme décimal des INR des mêmes plasmas. Des plasmas calibrants, d'INR connu et indiqué par le fabricant sont testés dans les conditions locales de chaque laboratoire (système réactif/appareil). Les TQ sont reportés en ordonnée, les INR étant reportés en abscisse et une droite de calibration est construite en coordonnées logarithmiques *(figure 1).* Les INR des plasmas à tester peuvent être obtenus directement à partir de cette droite. Cette procédure est simple : pas de recalcul de l'ISI local, pas de nécessité d'un "témoin normal". Toutes les études réalisées confirment l'efficacité de cette méthode à améliorer l'exactitude de l'INR.

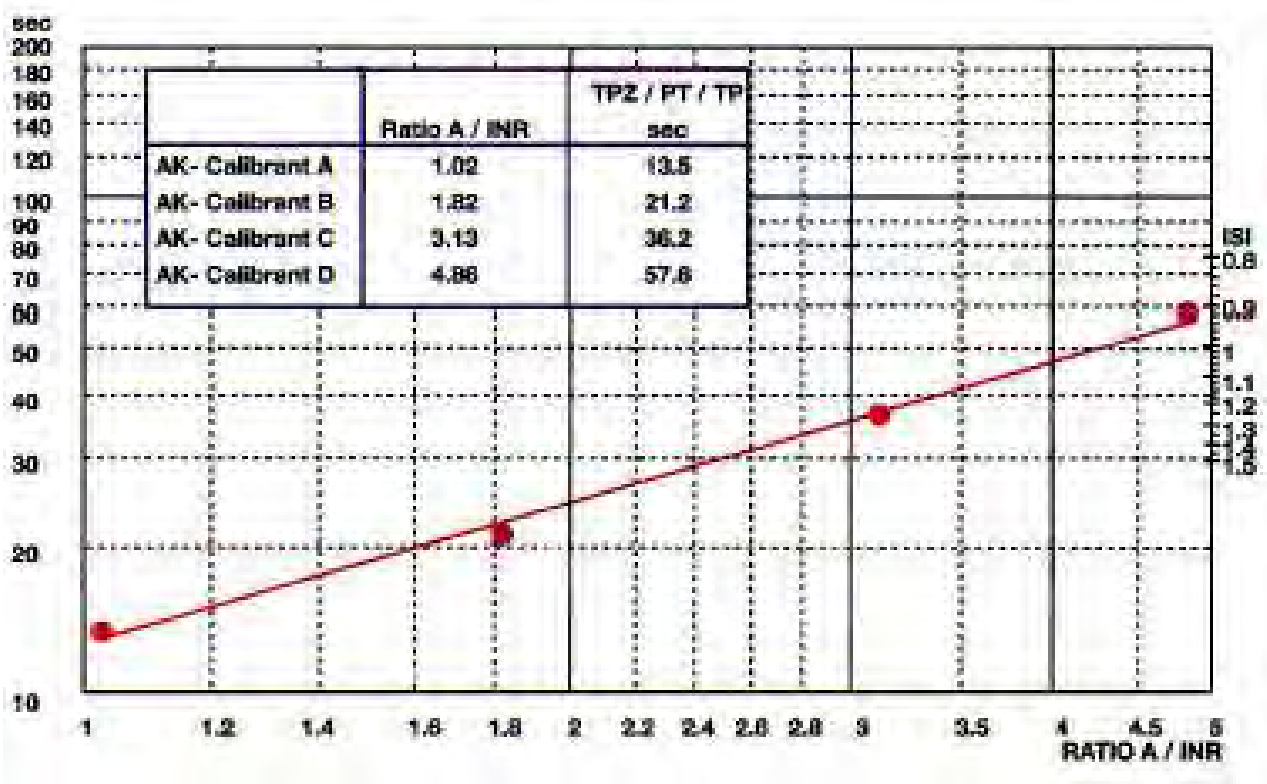


Figure 1 : Détermination "directe" de l'INR par les plasmas calibrants.

3. **<u>Comment procéder au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Bel Air</u> :**

On utilise les 2 appareils : ACL Top IL et STAR Stago ; avec les réactifs du fournisseur Instrumentation Laboratory : RecombiPlasTin 2G IL et Calibrant IL.

Pour la calibration du TP, il existe 2 cas :

1/ appareil X (ACL Top IL) et réactif X (RecombiPlasTin 2G IL et Calibrant IL) ;

2/ appareil Y (STAR Stago) et réactif X (RecombiPlasTin 2G IL et Calibrant IL).

- **<u>1er cas</u> :**

On installe réactifs X (IL) sur l'appareil X (ACL Top IL). On demande la calibration du TP à l'appareil. L'ISI est fourni avec le réactif. La calibration étant terminée, il faut ensuite déterminer le Temps Témoin qui n'est pas forcément le temps 100 % de la calibration. On utilise pour cela une gamme congelée de 25 patients "normaux" fournie par Biopep (Normal donor set de Cryocheck). On détermine le TQ pour chaque aliquot, puis on fait la moyenne géométrique des temps obtenus. On a ainsi le Temps Témoin pour le nouveau lot de RecombiPlasTin. Enfin, l'INR est calculé selon la formule :

$$INR = \left[\frac{Temps\ de\ Quick\ du\ malade\ (sec)}{Temps\ du\ témoin\ (sec)}\right]^{ISI}$$

Le temps "durée d'acquisition" = temps maximal mesurable pour le TP.

Sur ACL Top, ce temps est de 100 secondes.

<u>*Par exemple*</u> : ISI = 1,03 – Temps témoin = 11,1 sec => INR max = $(100 / 11,1)^{1,03}$ = 9,6 pour un lot bien défini de RecombiPlasTin sur ACL Top. C'est dire qu'un patient ayant un TQ > 100 sec, aura un INR > 9,6 et son TP avoisinera les 5 %.

- **<u>2ème cas</u> :**

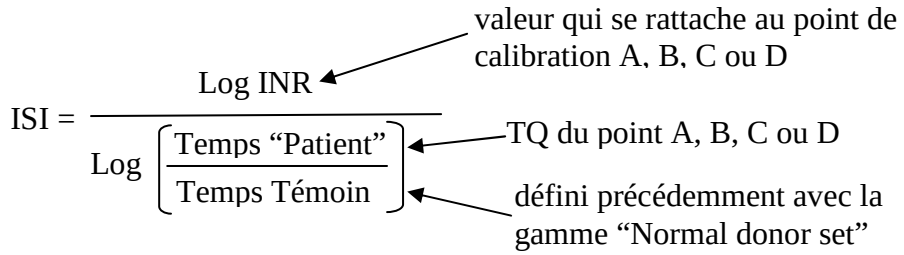
On installe réactifs X (IL) sur l'appareil Y (STAR Stago).

Dans ce cas, on doit déterminer l'ISI de cette RecombiPlasTin utilisée sur le STAR, ainsi que le Temps Témoin.

- Pour le Temps Témoin : déterminer le TQ pour chaque aliquot de la gamme "Normal donor set de Cryocheck" (Biopep). Le temps témoin est la moyenne géométrique des 25

temps obtenus.

- Pour l'ISI : déterminer le TQ pour chacun des points A, B, C, D du set de calibration "ISI Calibrate IL" dont l'INR de chacun est connu.



On calcule ainsi l'ISI pour chacun des 4 points A, B, C, D et on en déduit l'ISI moyen qui sera l'ISI de la RecombiPlasTin (nouveau lot).

Sur le STAR le temps maximal de lecture pour le TP est de 120 secondes.

Par exemple : ISI = 1,16 - Temps témoin = 11,8 sec => INR max = $(120 / 11,8)^{1,16}$ = **14,7**

Le STAR donne un INR max supérieur à celui obtenu sur l'ACL Top, car le temps maximal de lecture du STAR (120 sec) est supérieur à celui de l'ACL Top (100 sec).

Si l'on augmente ces temps, il n'y a plus de linéarité de la courbe de calibration du TP.

Certains appareils proposent la calibration en INR (BCS Behring) mais pas ACL, ni STAR.

4. Perspectives d'avenir pour un traitement par AVK efficace et sûr :

4.1. Création des cliniques d'anticoagulants :

Une diminution significative des complications thrombotiques et hémorragiques liée à l'utilisation d'AVK a été démontrée grâce à l'utilisation de "cliniques d'anticoagulants" lorsqu'un effort a porté sur la professionnalisation de l'adaptation posologique, l'information et l'éducation des patients.

La réflexion menée à Rouen a conduit à mettre en place une structure adaptée à la "chaîne de soin" libérale, le CSCTA (Centre de Suivi et de Conseil des Traitements Anticoagulants).

Le Centre dispose d'un logiciel et d'une équipe de médecins et de biologistes référents qui maîtrisent ce logiciel, apportant une aide pour l'adaptation posologique. Les praticiens, riches de leur expérience individuelle et capables de répondre aux situations cliniques variées, sont sensibles à l'aide à la prescription et au suivi proposés par le système informatisé critique. Dans tous les cas, ils gardent l'entière liberté de la décision thérapeutique.

Les laboratoires participants s'engagent à respecter les bonnes pratiques de laboratoire, à utiliser une thromboplastine d'ISI proche de 1 et à participer au contrôle de qualité et d'exactitude sur l'INR, organisé par la clinique des anticoagulants. Ils s'engagent aussi à collaborer avec celle-ci pour que le conseil thérapeutique soit indiqué au médecin traitant dans les meilleurs délais.

4.2. Développement d'appareils d'auto-mesure de l'INR :

L'utilisation d'appareils d'automesure paraît une alternative intéressante. Ces appareils sont très répandus en Allemagne, au Danemark…Ils sont validés scientifiquement par plusieurs essais cliniques et pratiquement par une expérience très large depuis 1992.

C. Schiach (Manchester, Grande Bretagne) a rapporté les résultats d'une étude randomisée en cross over qui montre un succès équivalent du suivi à l'aide d'appareil d'automesure du TQ sur sang total (CoaguChek®), comparé au TQ mesuré en laboratoire hospitalier. Il n'a pas observé de différence significative entre les INR moyens obtenus par les deux systèmes, même si les écarts augmentent légèrement lorsque l'INR s'élève. Enfin, il a noté une amélioration du suivi clinique grâce à l'utilisation d'un logiciel d'adaptation de doses sur ordinateur.

Un des avantages de l'auto-mesure est qu'elle permet des contrôles plus fréquents que l'approche conventionnelle (en moyenne hebdomadaire voire mensuelle) et renforcés en cas d'événement intercurrent.

CONCLUSION

Les anticoagulants dont les AVK présentent des inconvénients suivants : une marge thérapeutique étroite, une biodisponibilité aléatoire, une variabilité inter-individuelle et notamment un risque d'effet iatrogène (hémorragie). Cette très forte iatrogénicité est en partie évitable par un contrôle étroit du niveau d'anticoagulation, dans une zone thérapeutique, exprimée en INR. Cette situation conduit le biologiste à exercer son art en relation étroite avec le clinicien pour adapter la posologie du médicament, en rendant un résultat d'INR précis dans les meilleurs délais.

À l'heure où la Haute Autorité de Santé demande pour chaque établissement hospitalier une évaluation des pratiques professionnelles, cette étude menée à l'hôpital Bel Air s'intègre dans cette démarche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep; 126 (3 Suppl): 188S-203S.

[2] Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K. A propos d'une enquête observationnelle auprès de 70 établissements hospitaliers français. Urgence Pratique 2002; 54(3-5).

[3] Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Arch Intern Med 2007 Jul 9; 167: 1414-9.

[4] Boneu B, Cambus JP, Guerrero F. Les surdosages en antivitamine K. Sang Thrombose Vaisseaux 2005; 17, n°3: 175-8.

[5] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med 2003 Dec 2; 139: 893-900.

[6] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG for the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition - 2005 update. Br J Haematology 2006; 32: 277-85.

[7] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) : antidote au surdosage en antivitamine K : indications du plasma frais congelé et des alternatives (vitamine K, concentré de complexe prothrombinique) in : Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications. Août 2002 ; Chapitre 3 : 18-19.

[8] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS et al. Warfarin Reversal. Consensus Group Warfarin Reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemostat. Med J Aust 2004; 181: 492-7.

[9] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 204S-233S.

[10] Vigué B, Ract C, Tremey B, Engrand N, Leblanc PE, Decaux A, Martin L, Benhamou D. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage. Intensive Care Med 2007; 33: 721-725.

[11] Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thromb Res. 2002 Oct 1; 108: 25-30.

[12] Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. Stroke 1992; 23: 972-7.

[13] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg 2000; 14: 458-61.

[14] Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. Am fam Physician 2007; 75:1031-42.

[15] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. Rev Esp Cardiol. 2007 Jun; 60: 1e-50e.

[16] Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwiecinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. Cerebrovasc Dis. 2006; 22: 294-316.

[17] Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, Mullany CJ. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Neurosurgery. 1998 Apr; 42: 769-73.

[18] Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-years follow-up. Br J Haematol. 1998 Dec; 103: 1064-6.

[19] Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, Caplan LR, Gorelick PB. Resumption of anticoagulation after intracranial bleeding in patients with prosthetic heart valves. Stroke. 1988 Mars; 19: 407-8.

[20] Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. Stroke. 2003 Jul;34:1710-6.

[21] Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A, Norrving B, Fahlen M, Samuelsson M, et al. Management and prognostic features of intracerebral haemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. Stroke 2001 Nov; 32 (11): 2567-74.

[22] Siguret V, Nguyen A, Harboun M, Chevallier A, Berigaud S. Diffusion d'une fiche d'aide à la prescription pour l'initiation d'un traitement par warfarine dans un hôpital gériatrique : intérêt et difficultés de mise en place. Annales de Biologie Clinique. Volume 64, Numéro 3, 245-51, Mai-Juin 2006.

[23] Gozalo C, Pernod G, Sié P. Épidémiologie et facteurs de risque hémorragique des traitements par les antivitamines K. Sang Thrombose Vaisseaux. 2008 Jui ; 20: 23-47.

[24] Pautas E, Gouin-Thibault I, Bebray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly. Risk factors and management. Drugs Aging 2006 ; 23 : 13-25.

[25] Guideline AGS. The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. J Am Geriatr Soc 2002 ; 50 : 1439-45.

[26] Visser LE, Penning-van Beest FJ, Kasbergen AA, Hofman A, Stricker BH. Overanticoagulation associated with combined use of antibacterial drugs and acenocoumarol or phenprocoumon anticoagulants. Thromb Haemost 2002 ; 88 : 705-10.

[27] Vigué B, Tremey B, Tazarourte K. Hémorragies sous antivitamines K : les freins à la prescription du PPSB, mythes et réalités. Journal Européen des Urgences 2007 ; 20 : S1-S9.

[28] Hémostase et Thrombose. Cahier de formation Biologie médicale ; n° 20-Septembre 2000.

[29] Recommandations GEHT 2007 : prélèvements destinés aux tests d'Hémostase.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de questionnaire de surdosage en AVK :

1. Patient :

- Nom : Prénom : Sexe
- DDN : Âge : Service

2. Surdosage en AVK :

- Date de survenue de surdosage en AVK :
- Motif d'entrée :
- Résultat d'INR : N° de travail
- Hémoglobine :
- Créatinine :
- Nature de l'AVK : Dose :
- Indication :
- Autres anticoagulants associés :
- Modifications thérapeutiques récentes :
- Pathologie(s) principale(s) Traitement(s) associé(s)

-

-

- Syndrome hémorragique oui non

Si oui, quelle manifestation clinique ?

Évaluation de la gravité grave non grave

3. Prise en charge thérapeutique

- Arrêt d'AVK oui non
- Prise de vitamine K1 oui non

Dose PO IV

- Injection de PPSB (CCP) oui non

Dose

- Suivi d'INR :

Service	Date	INR	Dose (Préviscan®)	Autres anticoagulants associés

Annexe 2 : Conduite à tenir en cas de surdosage en AVK – Recommandations de l'AFSSaPS (le 03 juillet 2008) et de la HAS

Conduite à tenir en cas de surdosage asymptomatique ou d'hémorragie non grave :

En cas de traitement par AVK avec un INR cible à 2.5 (fenêtre entre 2 et 3)

- INR < 4 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
- 4 ≤ INR < 6 : saut d'une prise, pas de vitamine K
- 6 ≤ INR < 10 : arrêt du traitement, 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
- INR ≥ 10 : arrêt du traitement, 5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte)

En cas de traitement par AVK avec INR cible ≥ 3 (fenêtre entre 3 et 4.5)

- INR < 6 : pas de saut de prise, pas de vitamine K
- 6 ≤ INR < 10 : saut d'une prise. Un avis spécialisé est recommandé pour discussion d'un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)
- INR ≥ 10 : un avis spécialisé sans délai, ou une hospitalisation, est recommandé.

Dans tous les cas :

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

Conduite à tenir en cas d'hémorragie grave :

En cas d'hémorragie grave, la restauration d'une hémostase normale (objectif d'un INR au moins inférieur à 1.5) doit être réalisée dans un délai le plus bref possible, idéalement en quelques minutes.

Outre l'arrêt des AVK, il est recommandé d'administrer en urgence un CCP (concentrés de complexes prothrombiniques) en association à de la vitamine K (10 mg) par voie orale ou intraveineuse lente, quel que soit l'INR de départ.

La réalisation d'un INR dans les 30 minutes suivant l'administration du CCP est recommandée.

En cas d'INR persistant > 1.5, un complément de dose de CCP, adapté à la valeur de l'INR suivant le RCP du médicament utilisé, est recommandé.

La résiliation d'un INR 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant la période critique, est recommandée.

L'administration de vitamine K peut être répétée toutes les 12 heures.

Annexe 3 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments susceptibles d'interagir avec les AVK sont très nombreux.

Si un autre traitement doit être débuté, modifié ou supprimé, il est nécessaire d'effectuer un contrôle de l'INR 3 à 4 jours après chaque modification.

❖ **Associations contre-indiquées**

- **Acide acétylsalicylique**:

- Pour les doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥1g par prise et/ou ≥3g par jour).

- Pour les doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500mg par prise et/ou < 3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénale.

Majoration du risque hémorragique.

- **AINS pyrazolé : phénylbutazone**

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locales :

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- **Miconazole** (voie générale et gel buccal) :

Hémorragies imprévisibles qui peuvent éventuellement être graves.

- **<u>Millepertuis</u> :**

Diminution des concentrations plasmatiques de l'anticoagulant oral, avec risque de baisse d'efficacité, voire annulation, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (événement thrombotique).

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de Millepertuis mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du Millepertuis.

❖ **Associations déconseillées**

- **<u>Acide acétylsalicylique</u> :**

Pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénale. Majoration du risque hémorragique.

- Pour des doses antiagrégantes (de 50mg à 375mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénale. Majoration du risque hémorragique. Nécessité d'un contrôle en particulier du temps de saignement.

- **<u>AINS</u> (sauf AINS pyrazolés) :**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

- **<u>Diflunisal</u> :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Utiliser d'autres antalgiques (notamment paracétamol).

- **<u>5-Fluoro-uracile et, par extrapolation, tegafur et capecitabine</u>** (uniquement avec Coumadine 2mg et 5mg) :

Augmentation importante de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR.

❖ **Associations nécessitant des précautions d'emploi**

- **<u>Allopurinol</u> :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Allopurinol et 8 jours après son arrêt.

- **<u>Aminogluthétimide</u> :**

Décrit pour Warfarine et Acénocoumarol.

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Aminogluthétimide et 2 semaines après son arrêt.

- **<u>Amiodarone</u> :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Amiodarone et 8 jours après son arrêt.

- **<u>Androgènes</u> :**

Variation de l'effet de l'anticoagulant (modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.

- **<u>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques</u> (carbamazépine, fosphénytoine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)**

Diminution (ou, rarement, augmentation avec la phénytoïne) de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'anticonvulsivant inducteur.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'anticonvulsivant inducteur et 8 jours après son arrêt.

- **<u>Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</u> (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant la durée de l'association et après son arrêt.

- **<u>Aprepitant</u> :**

Risque de diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par l'aprépitant.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant et après l'association.

- **Azathioprine :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

- **Benzbromarone :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par Benzbromarone et après son arrêt.

- **Bosentan :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

- **Céphalosporines (céfamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la céphalosporine et après son arrêt.

- **Cimétidine (à des doses ≥ 800 mg/j) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cimétidine et 8 jours après son arrêt.

- **Cisapride :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le cisapride et 8 jours après son arrêt.

- **Colchicine :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.

- **Colestyramine :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (diminution de son absorption intestinale).

Prendre la colestyramine à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures, si possible).

- **Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)** (voies générale et rectale) :

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation.

Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours.

Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8ème jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt.

- **Cyclines :**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

- **Danazol :**

Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

- **Disulfirame** (uniquement avec COUMADINE 2mg et 5mg) :

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le disulfirame et 8 jours après son arrêt.

- **Econazole :**

Quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'éconazole et après son arrêt.

- **Fibrates :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'association et 8 jours après son arrêt.

- **Fluconazole, itraconazole, voriconazole :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'azolé et 8 jours après son arrêt.

- **Fluoroquinolones (ofloxacine, péfloxacine, enoxacine, lomefloxacine, moxifloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la fluoroquinolone et après son arrêt.

- **Griseofulvine :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique par la griseofulvine.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la griséofulvine et 8 jours après son arrêt.

- **Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) :**

Augmentation du risque hémorragique.

Lors du relais de l'héparine par l'anticoagulant oral, renforcer la surveillance clinique.

- **Hormones thyroïdiennes : levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol.**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (augmentation du métabolisme des facteurs du complexe prothrombotique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral lors de l'instauration du traitement d'une hypothyroïdie ou d'un surdosage par les hormones thyroïdiennes. Un tel contrôle n'est pas nécessaire chez les patients sous traitement thyroïdien substitutif stable.

- **Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

- **Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troleandomycine):**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

- **Mercaptopurine :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par l'immunosuppresseur (ou le cytotoxique) et après son arrêt.

- **Névirapine, Efavirenz :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

- **Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique par diminution de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par ces imidazolés et 8 jours après leur arrêt.

- **Orlistat :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'orlistat et après son arrêt.

- **Paracétamol :**

En cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4g/j) pendant au moins 4 jours, risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

- **Pentoxifylline :**

Augmentation du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la pentoxifylline et 8 jours après son arrêt.

- **Proguanil :**

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le proguanil et après son arrêt.

- **Propafénone :**

Augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme oxydatif de l'anticoagulant oral.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la propafénone et après son arrêt.

- **Rifampicine :**

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral (augmentation de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la rifampicine et 8 jours après son arrêt.

- **Ritonavir :**

Variation de l'effet de l'anticoagulant oral, le plus souvent dans le sens d'une diminution.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le ritonavir.

- **Sucralfate** :

Diminution de l'absorption digestive de l'anticoagulant oral.

Prendre le sucrafate à distance de l'anticoagulant oral (plus de 2 heures si possible).

- **Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement anti-infectieux et 8 jours après son arrêt.

- **Tamoxifène :**

Risque d'augmentation de l'effet anticoagulant et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral.

- **Tibolone :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la tibolone et après son arrêt.

- **Tramadol :**

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le tramadol et après son arrêt.

- **Viloxazine :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la viloxazine et après son arrêt.

- **Vitamine E ≥ 500 mg/j (alpha-tocophérol) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la vitamine E et après son arrêt.

❖ **Associations à prendre en compte :**

- **Alcool :**

Variations possibles de l'effet anticoagulant : augmentation en cas d'intoxication aiguë, diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

- **Antiagrégants plaquettaires :**

Augmentation du risque hémorragique.

- **Acide Acétylsalicylique à doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodénale.**

Majoration du risque hémorragique.

- **Thrombolytiques :**

Augmentation du risque hémorragique.

❖ **Problème particulier des antibiotiques :**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

❖ **Problème particulier des anti-cancéreux :**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par l'anticoagulant oral, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

VU

NANCY, le **1er février 2011**
Le Président de Thèse

Professeur Th. LECOMPTE

NANCY, le **9 février 2011**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/*3534*

NANCY, le **11 février 2011**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Il s'agit d'un travail à la fois clinique et biologique concernant une question importante qu'est le surdosage en traitement anticoagulant oral par antagonistes de la vitamine K, avec une étude rétrospective concernant un établissement publique de soins de la région, l'hôpital Bel Air à Thionville du Centre Hospitalier Régional de Metz – Thionville.

Dans la première partie, nous analysons la prise en charge des surdosages en AVK au sein de l'hôpital Bel Air en comparant avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) actualisées en 2008.

Dans la deuxième partie, nous parlons du rôle du laboratoire dans la relation avec le clinicien en cas de surdosage en AVK, en rendant un résultat d'INR précis dans les meilleurs délais.

TITRE EN ANGLAIS

Overdose in vitamin K antagonist at Bel Air hospital (Thionville) :
Analysis of therapeutic management and biological aspect.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2011

MOTS CLEFS : antagoniste de la vitamine K - surdosage - recommandation - International Normalized Ratio (INR).

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex