



HAL
open science

Évaluation de la morbi-mortalité chez les patients présentant un surdosage aux AVK

Marion Saucey

► **To cite this version:**

Marion Saucey. Évaluation de la morbi-mortalité chez les patients présentant un surdosage aux AVK. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03079368

HAL Id: dumas-03079368

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03079368>

Submitted on 17 Dec 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 DECEMBRE 2020

PAR

Mademoiselle Marion SAUCEY

Née le 5 janvier 1994 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**EVALUATION DE LA MORBI-MORTALITE CHEZ
LES PATIENTS PRESENTANT UN SURDOSAGE
AUX AVK**

JURY :

Président : Professeur Laurence CAMOIN

Membres : Professeur Edouard LAMY
Docteur Régine DESMOULINS

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A Madame le Professeur Laurence CAMOIN,

Vous me faites l'honneur d'être mon Directeur de thèse et de présider le jury.

Je vous remercie très sincèrement de votre accompagnement dans la réalisation de ce travail, mais aussi de tout ce que vous avez su m'apporter tout au long de mon cursus universitaire. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Régine DESMOULINS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Ces années de travail au sein de votre officine ont été un réel plaisir, vous m'avez beaucoup apporté et je souhaite vous exprimer ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Edouard LAMY,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Veillez accepter ma respectueuse gratitude pour la qualité de vos enseignements ainsi que la bienveillance dont vous avez fait preuve.

A Marko,

Mon futur époux, mon meilleur ami, mon amour, mon tout.

C'est grâce à ton soutien indéfectible que je réussis ce que j'entreprends.

Merci d'être celui que tu es, qui me tire toujours vers le haut et me comble de bonheur.

A mes parents,

Merci de m'avoir supportée et encouragée durant toutes ces années, même lorsque je doutais.

Votre éducation, votre soutien et votre amour font de moi la personne que je suis aujourd'hui et des mots ne sauraient exprimer ma gratitude.

A Slavi et Ivo,

Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts dans votre famille, de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études. Vous êtes des personnes formidables.

A ma Rosita,

Mon binôme de la maternelle à la fac, bien plus qu'une amie, tu es un pilier dans ma vie.

Merci pour nos heures de discussion, de chamailleries, de fous rires, sans toi le monde serait nettement moins amusant.

A ma famille, ma belle-famille et mes proches,

Parce que vous êtes tous dans mon cœur, merci de faire partie de ma vie.

A Juliette,

Toujours là pour le meilleur et pour le pire, parfois un peu envahissante mais tellement attachante. Je sais à quel point tu as tenu à participer à la rédaction de cette thèse même si je n'ai malheureusement pas pu intégrer tes écrits, merci quand même.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Introduction	18
I. Les antivitamines K (AVK)	19
1) Généralités	19
2) Pharmacologie	20
a. Spécialités disponibles	20
• Dérivés coumariniques	21
• Dérivé de l'indanedione	22
b. Mécanisme d'action	23
• La coagulation	23
• Rôle de la vitamine K	25
• Action anti-vitamine K	27
c. Indications	28
d. Effets indésirables	29
• Affections vasculaires	29
• Affections du système immunitaire	29
• Autres effets indésirables	30
e. Contre-indications	31
f. Grossesse et allaitement	32
g. Interactions médicamenteuses	33
3) Prise en charge	38
a. Instauration du traitement par AVK	38
b. Surveillance du traitement par AVK	42
c. AVK et intervention chirurgicale	42
4) Education thérapeutique du patient	43
II. Iatrogénie	47
1) Définition	47
2) Historique	47
3) AVK et iatrogénie	48

III. Prise en charge du saignement	50
1) Prise en charge d'une hémorragie grave	51
2) Prise en charge d'une hémorragie non grave	53
3) Prise en charge d'un traumatisme crânien	54
4) Prise en charge d'un traumatisme non crânien	54
IV. Travail personnel : Etude de la morbi-mortalité sous AVK	55
1) Introduction	55
2) Matériel et méthodes	55
a. Patients	55
b. Biologie	55
c. Statistiques	55
3) Résultats	56
a. Données démographiques et cliniques	56
• Age	57
• Sexe	58
• IMCs	58
• Indication de l'AVK	59
• Facteurs de risque	59
• Traitements associés	60
b. Données biologiques et cliniques à l'admission	61
• Biologie	62
• Motif d'hospitalisation	65
• Type de saignement	66
c. Cause du surdosage, prise en charge et évolution	67
• Cause du surdosage	68
• Prise en charge du surdosage	69
• Evolution	70
d. Discussion	71
Conclusion	74
Bibliographie	75

Table des figures

<u>FIGURE 1</u> : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACENOCOUMAROL.....	21
<u>FIGURE 2</u> : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA WARFARINE.....	21
<u>FIGURE 3</u> : STRUCTURE CHIMIQUE DU FLUINDIONE.....	22
<u>FIGURE 4</u> : CASCADE DE LA COAGULATION	24
<u>FIGURE 5</u> : ROLE DE LA VITAMINE K DANS L'ACTIVATION DES FACTEURS ET INHIBITEURS DE LA COAGULATION.....	26
<u>FIGURE 6</u> : ARBRE DECISIONNEL DE LA PRISE EN CHARGE PAR AVK	39
<u>FIGURE 7</u> : LES 7 REGLES D'OR A RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK	44
<u>FIGURE 8</u> : INTERVENTIONS DES PROFESSIONNELS DE SANTE ET COORDINATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SOUS AVK	45
<u>FIGURE 9</u> : CONDUITE A TENIR EN CAS D'HEMORRAGIE OU DE TRAUMATISME CHEZ UN PATIENT SOUS AVK	50
<u>FIGURE 10</u> : PRISE EN CHARGE HOSPITALIERE D'UNE HEMORRAGIE GRAVE	52
<u>FIGURE 11</u> : CLASSIFICATION DES STADES D'EVOLUTION DE LA MALADIE CHRONIQUE	64

Table des tableaux

<u>TABLEAU 1</u> : AVK : DEMI-VIE, DELAI ET DUREE D'ACTION	20
<u>TABLEAU 2</u> : DERIVES COUMARINIQUES : SPECIALITES, PRESENTATION, POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION	21
<u>TABLEAU 3</u> : DERIVES COUMARINIQUES : STRUCTURE CHIMIQUE.....	21
<u>TABLEAU 4</u> : DERIVE DE L'INDANEDIONE : SPECIALITE, PRESENTATION, POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION	22
<u>TABLEAU 5</u> : DERIVE DE L'INDANEDIONE : STRUCTURE CHIMIQUE	22
<u>TABLEAU 6</u> : PRINCIPAUX ALIMENTS SOURCES DE VITAMINE K1 ET K2	25
<u>TABLEAU 7</u> : DEMI-VIE PLASMATIQUE DES DIFFERENTS FACTEURS DE LA COAGULATION VITAMINE K DEPENDANTS	27
<u>TABLEAU 8</u> : ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES AVEC LES AVK	33
<u>TABLEAU 9</u> : ASSOCIATIONS DECONSEILLEES AVEC LES AVK	33
<u>TABLEAU 10</u> : ASSOCIATION NECESSITANT DES PRECAUTIONS D'EMPLOI AVEC LES AVK	36
<u>TABLEAU 11</u> : ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE AVEC LES AVK	36
<u>TABLEAU 12</u> : SCORE DE PREDICTION DU RISQUE HEMORRAGIQUE HAS-BLED.....	38
<u>TABLEAU 13</u> : SCORE DE PREDICTION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE CHA ₂ DS ₂ VASc.....	39
<u>TABLEAU 14</u> : RECOMMANDATIONS D'INR CIBLES SELON L'INDICATION DE L'ANTICOAGULANT	40
<u>TABLEAU 15</u> : SUBSTRATS ET INHIBITEURS DU CYTOCHROME P450 2C9	48

<u>TABLEAU 16</u> : CONDUITE A TENIR EN CAS D'HEMORRAGIE NON GRAVE EN FONCTION DE L'INR DU PATIENT TRAITÉ PAR AVK	53
<u>TABLEAU 17</u> : DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE	57
<u>TABLEAU 18</u> : DONNEES BIOLOGIQUES ET CLINIQUES A L'ADMISSION	62

Table des abréviations

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : ancienne appellation de l'ANSM

AINS = Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALAT = Alanine Amino-Transférase

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD = Anticoagulant Oral Direct

ASAT = ASpartate Amino-Transférase

AVK = Anti-Vitamine K

CCP = Concentré de Complexe Prothrombinique, aussi appelé PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur anti-hémophilique B)

CESPHARM = Comité d'Education Sanitaire et sociale de la PHARMacie française

CRPV = Centres Régionaux de Pharmaco-Vigilance

DCI = Dénomination Commune Internationale

EMIR = Effets indésirables de Médicaments : Incidence et Risque ; non publiée

ENEIS = Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins
HAS = Haute Autorité de Santé

HBPM = Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF = Héparine Non Fractionnée

HPST = Hôpital Patient Santé Territoire

IMC = Indice de Masse Corporelle

INR = International Normalized Ratio

INSEE = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ISRS = Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine

PIVKA = Protein Induced by Vitamine K absence

TP = Taux de Prothrombine

UGD = Ulcère Gastro-Duodéal

Introduction

Il y a plus de 20 ans, une étude faite par le réseau des CRPV¹ (1) mettait en évidence le fait que les accidents hémorragiques liés aux médicaments anti-vitamine K étaient au premier rang des accidents iatrogènes, avec 13% des hospitalisations pour effets indésirables liées à une hémorragie sous AVK².

En 2004, l'étude ENEIS³ (2) montre qu'un tiers des évènements indésirables graves liés aux médicaments était du à un anticoagulant, la plupart du temps un AVK.

En 2007, l'étude EMIR⁴ confirme le fait que les AVK sont les médicaments les plus souvent responsables d'une hospitalisation pour effet indésirable, avec 12,3% des hospitalisations pour effet indésirable en 2007.

En 2009, l'étude ENEIS 2 (3) met en avant le fait que les AVK restent encore les premiers médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves avec 31% en 2009 contre 37% en 2004.

Au fil du temps, les études réalisées sur ces médicaments ont alerté les autorités sanitaires et les AVK ont régulièrement fait l'objet de recommandations destinées aux professionnels de santé notamment du fait de leur potentiel iatrogène particulièrement élevé.

Malgré ce, le nombre d'hospitalisation imputable à ces traitements reste élevé et représente un véritable enjeu de santé public.

Ce document a donc pour but d'évaluer la morbi-mortalité des AVK de nos jours à travers une étude rétrospective réalisée au sein du service des urgences du CHU Timone, APHM.

¹ Centres Régionaux de Pharmaco-Vigilance

² Anti-vitamine K

³ Etude Nationale sur les Evènements Indésirables graves liés aux Soins

⁴ Effets indésirables de Médicaments : Incidence et Risque ; non publiée

I. Les antivitamines K (AVK) ⁽⁴⁾

1) Généralités

Découverts il y a près d'un siècle, les AVK sont les médicaments anticoagulants par voie orale les plus courants et les plus anciens.

Comme tout anticoagulant, ils sont destinés à la prise en charge au long cours des patients ayant présenté un accident thromboembolique ou présentant un haut risque thrombotique afin de prévenir la formation de thromboses dans les vaisseaux sanguins et donc d'éviter une éventuelle embolie pulmonaire ou cérébrale par migration de ces caillots.

Contrairement à la majorité des traitements, la posologie des AVK est strictement individuelle et doit être adaptée en fonction des résultats biologiques de chacun. La détermination de cette posologie ainsi que la surveillance biologique du traitement sont indispensables du fait de l'importante variabilité interindividuelle et reposent sur la mesure d'un indicateur de la coagulation sanguine appelé INR⁵. La dose d'équilibre sera déterminée en adaptant la dose initiale, par paliers prédéfinis, en fonction de cet INR.

Les valeurs cibles de l'INR sont variables en fonction des patients et de leur pathologie.

Globalement, l'INR idéal se situe vers 2,5, un INR inférieur à 1,5 reflète une anticoagulation insuffisante, un INR supérieur à 4 traduit un excès d'anticoagulation et un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique élevé. (5)

⁵ International Normalized Ratio

2) Pharmacologie

a. Spécialités disponibles (6)

En France, seulement deux familles d'AVK sont disponibles : les dérivés coumariniques, qui comprennent l'Acénocoumarol et la Warfarine, et les dérivés de l'indanedione, représentés par le Fluindione.

Le médecin choisira la molécule à utiliser au cas par cas notamment en fonction de son délai et de sa durée d'action, pour permettre la prise en charge optimale du patient.

<i>DCI⁶</i>	<i>Demi-vie (heures)</i>	<i>Délai d'action (heures)</i>	<i>Durée d'action</i>
Acénocoumarol	8	18 – 24	Courte
Fluindione	31	24 – 48	Moyenne
Warfarine	35 – 45	36	Longue

Tableau 1 : AVK : demi-vie, délai et durée d'action

En théorie, il devra privilégier l'utilisation de molécules à demi-vie longue pour une meilleure stabilité de l'efficacité.

En pratique, la Fluindione fut l'AVK le plus prescrit en France, alors que dans le reste du monde la Warfarine, molécule ayant la demi-vie la plus longue, est recommandée.

Suite à ce constat et du fait des effets indésirables rares mais sévères de la Fluindione, l'ANSM⁷ a décidé en décembre 2018 de restreindre la prescription de ce traitement au renouvellement chez les patients déjà équilibrés.

⁶ Dénomination commune internationale

⁷ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

- Dérivés coumariniques

<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Présentation</i>	<i>Posologie</i>	<i>Modalités d'administration</i>
Acéno-coumarol	Sintrom ®	Comprimés : 4 mg	Dose initiale : 4 mg	Voie orale 1 à 2 prises par jour, à 12 h d'intervalle
	Minisintrom ®	Comprimés : 1 mg	Paliers de 1 mg	
Warfarine	Coumadine ®	Comprimés : 2 mg ou 5 mg IV : 1 mg/mL	Dose initiale : 5 mg Paliers de 1 mg	Voie orale 1 prise par jour

Tableau 2 : Dérivés coumariniques : spécialités, présentation, posologie et modalités d'administration

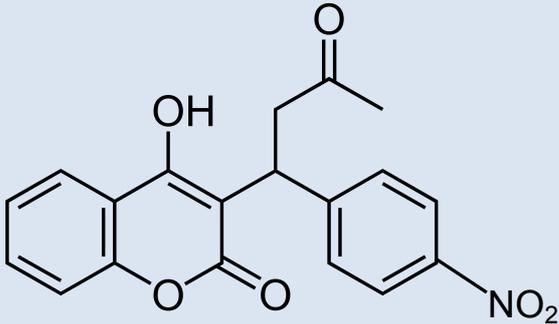
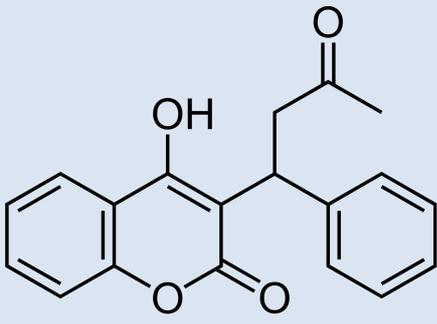
<i>Structure chimique</i>	
Acénocoumarol	Warfarine
 <p>Figure 1 : Structure chimique de l'Acénocoumarol</p>	 <p>Figure 2 : Structure chimique de la Warfarine</p>

Tableau 3 : Dérivés coumariniques : structure chimique

- **Dérivé de l'indanedione**

<i>DCI</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Présentation</i>	<i>Posologie</i>	<i>Modalités d'administration</i>
Fluindione	Préviscan®	Comprimés : 20 mg	Dose initiale : 20 mg Paliers de 5 mg	Voie orale 1 prise par jour

Tableau 4 : Dérivé de l'indanedione : spécialité, présentation, posologie et modalités d'administration

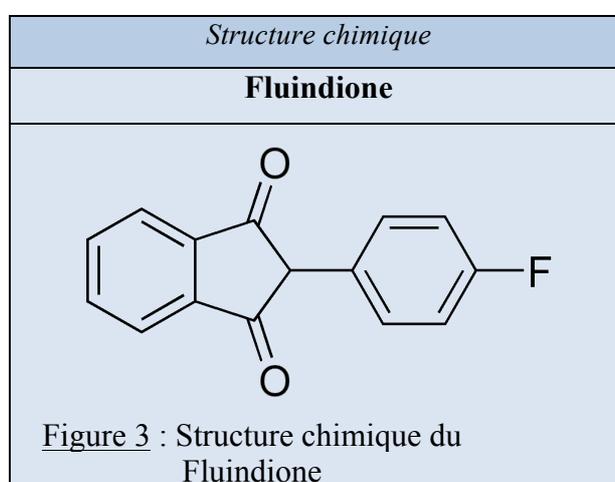


Tableau 5 : Dérivé de l'indanedione : structure chimique

- **Modalités de prise**

Si la spécialité se prend en une prise unique par jour, de préférence le soir afin de pouvoir modifier la posologie dès que possible après les résultats de l'INR.

Quelle que soit la spécialité utilisée, la conduite à tenir en cas d'oubli est la suivante :

- Oubli depuis moins de 8 heures : prendre la dose oubliée
- Oubli depuis plus de 8 heures : sauter la prise, le noter dans le carnet de suivi, prévenir le médecin et prendre la prise suivante à l'heure habituelle

b. Mécanisme d'action

- **La coagulation** (7) (8)

La coagulation est le processus physiologique permettant le passage du sang de l'état liquide à l'état solide en menant à la formation d'un caillot. Cette formation de caillot est la conséquence de la conversion du fibrinogène soluble, normalement présent dans la circulation sanguine, en fibrine insoluble à la suite d'une cascade de réactions enzymatiques, en présence de calcium et de phospholipides, sous l'influence de la thrombine (facteur II activé).

En effet, dès que l'intégrité d'un vaisseau est compromise, la pro-convertine (facteur VII) entre en contact avec le Facteur Tissulaire (FT) ce qui permet son activation et l'entrée dans la voie extrinsèque de la coagulation. Le complexe Facteur Tissulaire/ pro-convertine activée (facteur VIIa) permet l'entrée dans la voie commune de la coagulation qui commence par l'activation du facteur Stuart (facteur X).

En situation physiologique, la voie extrinsèque joue un rôle prépondérant dans la cascade de la coagulation en étant à l'origine de la réaction la plus rapide et la plus performante.

Dans le même temps, à la suite de la lésion de la paroi d'un vaisseau, le contact entre la structure sous-endothéliale et une protéine plasmatique, le facteur de Hageman (facteur XII), entraîne son activation ce qui constitue la mise en route de la voie intrinsèque de la coagulation. Cette phase de contact fait intervenir deux autres protéines : le kininogène de haut poids moléculaire et la prékallitréine.

En présence de facteur Hageman activé, le facteur Rosenthal (facteur XI) s'active et permet l'activation du facteur anti-hémophilique B (facteur IX). Ce dernier, en présence de facteur anti-hémophilique A activé (facteur VIIIa), permet aussi l'entrée dans la voie commune.

Cette voie commune commence avec l'activation du facteur de Stuart (facteur X) ainsi que de la pro-accélétréine (facteur V). Ces 2 facteurs activés permettant la transformation de pro-thrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa), ceci menant à l'activation du fibrinogène (facteur I) soluble en fibrine (facteur Ia) insoluble ce qui constitue la dernière étape à la formation d'un caillot, en présence du facteur stabilisant de la fibrine (facteur XIII) activé.

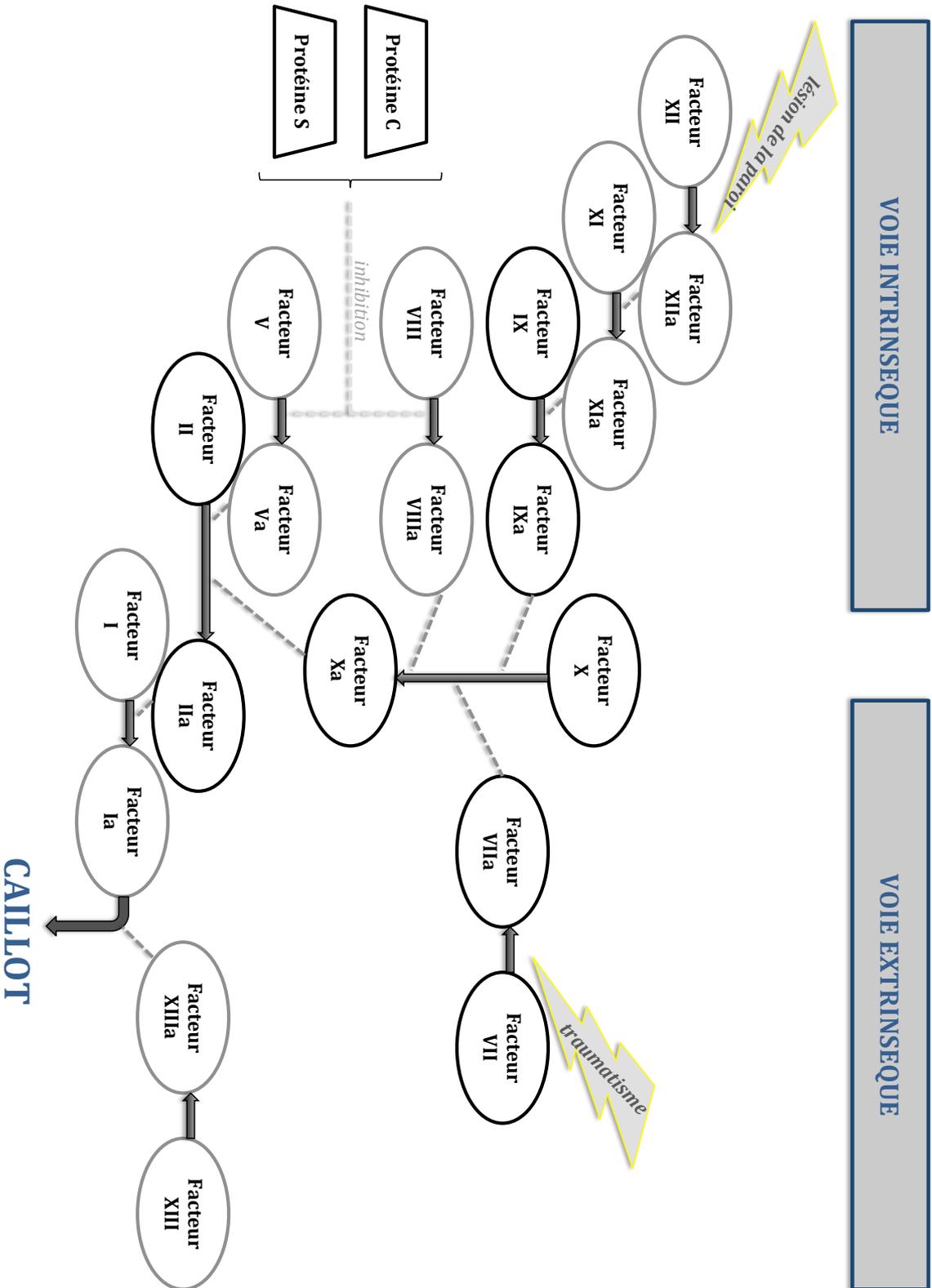


Figure 4 : Cascade de la coagulation

- **Rôle de la vitamine K** (9) (10)

La vitamine K est une vitamine liposoluble qui tient son nom de l'allemand « Koagulation ». Elle est indispensable au bon fonctionnement du corps humain tant par son rôle dans la coagulation sanguine que celui dans le métabolisme physiologique des os. Synthétisée naturellement par la flore intestinale, elle est aussi apportée par l'alimentation.

Elle existe principalement sous 2 formes : la vitamine K1 (phytoménadione, phylloquinone ou phytonadione) et la vitamine K2 (ménaquinones).

<i>Aliments particulièrement riches en</i>	
Vitamine K1	Vitamine K2
Choux	Jaune d'œuf
Epinards	Foie
Salade	Beurre
Huiles végétales	Poisson

Tableau 6 : Principaux aliments sources de vitamine K1 et K2

Il est important de noter qu'une alimentation équilibrée suffit normalement à couvrir les besoins journaliers et qu'une supplémentation éventuelle doit donc être discutée au cas par cas, en fonction des comorbidités du patient.

Concernant son rôle dans la coagulation, la vitamine K, sous forme réduite, est le co-facteur d'une carboxylase permettant la gamma-carboxylation de l'acide glutamique. L'acide gamma-carboxyglutamique alors formé est nécessaire à la synthèse des formes actives de quatre facteurs de la coagulation, la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur anti-hémophilique B (facteur IX) et le facteur de Stuart (facteur X), et de 2 inhibiteurs, les protéines C et S.

En cas de déficit en vitamine K réduite, le foie libère des facteurs de coagulation défectueux, appelés PIVKA⁸, incapables de se lier aux phospholipides et donc d'exercer leur action anticoagulante.

⁸ Protein Induced by Vitamin K Absence

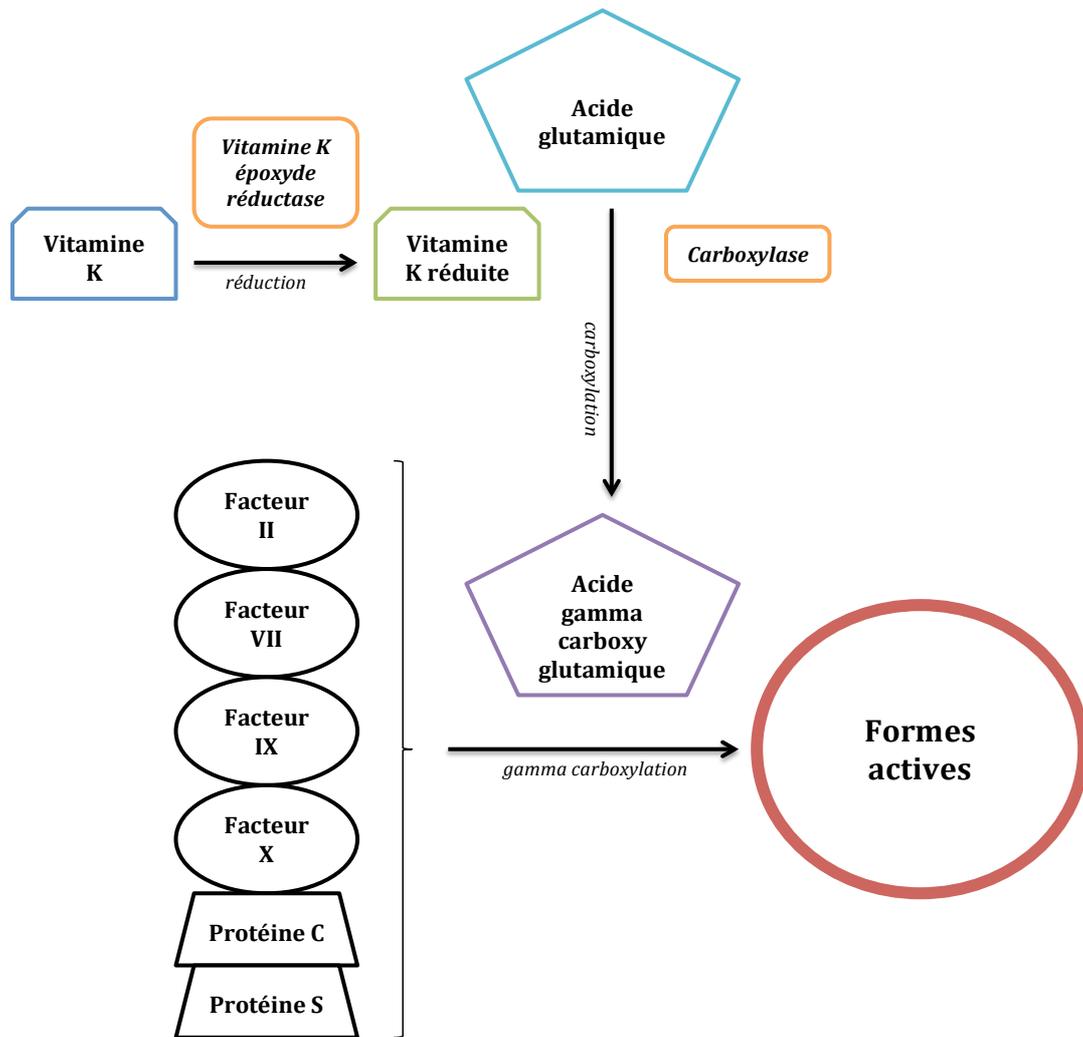


Figure 5 : Rôle de la vitamine K dans l'activation des facteurs et inhibiteurs de la coagulation

- **Action anti-vitamine K** (8)

Les AVK agissent au niveau de l'hépatocyte en inhibant, de manière compétitive, la vitamine K époxyde réductase, enzyme permettant la régénération de la forme réduite de la vitamine K. Or, c'est uniquement cette forme réduite de la vitamine K qui permet l'activation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX et X), ainsi que des inhibiteurs vitamine K dépendants (protéine C et S). Ainsi, le déficit en vitamine K réduite mène à la libération par le foie de protéines inactives appelées PIVKA.

C'est pourquoi les AVK sont des médicaments anticoagulants oraux ayant un effet anticoagulant indirect.

Les AVK n'ayant pas d'action sur les facteurs circulants déjà synthétisés, ils persistent dans le plasma le temps de leur renouvellement physiologique. La demi-vie des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants variant de plusieurs heures à plusieurs jours, l'équilibre d'un traitement par AVK demande plusieurs jours.

<i>Facteurs de la coagulation</i>	<i>Demi- vie (h)</i>
II	50 – 120
VII	4 – 6
IX	24
X	36 – 48

Tableau 7 : Demi-vie plasmatique des différents facteurs de la coagulation vitamine K dépendants

Contrairement à ce que certains pensent, un patient sous AVK ne doit pas bannir tous les aliments riches en vitamine K mais doit plutôt veiller à un apport régulier, sans excès ni carence, par une alimentation variée et équilibrée. Ainsi, l'adaptation du traitement à la quantité d'aliments riches en vitamine K consommée par le patient se fera lors de l'initiation du traitement et son INR ne devrait que très peu varier.

c. Indications (11)

D'après le Vidal, les AVK sont indiqués dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie systémique dans les situations à risque suivantes :

- Cardiopathies emboligènes : fibrillation auriculaire paroxystique, valvulopathies mitrales rhumatismales, prothèses valvulaires
- Infarctus du myocarde compliqué
- Syndrome des anticorps antiphospholipides, en cas de thrombose

Ils sont également indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, ainsi que dans la prévention de leur récurrence, en relais de l'héparine.

Ces médicaments ne doivent jamais être utilisés dans l'urgence, du fait du délai de plusieurs jours avant d'obtenir une anticoagulation stable.

Du fait du risque immuno-allergique rare mais sévère sous Fluindione, depuis décembre 2018, toute initiation de traitement par cette molécule n'est plus autorisée, cette spécialité étant désormais réservée au renouvellement de traitement chez les patients équilibrés.

d. Effets indésirables (5)

- **Affections vasculaires**

Les AVK peuvent être à l'origine d'affections vasculaires, les manifestations hémorragiques représentant la complication la plus fréquente de ce traitement.

Il peut s'agir d'hémorragies graves, comme l'hémorragie ou l'hématome intracérébral, l'hématome du psoas, l'hémorragie intra-abdominale ou l'hémorragie intra-articulaire.

Dans les autres cas, il s'agit d'hémorragies non graves, comme l'hématome simple, l'épistaxis ou la gingivorragie.

- **Affections du système immunitaire**

Manifestations immuno-allergiques des dérivés de l'indanedione (Fluindione) :

Cette complication rare et non dose-dépendante se traduit par des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire associée à différents symptômes tels que :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire
- insuffisance rénale
- augmentation des ALAT⁹, ASAT¹⁰, phosphatases alcalines voire hépatite avérée
- rarement : dyspnée, vascularite, stomatite
- eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse
- fièvre, hyperéosinophilie

Il est nécessaire de procéder alors à l'arrêt du traitement et toute administration ultérieure de dérivé de l'indanedione sera contre-indiquée.

C'est cet effet indésirable, rare mais souvent sévère, qui est à l'origine de la restriction de la prescription du Fluindione à son seul renouvellement depuis décembre 2018.

⁹ ALanine Amino-Transférerase

¹⁰ ASpartate Amino-Transférerase

Manifestations immuno-allergiques des coumariniques (Warfarine, Acénocoumarol) :

Cette complication revêt la forme d'éruptions cutanées allergiques de type urticaire ou prurit réversibles après arrêt immédiat du traitement.

Très rarement, elle se traduit par une vascularite ou une atteinte hépatique.

- **Autres effets indésirables**

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

e. Contre-indications (5)

Tous les AVK sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à ce médicament, aux dérivés coumariniques ou aux dérivés de l'indanedione, ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et femme en âge de procréer sans contraception efficace

Les AVK sont aussi contre-indiqués en association avec les médicaments ou produits de phytothérapie contenant les molécules suivantes :

- Acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et à dose antalgique ou antipyrétique (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal
- Miconazole utilisé par voie générale ou en gel buccal
- AINS¹¹ pyrazolés : phénylbutazone
- Millepertuis

Le Fluindione (Préviscan ®) est contre-indiqué en cas d'allaitement et d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten.

¹¹ Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

f. Grossesse et allaitement

En décembre 2018, l'ANSM a émis de nouvelles recommandations concernant l'usage des AVK pendant la grossesse du fait des nombreux effets indésirables qui lui ont été reportés.

En effet, la prise de ce traitement est désormais contre-indiquée chez les femmes enceintes, sauf chez celles porteuses d'une valve cardiaque mécanique et uniquement au second trimestre et présentant un risque élevé de thrombose, alors qu'elle était seulement déconseillée auparavant. Dans ce cas particulier, la femme enceinte doit être prise en charge dans une équipe multidisciplinaire exercée à l'utilisation de ces molécules. De ce fait, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par AVK.

Concernant l'allaitement, seul le Fluindione est contre-indiqué.

Les dérivés coumariniques pourront être utilisés, éventuellement en association avec de la vitamine K1.

g. Interactions médicamenteuses

De très nombreux médicaments sont à l'origine d'interactions avec les AVK.

De ce fait, lors de l'ajout, la suppression ou la modification de tout traitement, un contrôle régulier de l'INR doit être effectué afin de vérifier que le degré d'anticoagulation corresponde aux objectifs thérapeutiques.

Associations contre-indiquées		
<i>Association</i>		
<i>Risque</i>		
AVK	Acide acétylsalicylique (<i>dose anti-inflammatoire ou antalgique / antipyrétique si antécédent d'UGD¹²</i>)	↗ risque hémorragique
	Phénylbutazone	↗ risque hémorragique du à l'agression de la muqueuse gastroduodénale
	Miconazole	Hémorragies imprévisibles qui peuvent être graves
	Millepertuis	↘ concentrations plasmatiques de l'anticoagulant, risque de ↘ d'efficacité, conséquences thrombotiques

Tableau 8 : Associations contre-indiquées avec les AVK (5)

Associations déconseillées		
<i>Association</i>		
<i>Risque</i>		
AVK	Acide acétylsalicylique (<i>dose antalgique / antipyrétique ou anti-agrégante si antécédent d'UGD</i>)	↗ risque hémorragique
	AINS (sauf pyrazolés)	↗ risque hémorragique du à l'agression de la muqueuse gastroduodénale
	Diflunisal	↗ effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique
Warfarine	5-fluoro-uracile	↗ importante de l'effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique
	Tegafur et Capecitabine	

Tableau 9 : Associations déconseillées avec les AVK (5)

¹² Ulcère Gastro-Duodéal

Associations nécessitant des précautions d'emploi		
	Association	Risque
AVK	Amiodarone	↗ effet de l'anti-coagulant et du risque hémorragique
	Antidépresseurs ISRS¹³ (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline)	
	Benzbromarone	
	Céphalosporines (céphamandole, céfopérazone, céfotétan, ceftriaxone)	
	Cisapride	
	Colchicine	
	Cyclines	
	Econazole	
	Fibrates	
	Fluconazole, itraconazole, voriconazole	
	Fluoroquinolones (ofloxacin, péfloxacin, enoxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacin, norfloxacine)	
	Statines (atorvastatine, fluvastatine, rosuvastatine, simvastatine)	
	Macrolides (azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine, troleandomycine)	
	Orlistat	
	Paracétamol (≥ 4g par jour pendant 4 jours)	
	Pentoxifylline	
	Proguanil	
	Propafénone	
	Sulfaméthoxazole, sulfafurazole, sulfaméthizol	
	Tamoxifène	
Tibolone		
Tramadol		
Viloxazine		
Vitamine E (≥ 500 mg par jour)		

¹³ Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

AVK	Allopurinol	↗ effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par ↘ de son métabolisme hépatique
	Cimétidine	
	Nitro-5-imidazolés (métronidazole, ornidazole, secnidazole, tinidazole)	
	HBPM¹⁴ et apparentés & HNF¹⁵ (doses curatives ^{et/ou} chez le sujet âgé)	↗ risque hémorragique
	Hormones thyroïdiennes : levothyroxine, liothyronine sodique, thyroxines, tiratricol	↗ effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par ↗ du métabolisme des facteurs du complexe prothrombique
	Danazol	↗ risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques
	Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)	Impact sur métabolisme de l'anticoagulant et celui des facteurs de la coagulation, risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité capillaire)
	Androgènes	Variation effet anticoagulant par modification de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation avec tendance à ↗ effet de l'anticoagulant
	Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)	↘ effet de l'anticoagulant par ↗ de son métabolisme hépatique
	Aprepitant	
	Azathioprine	
	Bosentan	
	Griseofulvine	
Mercaptopurine		
Névirapine, Efavirenz		
Rifampicine		

¹⁴ Héparines de Bas Poids Moléculaire

¹⁵ Héparines Non Fractionnées

	Colestyramine	↘ effet de l'anticoagulant par ↘ de son absorption intestinale
	Sucralfate	↘ effet de l'anticoagulant par ↘ de son absorption digestive
	Ritonavir	Variation de l'effet de l'anticoagulant, le plus souvent ↘
Warfarine	Disulfirame	↗ effet de l'anticoagulant et du risque hémorragique par ↘ du métabolisme hépatique
Warfarine, Acénocoumarol	Amino glutéthimide	↘ effet de l'anticoagulant par ↗ de son métabolisme hépatique

Tableau 10 : Association nécessitant des précautions d'emploi avec les AVK (5)

Associations à prendre en compte		
	Association	Risque
AVK	Alcool	Variations de l'effet anticoagulant : ↗ en cas d'intoxication aigue, ↘ en cas d'alcoolisme chronique par métabolisme ↗
	Antiagrégants plaquettaires	↗ risque hémorragique
	Acide acétylsalicylique (doses antiagrégantes en l'absence d'UGD)	
	Thrombolytiques	

Tableau 11 : Associations à prendre en compte avec les AVK (5)

Les AVK présentent donc de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires qui sont principalement d'ordre pharmacocinétique.

En effet, les AVK sont fortement liés à l'albumine (97%) et seule la fraction libre est active et métabolisée. De ce fait, toutes les molécules fortement liées aux protéines plasmatiques sont à l'origine d'une modification, par compétition, de l'effet de l'AVK.

De plus, son métabolisme est hépatique et peut être accéléré par induction enzymatique.

Ainsi, les molécules agissant sur le foie, ainsi que les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques auront un impact sur le niveau d'intensité de l'effet de l'AVK.

Les autres interactions possibles, notamment avec les antibiotiques, sont dues au fait que la flore intestinale synthétise de la vitamine K. En effet, la flore intestinale étant détruite par ces antibiotiques, la synthèse endogène de vitamine K est fortement diminuée, ce qui peut être à l'origine d'un déséquilibre de l'INR et donc d'une exposition du patient à un risque hémorragique accru.

Toutes ces interactions, lorsqu'elles ne sont pas contre-indiquées, conduisent à une surveillance accrue de l'INR du patient avec éventuelle adaptation posologique. Le patient devra, avant l'instauration de tout nouveau médicament, consulter son médecin qui lui indiquera la démarche à suivre pour minimiser le risque de déséquilibrer son traitement anticoagulant.

Ceci est un point important que l'on doit aborder avec le patient lors de l'instauration du traitement, mais il faut aussi le lui rappeler régulièrement afin de prévenir ces interactions pouvant potentiellement mener à un accident à l'origine d'une hospitalisation voire d'un décès.

3) Prise en charge

a. Instauration du traitement par AVK (12)

Lorsqu'un patient présente un risque thromboembolique élevé, notamment du fait de ses antécédents, il est recommandé d'instaurer un traitement anticoagulant au long cours. Ainsi, selon la physiopathologie du patient, le médecin aura le choix en première intention de prescrire soit un AVK (sauf le Fluindione dont l'instauration est restreinte depuis 2018), soit un AOD¹⁶.

Dans tous les cas, l'instauration de traitement devra être accompagnée d'une évaluation soigneuse de son risque hémorragique et de son risque thromboembolique afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de cette instauration.

Pour cela, il pourra s'appuyer sur des scores, comme le score HAS-BLED pour le risque hémorragique et le CHA₂DS₂VASC pour celui thromboembolique.

<i>Lettre</i>	<i>Caractéristiques cliniques</i>	<i>Score</i>
H	Hypertension artérielle	1
A	Fonction rénale ou hépatique Altérée	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC (<i>Stroke</i>)	1
B	Antécédent d'hémorragie ou prédisposition (<i>Bleeding history</i>)	1
L	INR non contrôlé (<i>Labile INR</i>)	1
E	Age > 65 ans (<i>Elderly</i>)	1
D	Consommation concomitante de médicament de d'alcool (<i>Drugs</i>)	1 ou 2
<i>Interprétation : Score ≥ 3 = risque élevé de saignement</i>		

Tableau 12 : Score de prédiction du risque hémorragique HAS-BLED

¹⁶ Anticoagulant Oral Direct

Lettre	Caractéristiques cliniques	Score
C	Insuffisance Cardiaque congestive ou dysfonction du ventricule gauche	1
H	Hypertension artérielle contrôlée ou non	1
A₂	65 ans ≤ Age ≤ 74 ans	1
	Age ≥ 75 ans	2
D	Diabète	1
S₂	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou événement thrombo-embolique (<i>Stroke</i>)	2
Va	Pathologies Vasculaires telles qu'antécédent d'infarctus, artériopathie périphérique ou plaque aortique	1
Sc	Sexe féminin	1
<i>Interprétation</i> : Score ≥ 2 = risque de thrombose (indication d'AVK)		

Tableau 13 : Score de prédiction du risque thrombo-embolique
CHA₂DS₂VaSc

Dans le cas où le médecin décide de prescrire un AVK, il sera aussi important d'évaluer les fonctions cognitives du patient ainsi que son contexte psycho-social en raison des contraintes liées à la surveillance permanente inhérente à ce traitement.

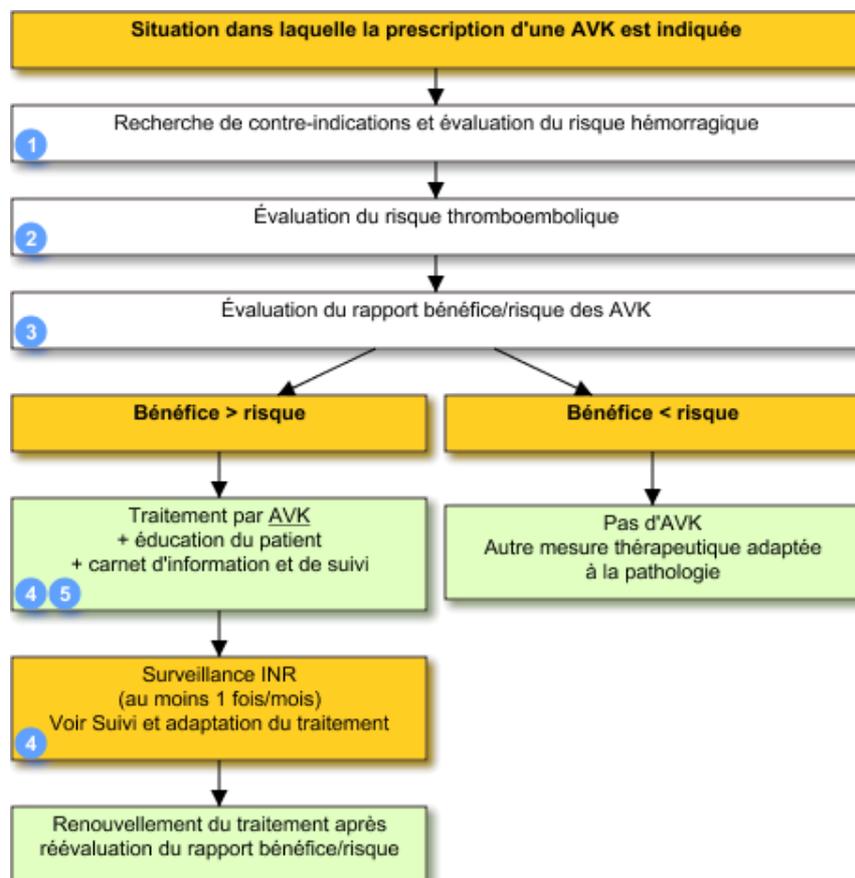


Figure 6 : Arbre décisionnel de la prise en charge par AVK (12)

Le niveau d'anticoagulation sous AVK est variable selon les patients mais aussi selon de nombreux facteurs comme la prise d'autres médicaments ou les maladies intercurrentes.

Il est donc nécessaire de mesurer régulièrement le niveau d'anticoagulation à l'instauration du traitement afin de déterminer la dose efficace propre au patient.

Ainsi, tout patient sous AVK doit rigoureusement contrôler l'efficacité de son traitement à l'aide du calcul de l'INR qui se fait à partir d'un échantillon sanguin. Des contrôles fréquents de l'INR seront effectués jusqu'à ce qu'il se stabilise et atteigne la valeur souhaitée.

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

TQ_{patient} : temps de Quick mesuré chez le patient

TQ_{témoin} : temps de Quick mesuré chez le témoin

ISI : index de sensibilité internationale

défini par le fabricant de thromboplastine

(réactif nécessaire à la mesure du temps de Quick)

Ce ratio reflète l'effet de l'anticoagulant par un test chronométrique donc fonctionnel en palliant aux variations inter-laboratoires et permet ainsi une meilleure surveillance du traitement que le temps de Quick (TQ). En effet, l'INR est un mode d'expression du temps de Quick qui tient compte de la sensibilité du réactif utilisé pour réaliser le test, la thromboplastine.

Le temps de Quick, et donc le calcul de l'INR, permet d'explorer tous les facteurs déprimés par les AVK sauf le IX, soit le II, le VII et le X.

Cette mesure se fait en général au laboratoire mais il existe des dispositifs d'auto-mesure de l'INR qui peuvent être facilement utilisés par les patients après une formation préalable.

L'INR cible est déterminé par le médecin notamment selon l'indication de l'anticoagulant.

<i>Patient</i>	Sans anticoagulant	Fibrillation auriculaire	Prothèses valvulaires	Valvulopathies mitrales
<i>INR cible</i>	1	2 - 3	2 - 3 ou* 3 - 4,5	3 - 4,5

** selon type et position de la prothèse*

Tableau 14 : Recommandations d'INR cibles selon l'indication de l'anticoagulant (13)

Le risque d'accident hémorragique étant accru au début du traitement, la surveillance clinique et biologique du patient doit être particulièrement rigoureuse durant les premiers mois.

Il faut savoir que les AVK sont généralement prescrits en relai d'un anticoagulant injectable. En effet, l'anticoagulation initiale a souvent lieu à l'hôpital dans un contexte d'urgence, c'est pourquoi on préférera les anticoagulants injectables, comme l'héparine, qui ont un effet immédiat et qui sont beaucoup plus maniables dans ce contexte. Lors du passage aux anticoagulants oraux, leur effet étant progressif, les injections seront poursuivies pendant quelques jours et ne seront suspendues que lorsque le traitement oral sera équilibré, c'est-à-dire que l'INR sera dans la zone thérapeutique recherchée lors de 2 mesures consécutives.

En règle générale, cette étape d'instauration du traitement dure entre 7 et 10 jours avec un contrôle de l'INR tous les 2 jours. L'équilibre est atteint lorsque le patient présente 2 INR séparés de 24 heures dans la zone cible.

b. Surveillance du traitement par AVK

Après l'instauration de l'AVK, la surveillance du niveau de coagulation par mesure de l'INR sera en général hebdomadaire pendant le premier mois puis mensuelle. Par contre, sa fréquence devra s'intensifier au cours des situations où le risque de déstabilisation sera accru comme l'apparition d'une infection, même bénigne, ou l'ajout d'un nouveau traitement.

Ce contrôle régulier est d'autant plus important que les AVK font partie des médicaments à marge thérapeutique étroite c'est-à-dire que la différence entre la dose efficace et la dose toxique est faible. La surveillance est donc essentielle afin d'éviter tout sous-dosage, pouvant conduire à des complications thrombotiques, mais surtout tout surdosage, exposant à un risque hémorragique potentiellement mortel.

c. AVK et intervention chirurgicale

En cas de chirurgie ou d'actes médicaux invasifs, la conduite à tenir doit être discutée par les professionnels de santé pour être adaptée au patient, à son risque hémorragique mais surtout au type de chirurgie planifié.

En effet, si l'acte chirurgical est généralement à l'origine de saignements peu fréquents ou de faible intensité chez un patient ne présentant pas de comorbidités augmentant son risque hémorragique, le traitement par AVK peut être poursuivi avec maintien de l'INR dans la zone habituelle.

Sinon, l'interruption de l'AVK peut être nécessaire pour la réalisation d'un acte chirurgical programmé, il sera donc temporairement remplacé par de l'héparine.

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent à risque hémorragique, la mesure de l'INR doit être réalisée à l'admission du patient puis régulièrement avant et après l'acte. Un concentré de complexe pro-thrombinique (PPSB ou CCP) sera administré, ainsi que de la vitamine K, pour antagoniser l'anticoagulation en cours.

Chez un patient traité par anticoagulant, les injections intramusculaires sont contre-indiquées car elles peuvent être à l'origine d'hématomes. Il faudra donc préférer, tant que possible, les injections intraveineuses. Pourquoi tu parles de cette notion ici ??

4) Education thérapeutique du patient

Lorsque l'instauration d'un traitement par AVK est décidée, le patient doit être informé et éduqué dans le but de suivre au mieux son traitement.

Pour aider les professionnels de santé dans leur mission et optimiser l'accompagnement du patient, de nombreux documents sont disponibles, notamment le « Carnet d'information et de suivi du traitement AVK » sur le site du Cespharm¹⁷ (annexe 1) qu'il est intéressant de remettre au patient lors de l'instauration du traitement.

Ce carnet complet contient une première partie permettant au patient de comprendre son traitement ainsi que des conseils utiles à sa gestion quotidienne.

La deuxième partie comprend un tableau où le patient pourra consigner ses résultats d'INR ainsi que ses remarques éventuelles afin que le médecin puisse s'assurer la stabilité du traitement pour un suivi optimal.

Le traitement par AVK étant un traitement au long cours, l'éducation du patient doit se poursuivre régulièrement tout au long de sa vie notamment par les pharmaciens lors d'un renouvellement prématuré ou retardé de l'ordonnance, lors d'une demande d'automédication ou encore lors de l'évocation spontanée de nouveaux symptômes.

Il est important de sensibiliser le patient au fait que certains symptômes bénins, comme une fatigue, une pâleur, un essoufflement inhabituel, un malaise ou un mal de tête qui ne passe pas, peuvent être le reflet d'un déséquilibre de leur niveau d'anticoagulation et doivent le pousser à consulter son médecin.

Une vision globale de la gestion du traitement peut être obtenue en se référant avec le patient aux sept règles d'or à respecter dans le cadre d'un traitement par AVK. C'est en discutant avec lui autour de ces sept points que l'on pourra effectuer une première prise en charge et parfois identifier et corriger le comportement inapproprié à l'origine des problèmes du patient.

¹⁷ Comité d'Education Sanitaire et sociale de la PHARMacie française

LES 7 RÈGLES D'OR À RESPECTER DANS LE CADRE DE VOTRE TRAITEMENT PAR AVK

1. **Respectez la dose de médicament AVK qui vous a été prescrite, et les heures de prise.**
2. **N'oubliez pas de faire pratiquer les contrôles d'INR**, qui vous ont été prescrits par votre médecin, à la date indiquée.
3. **Signalez que vous prenez un traitement par AVK à tout professionnel de santé que vous consultez** (médecin, pharmacien, biologiste, infirmière, dentiste, kinésithérapeute, pédicure...).
4. **Si vous présentez un saignement, contactez rapidement votre médecin ou allez aux urgences les plus proches.**
5. **Remplissez votre carnet de traitement à chaque INR** (résultat de l'INR, dose journalière effectivement prise depuis le précédent INR), notez tout incident et pensez à l'apporter à chaque consultation.
6. **Ayez une alimentation équilibrée et ne consommez de l'alcool que modérément.** Certains aliments contiennent de la vitamine K en grande quantité et peuvent modifier votre INR (brocolis, asperges, épinards, choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles). Ces aliments ne sont pas interdits, à condition de les répartir dans votre alimentation de manière régulière et sans excès.
7. **Prenez l'avis de votre médecin AVANT toute prise de nouveau médicament, injection, extraction dentaire, soins de pédicure, petite chirurgie, projet de voyage.**

Figure 7 : Les 7 règles d'or à respecter dans le cadre de votre traitement par AVK (14)

L'éducation du patient passe avant tout par une coordination pluri-professionnelle, tous les professionnels de santé entourant le patient ayant un rôle à jouer dans son accompagnement. C'est uniquement en mettant à profit les compétences de chacun que le patient pourra bénéficier d'une prise en charge optimale.

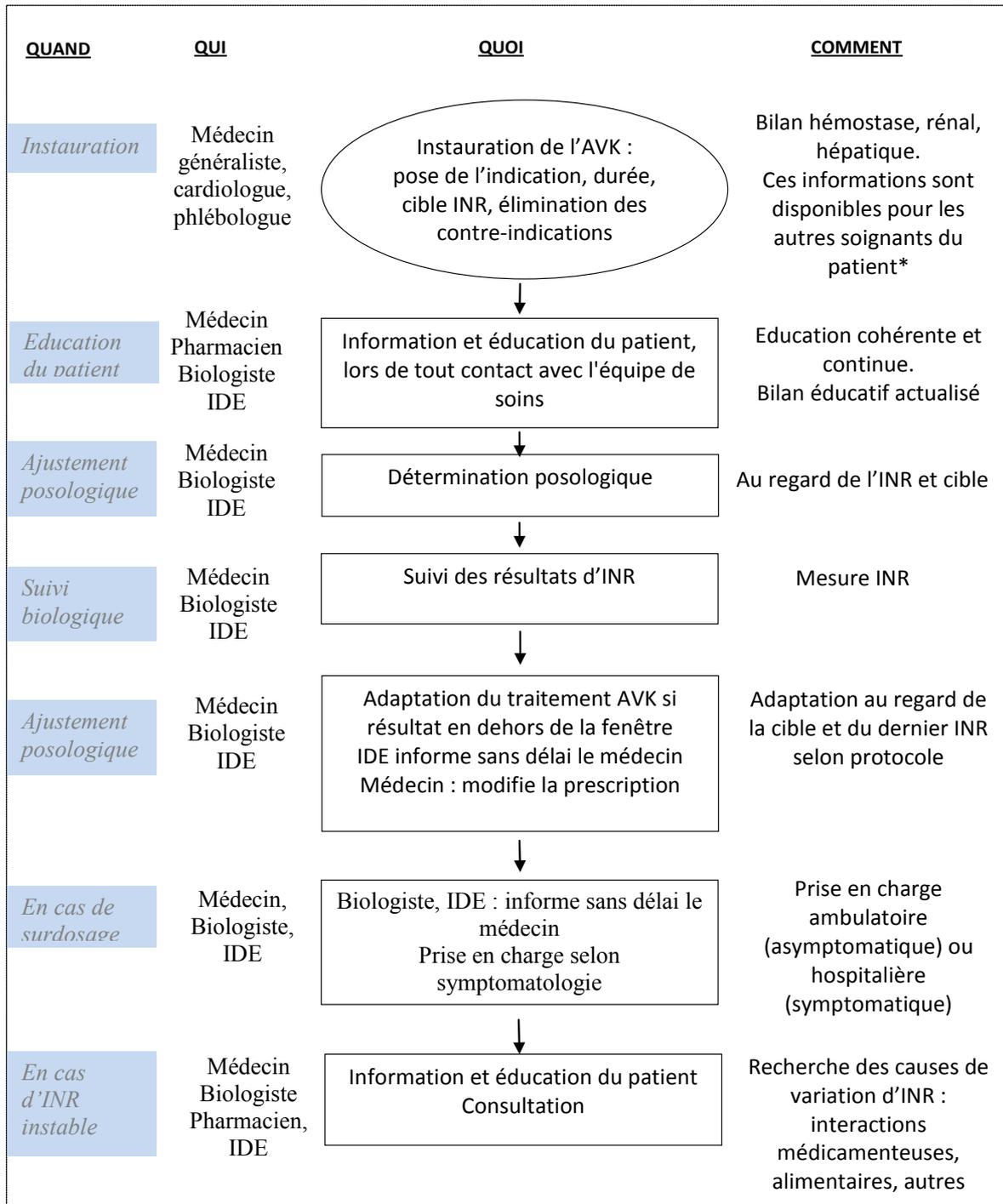


Figure 8 : Interventions des professionnels de santé et coordination de la prise en charge des patients sous AVK (15)

Pour renforcer l'éducation thérapeutique des patients sous AVK le gouvernement a mis en place plusieurs dispositifs, notamment dans les pharmacies d'officine.

Depuis la loi HPST¹⁸ de 2009 (16), les pharmaciens peuvent participer à des programmes pluri-professionnels d'éducation thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques. Ainsi, ils peuvent inclure les patients sous AVK dans de tels programmes pour optimiser leur suivi.

Depuis la signature du premier avenant de la convention pharmaceutique en 2013 (17), les pharmaciens d'officine peuvent réaliser des entretiens pharmaceutiques avec des patients sous AVK afin de les informer et de les aider dans la gestion de leur traitement. Ces entretiens doivent répondre aux exigences de l'avenant n°1 de la convention et sont rémunérés par l'assurance maladie. Les premiers résultats sont positifs, tant en terme de satisfaction du patient et du personnel soignant, que sur le plan médical (18).

Depuis la signature du douzième avenant de la convention pharmaceutique en 2018 (19), les officinaux peuvent réaliser des bilans partagés de médication chez les patients répondants aux exigences de l'avenant n°12 (âge, nombre de médicaments prescrits). Ces bilans pourront donc régulièrement concerner les patients sous AVK et les aider à prévenir la iatrogénie.

¹⁸ Hôpital Patient Santé Territoire

II. Iatrogénie

1) Définition

Selon le Petit Larousse, iatrogène « se dit d'un trouble ou d'une maladie provoqué par un acte médical ou par les médicaments, même en l'absence d'erreur du médecin ». (20)

Ainsi, la iatrogénie désigne l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'action pharmacologique des médicaments ou à un acte médical.

Elle peut être inévitable lorsqu'elle résulte de l'utilisation du médicament dans des conditions conformes à son autorisation de mise sur le marché (AMM), mais est le plus souvent évitable car résulte d'une utilisation non conforme aux recommandations.

2) Historique

Depuis la conférence nationale de santé de juin 1998, la réduction des accidents iatrogènes évitables, médicamenteux ou non, est considérée comme un objectif prioritaire. L'AFSSAPS¹⁹ s'était alors engagée dans un programme d'évaluation, de prévention et de gestion des risques iatrogènes médicamenteux évitables.

De nombreuses études ont été menées et il en est notamment ressorti que la classe des anti-vitamine K était au premier rang des accidents iatrogènes et qu'un tiers des effets indésirables graves liés aux médicaments impliquait un anticoagulant, la plupart du temps un AVK.

Parmi ces effets indésirables graves liés aux médicaments, environ la moitié est due à un problème de pratique tandis que l'autre moitié est liée aux effets indésirables dans des conditions normales d'utilisation.

La prévention de la iatrogénie est donc un véritable enjeu de santé publique car elle permettrait de diminuer de moitié le nombre d'effets indésirables graves liés aux médicaments et donc la morbi-mortalité associée à ces traitements.

¹⁹ Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : ancienne appellation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Au delà des contre-indications et des associations officiellement déconseillées, de nombreuses associations nécessitent des précautions d'emploi. C'est pourquoi, un patient sous AVK ne doit jamais s'auto-médiquer ou prendre des compléments alimentaires ou médicaments à base de plantes sans en parler au préalable avec son médecin.

La prévention de la iatrogénie chez les patients sous AVK doit passer par l'éducation de ces patients mais aussi par la vigilance de tous les professionnels de santé qui l'entourent.

En outre, la variabilité interindividuelle de la réponse aux AVK est aussi liée à leur pharmacodynamie avec une variabilité d'origine génétique, une variation de synthèse des facteurs de la coagulation et une variation d'absorption de la vitamine K pouvant être due à une variation d'apport mais aussi influencée par une diète, un trouble du transit intestinal, un ictère par rétention, un trouble de l'absorption de la vitamine K, ou encore un traitement antibiotique oral. Toutes ces situations peuvent donc mener à l'apparition d'un surdosage ou d'un sous-dosage chez les patients traités menant parfois à une hospitalisation iatrogène.

La multiplicité des interactions et situations représentant un risque pour les patients traités par AVK explique en grande partie le nombre important d'évènements iatrogènes défavorables chez cette population ce qui doit mener à une mobilisation et une vigilance accrue des professionnels de santé pour sensibiliser les patients et prévenir cette iatrogénie.

S'ajoute à cela le fait que l'exposition aux AVK augmente avec l'âge à cause de l'augmentation du risque thromboembolique chez la population gériatrique. En 2013, on estimait en effet que 13,7% des sujets âgés de plus de 65 ans avait été exposé au moins une fois à un anticoagulant (23).

Or, la population âgée est la population la plus vulnérable à la iatrogénie médicamenteuse du fait de sa consommation élevée de médicaments en rapport avec son nombre élevé de pathologies et de comorbidités.

La prévention de la iatrogénie chez les patients sous AVK est donc d'autant plus importante qu'elle concerne une population particulièrement vulnérable et donc que les conséquences sont potentiellement plus importantes.

III. Prise en charge du saignement

Chez un patient sous AVK, un saignement peut se traduire par une hémorragie visible mais doit aussi être recherché en cas de traumatisme, même d'apparence bénin.

En cas d'hémorragie chez un patient traité par anticoagulant, la première chose à faire est de rechercher la présence de critères de gravité. Ces critères sont définis par la HAS²⁰ (24) comme étant les suivants :

- abondance du saignement, apprécié notamment sur le retentissement hémodynamique
- localisation pouvant engager un pronostic vital ou fonctionnel
- absence de contrôle par des moyens usuels
- nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier

Si l'hémorragie ne présente aucun de ces critères, elle est qualifiée de non grave.

En cas de traumatisme, la localisation permettra de définir la conduite à tenir.

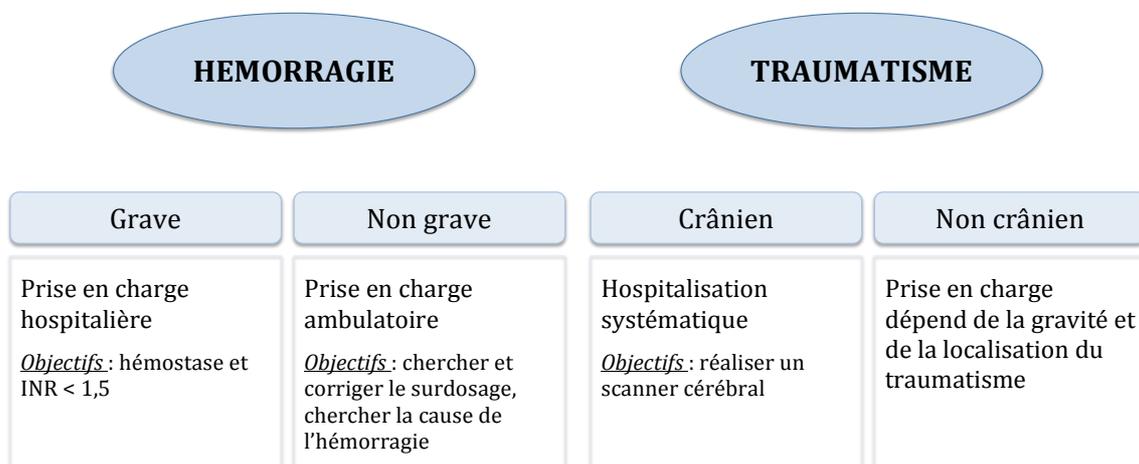


Figure 9 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie ou de traumatisme chez un patient sous AVK (24)

Dans tous les cas, il faudra rechercher la présence d'un surdosage par mesure de l'INR en urgence.

²⁰ Haute Autorité de Santé

La prise en charge du surdosage devra tenir compte de la spécialité prescrite, notamment de sa demi-vie, de l'indication du traitement mais aussi des caractéristiques propres au malade, en particulier de ses comorbidités.

Il est important que les mesures correctrices soient toujours progressives afin de ne pas exposer le patient à un risque de thrombose.

En l'absence de surdosage, il existe très peu de recommandations officielles concernant la conduite à tenir. En pratique, la cause du saignement est recherchée et traitée, puis son évolution est étroitement surveillée dans le but de rétablir rapidement une hémostasie normale en cas d'aggravation du saignement.

Par la suite, une éventuelle adaptation thérapeutique transitoire ou définitive sera discutée.

La reprise de l'AVK se fera dans un délai tenant compte du risque de récurrence hémorragique et de l'indication initiale de ce traitement.

1) Prise en charge d'une hémorragie grave (25)

La prise en charge d'un patient sous AVK présentant une hémorragie grave est une situation d'urgence nécessitant une hospitalisation rapide afin de diminuer les risques de séquelles.

Tout d'abord, la prise en charge du saignement doit rapidement être discutée par les soignants, si nécessaire par des moyens chirurgicaux, endoscopiques ou endovasculaires appropriés selon le type d'hémorragie.

Dans le même temps, une mesure de l'INR en urgence est recommandée même si la mise en route du traitement ne doit pas attendre le résultat, s'il ne peut être obtenu rapidement.

Ainsi, le premier objectif sera la restauration dans les plus brefs délais d'une hémostasie normale avec un objectif d'INR inférieur à 1,5.

Chez tous les patients, indépendamment de leur INR de départ, la prise d'AVK est stoppée et il faut administrer en urgence un CCP²¹ ainsi que 10 mg de vitamine K, par voie orale ou intraveineuse lente, afin d'antagoniser l'effet anticoagulant du traitement.

²¹ Concentré de Complexe Prothrombinique, aussi appelé PPSB (Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur anti-hémophilique B)

Afin de déterminer la dose optimale de CCP à administrer au patient, il est recommandé de se référer aux RCP²².

Une mesure d'INR sera ensuite réalisée dans les 30 minutes suivant l'administration et, si ce dernier reste supérieur à 1,5, une nouvelle dose de CCP, adaptée à cette valeur, sera administrée.

Un nouveau contrôle de l'INR sera réalisé 6 à 8 heures plus tard, puis quotidiennement pendant les jours suivants.

En plus du CCP, l'administration de vitamine K peut être renouvelée toutes les 12 heures.

Dans le cas où de fortes doses de vitamine K ont été administrées au patient dans le but de prendre en charge son hémorragie, il faudra attendre un certain délai avant le retour de l'efficacité du traitement par AVK. Alors, ce traitement sera remplacé de manière transitoire par de l'héparine afin de limiter le risque thrombotique du patient.

Ainsi, si l'hémorragie correspond aux critères de gravités définis par la HAS, la conduite à tenir sera la suivante :

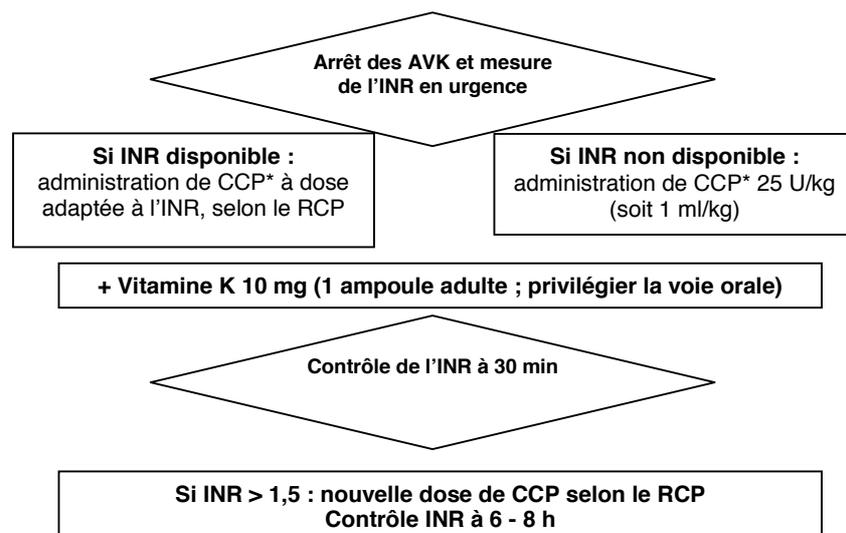


Figure 10 : Prise en charge hospitalière d'une hémorragie grave (24)

Il faut noter que des alternatives au CCP existent pour antagoniser l'anticoagulation due aux AVK comme l'administration de plasma frais congelé ou de facteur VII activé (Novoseven®) mais les différentes études menées ont prouvé que l'efficacité et la sécurité d'emploi du CCP étaient supérieures. Ceci explique que l'administration de CCP soit la recommandation officielle.

²² Résumé des Caractéristiques du Produit

2) Prise en charge d'une hémorragie non grave

L'apparition d'une hémorragie non grave chez un patient traité par AVK est une situation fréquente qui nécessite en général une prise en charge en ambulatoire par le médecin traitant, si le contexte le permet.

Par contre, si l'environnement médico-social du patient ainsi que le type d'hémorragie ne permet pas une prise en charge ambulatoire optimale, il fera l'objet d'une hospitalisation.

Dans tous les cas, il faut garder à l'esprit que tout saignement, même mineur, survenant chez un patient sous anticoagulant peut rapidement aboutir à une situation dramatique s'il n'est pas correctement pris en charge.

D'après les recommandations officielles, la conduite à tenir est la même qu'en cas de surdosage asymptomatique, soit :

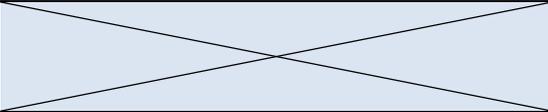
	<i>INR cible à 2,5</i>	<i>INR cible ≥ 3</i>
INR < 4	Pas de saut de prise Pas de vitamine K	
$4 \leq \text{INR} < 6$	Saut d'une prise Pas de vitamine K	Pas de saut de prise Pas de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Arrêt du traitement 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale	Saut d'une prise \pm 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale après avis spécialisé
INR ≥ 10	Arrêt du traitement 5 mg de vitamine K par voie orale	Avis spécialisé sans délai ou hospitalisation recommandée

Tableau 16 : Conduite à tenir en cas d'hémorragie non grave en fonction de l'INR du patient traité par AVK (26)

Il n'y a pas d'administration de CCP en cas d'hémorragie non grave car le but est de ramener l'INR dans la zone thérapeutique sans induire de résistance secondaire aux AVK. (27)

Après la prise en charge du surdosage, sa cause devra être recherchée et une éventuelle adaptation de posologie sera discutée par le personnel médical.

Une nouvelle mesure de l'INR devra être effectuée le lendemain afin de reconduire les mesures prises dans le cas où les valeurs resteraient en dehors de la fenêtre thérapeutique.

Les jours suivants, la surveillance de l'INR sera accrue et se fera à la même fréquence que lors de l'instauration du traitement.

3) Prise en charge d'un traumatisme crânien

La présence d'un traumatisme crânien chez un patient sous AVK est une situation à haut risque qui conduit à son hospitalisation et sa surveillance pour une durée minimale de 24 heures.

Un scanner cérébral sera réalisé en urgence en cas de symptômes neurologiques, en particulier de troubles de la conscience, pour détecter une éventuelle hémorragie intracrânienne.

Si le patient ne présente pas de symptômes, son scanner pourra être différé de 4 à 6 heures mais devra dans tous les cas être réalisé pour détecter une éventuelle lésion hémorragique qui pourrait s'aggraver et devenir symptomatique.

En cas d'hémorragie cérébrale, même minime, la conduite à tenir est la même qu'en cas d'hémorragie grave c'est-à-dire l'antagonisation rapide et totale de l'anticoagulation en cours. Il est donc recommandé d'administrer au patient du CCP et de la vitamine K.

4) Prise en charge d'un traumatisme non crânien

En cas de traumatisme autre que crânien, les modalités de prise en charge dépendent de la gravité et de la localisation du traumatisme.

Dans tous les cas, la réversion de l'anticoagulation, même si elle est rare, devra être discutée au cas par cas.

L'importance de la prise en charge des traumatismes, mêmes mineurs, vient du fait que la population concernée est souvent vulnérable, polypathologique et âgée ce qui complique la cicatrisation.

IV. Travail personnel : Etude de la morbi-mortalité sous AVK

Objectif de l'étude : Evaluer le devenir des patients admis dans le service des urgences du CHU de la Timone pour surdosage aux AVK.

1) Introduction

Les AVK sont des médicaments à l'origine d'une forte iatrogénie avec une prévalence élevée d'évènements hémorragiques.

C'est pourquoi nous avons décidé d'évaluer le pourcentage de patients avec un surdosage aux AVK sur la période du 01/06/2018 au 31/05/2019 et de suivre leur devenir.

2) Matériel et méthodes

a. Patients

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective de 12 mois qui concerne les sujets de plus de 18 ans admis au service des urgences du CHU de la Timone avec un INR supérieur à 6.

Les données biologiques et cliniques ont été recensées à partir des dossiers patients informatisés (Logiciel Axigate).

b. Biologie

Les essais de coagulation ont été réalisés sur plasma citraté sur automates STAR Max ® avec pour réactif la Néoplastine CI Plus Stago®.

c. Statistiques

Les données ont été recensées sur logiciel Axigate et analysées sur logiciel Excel.

3) Résultats

a. Données démographiques et cliniques

Le tableau 17 présente les données démographiques et cliniques des 78 patients inclus dans l'étude.

Les patients inclus ont été classés en deux catégories en fonction de leur INR lors de l'admission au service des urgences du CHU Timone.

65% présentent un surdosage sévère, avec un INR supérieur à 10 et 35% présentent un surdosage modéré, avec un INR compris entre 6 et 10.

La majorité des patients de notre étude ont plus de 80 ans et sont des femmes.

La principale indication du traitement par AVK chez les patients étudiés est la fibrillation atriale et le principal facteur de risque associé est l'hypertension artérielle.

Concernant la comédication, dans plus de 70% des cas, les patients prennent un traitement antihypertenseur.

	Effectif global n = 78	6 ≤ INR < 10 n = 51 (65,3%)		INR ≥ 10 n = 27 (34,6%)	
Age	Age (années) Moyenne ± SD	84,31 ± 11,43		84,30 ± 9,86	
	70 ≤ âge < 80	9	17,65%	4	14,81%
	≥ 80 ans	38	74,51%	20	74,08%
Sexe	Sexe Masculin	22	43,14%	8	29,63%
	Sexe Féminin	29	56,86%	19	70,37%
IMC	IMC ²³ Moyen (39 données manquantes)	24,8		23,2	
	< 20	1/28	3,57%	3/11	27,27%
	20 ≤ IMC < 25	14/28	50%	5/11	45,45%
	IMC ≥ 25	13/28	46,43%	3/11	27,27%

²³ Indice de Masse Corporelle

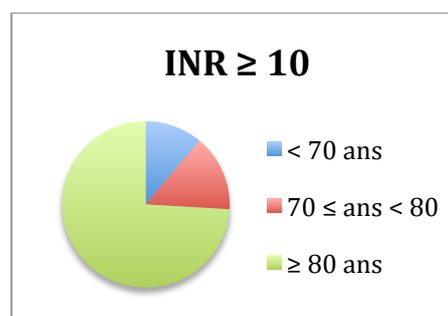
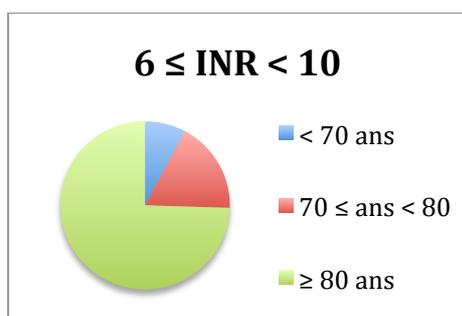
Indication de l'AVK	Fibrillation atriale (n, %)	38	74,51%	18	66,67%
	Maladie thromboembolique veineuse (n, %)	13	25,49%	3	11,11%
	Coronaropathie ou infarctus du myocarde (n, %)	18	35,29%	9	33,33%
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (n, %)	9	17,65%	3	11,11%
Comorbidités	Hypertension artérielle (n, %)	26	50,98%	12	44,44%
	Diabète (n, %)	10	19,61%	9	33,33%
	Tabac (n, %)	8	15,69%	5	18,52%
	Dyslipidémie (n, %)	6	11,76%	5	18,52%
Traitement à l'admission	Anti-hypertenseur	39/49	79,59%	20/26	76,92%
	Anti-plaquettaire	9/49	18,37%	2/26	7,69%
	Antibiotique	8/49	16,33%	5/26	19,23%
	Anti-inflammatoire	5/49	10,20%	2/26	7,69%
	Statine	9/49	18,37%	4/26	15,38%

Tableau 17 : Données démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

- Age

L'âge des patients dans les deux catégories est élevé avec une large majorité de patients ayant plus de 80 ans, une moyenne d'âge supérieure à 84 ans et un écart-type d'une dizaine d'années.

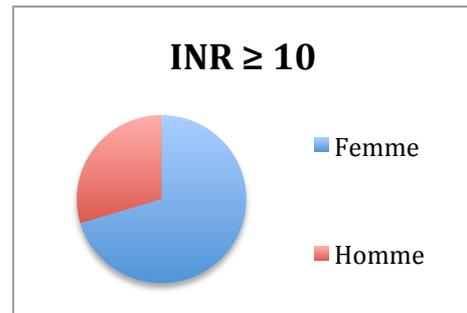
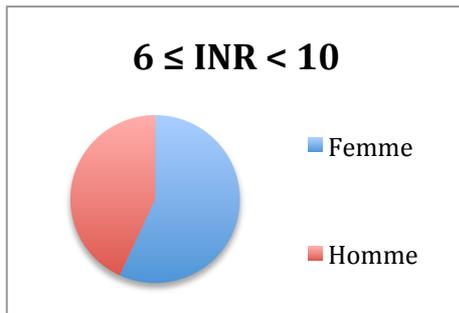
A noter qu'en France, en 2018, l'espérance de vie à la naissance était de 85,3 ans pour les femmes et de 79,4 ans pour les hommes, selon l'INSEE²⁴ (28).



²⁴ Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

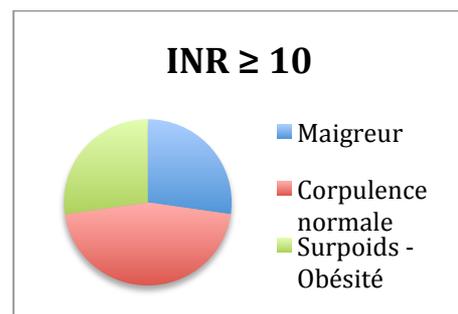
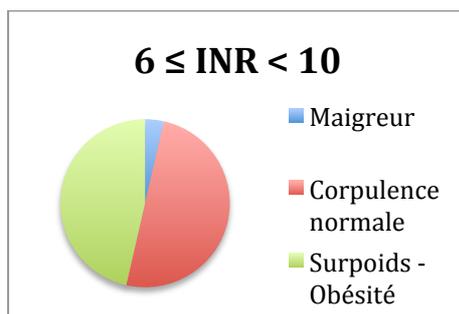
- Sexe

Concernant le sexe des patients, malgré une légère prédominance féminine, le sex-ratio est globalement équilibré chez les patients présentant un surdosage modéré. Par contre, la proportion de femmes est sensiblement plus importante dans la catégorie de patients ayant un surdosage sévère avec 70% de femmes contre seulement 30% d'hommes.



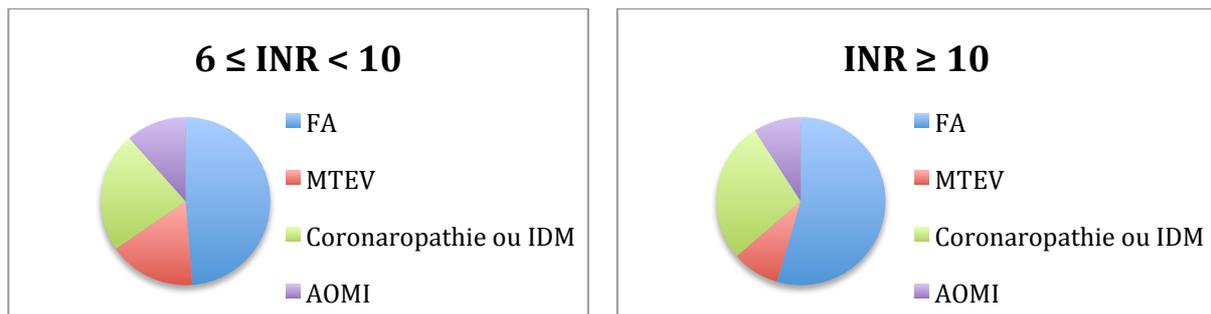
- IMCs

L'indice de masse corporelle est majoritairement normal dans les deux catégories de patients malgré un important nombre de patients en surpoids dans la première catégorie. Ce résultat est néanmoins difficilement interprétable du fait du faible nombre de données recueillies concernant le poids des patients.



- **Indication de l'AVK**

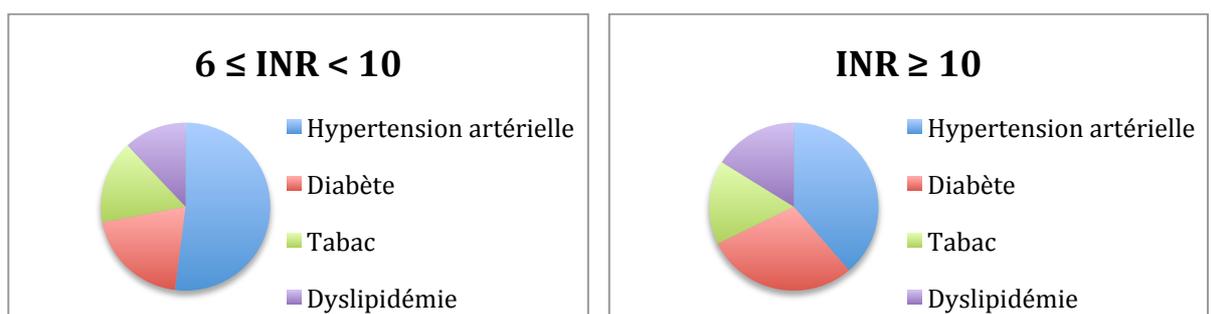
Comme dans la population générale, la fibrillation atriale est la principale pathologie justifiant l'utilisation des AVK chez les patients inclus dans notre étude, avec plus de la moitié des patients souffrant de cette pathologie. Dans les deux catégories, la coronaropathie ou l'antécédent d'infarctus du myocarde sont la deuxième indication, suivie de la maladie thromboembolique veineuse et de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.



Toutes ces pathologies sont des affections graves à haut risque thrombotique pour le patient ce qui justifie la mise en place d'un traitement anticoagulant, malgré les risques que cela comporte.

- **Facteurs de risque**

L'hypertension artérielle est le facteur de risque principal des patients admis dans l'étude. Les patients diabétiques sont plus nombreux dans le deuxième groupe, ce qui s'explique par un important nombre de patients souffrant à la fois d'hypertension artérielle et de diabète. Le tabac et la dyslipidémie sont des facteurs de risque minoritaires mais touchent néanmoins environ 15% des patients des 2 groupes.

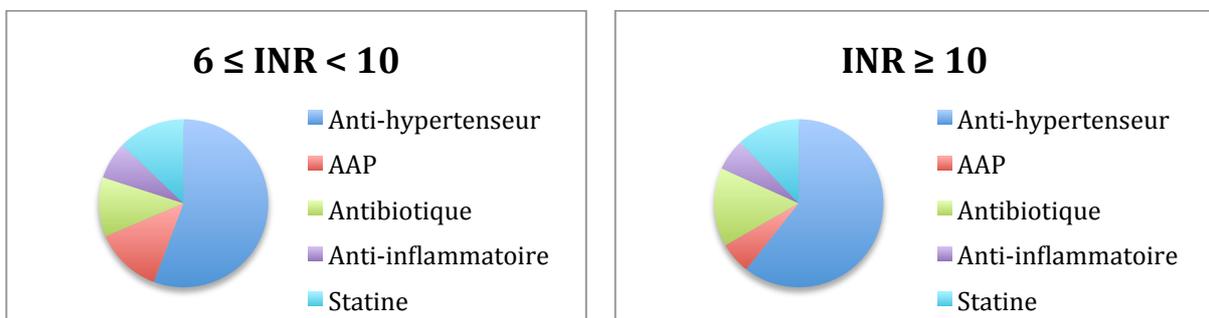


- **Traitements associés**

L'association de l'AVK avec un traitement anti-hypertenseur est présente dans plus de la moitié des cas, ce qui est en adéquation avec le fait que la plupart des patients souffrent d'hypertension artérielle.

Dans 12% et 15% des cas, l'AVK est associé à un antibiotique ce qui rappelle le risque de déstabilisation accru de l'INR avec ce type de traitement.

Les médicaments antiagrégants plaquettaires, anti-inflammatoires et statines sont aussi fréquemment rencontrés en association avec les AVK.



b. Données biologiques et cliniques à l'admission

Le tableau 18 présente les principales données biologiques recueillies lors de l'admission.

L'INR sont déstabilisés chez 100% des patients, 80% d'entre eux ont un fibrinogène augmenté et l'hémoglobine diminuée dans la majorité des cas.

Les plaquettes sont globalement normales et la fonction rénale est généralement altérée.

Les motifs d'hospitalisation sont variés et il y a une absence de saignement chez plus d'un tiers des patients.

		Effectif global (n = 78)	6 < INR < 10 n = 51, 65,38 %		INR > 10 n = 27, 34,6%	
Biologie	INR	Moyen	7,4		15,45	
	Fibrinogène (g/L)	Moyen	5,92		5,90	
		> 4 g/l	40	83,33%	22	81,48%
	Hémoglobine (g/L)	Moyenne	108,71		104,07	
		< 120 g/l	30	58,82%	20	74,07%
		> 150 g/l	2/51	3,92%	1	3,7%
	Plaquettes (G/L)	Moyennes	271,61		262,74	
		< 150 Giga/l	2	3,92%	2	7,41%
		> 400 Giga/l	7	14,73%	3	11,11%
	Créatinine µmol/l	Moyenne	129,06		158,67	
		> 115 (H) ou 105 (F) µmol/l	19/51	37,25%	17/27	62,96%
	Clairance de la créatinine	Moyenne	52,22		48,85	
		≥ 90	5/33	15,15%	2/15	13,33%
		60 - 89	4/33	12,12%	2/15	13,33%
		45 - 59	10/33	30,30%	3/15	20%
		30 - 44	8/33	24,24%	4/15	26,67%
15 - 29		3/33	9,09%	2/15	13,33%	
< 15		3/33	9,09%	2/15	13,33%	

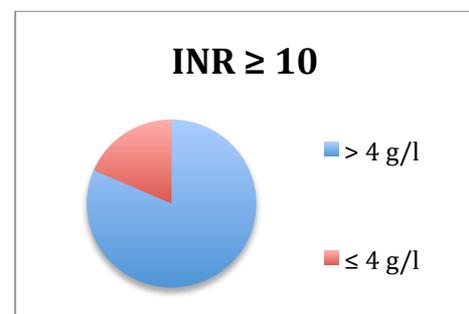
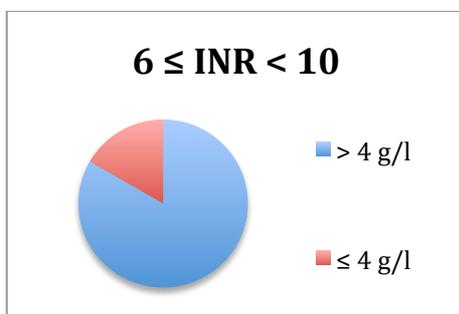
Motif d'hospitalisation	Saignement spontané	9	17,65%	5	18,52%
	Saignement sur chute	5	9,80%	4	14,81%
	Découverte fortuite d'un INR élevé	7	13,73%	2	7,41%
	Autre	30	58,82%	17	62,96%
Type de saignement	Absence de saignement	25	49,02%	10	37,04%
	Hémorragie cérébrale	1	1,96%	2	7,41%
	Rectorragie	1	1,96%	2	7,41%
	Méléna	3	5,88%	2	7,41%
	Hémorragie digestive	0	0%	1	3,70%
	Plaie cutanée	1	1,96%	2	7,41%
	Hématurie	5	9,80%	5	18,52%
	Hématomes	11	21,57%	2	7,41%
	Autre saignement	6	11,76%	0	0%

Tableau 18 : Données biologiques et cliniques à l'admission

- **Biologie**

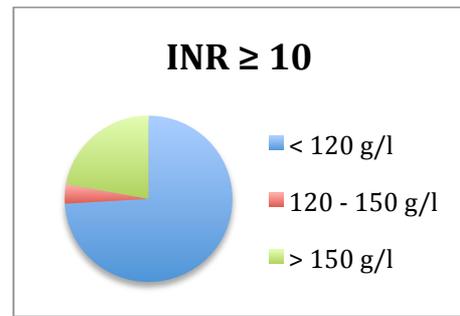
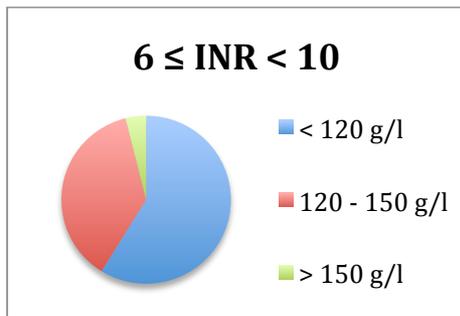
- Fibrinogène

Le dosage sanguin du fibrinogène est effectué en routine lors d'une suspicion de trouble de la coagulation. Il est augmenté chez plus de 80% des patients ce qui est le reflet d'un état inflammatoire.



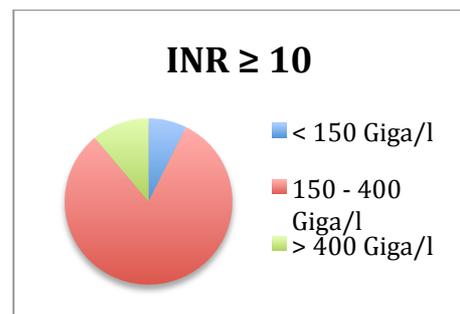
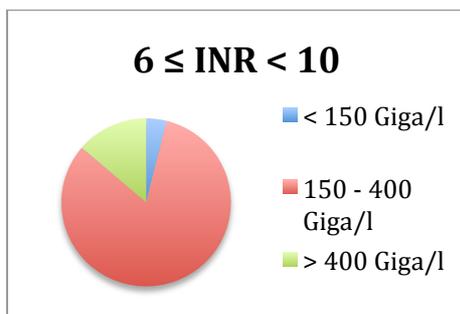
➤ Hémoglobine

La majorité des patients des deux catégories présentent une anémie. Cette constatation est d'autant plus importante dans la deuxième catégorie avec 74% des patients anémiés et seulement 4% des patients avec un taux d'hémoglobine situé dans les valeurs normales.



➤ Plaquettes

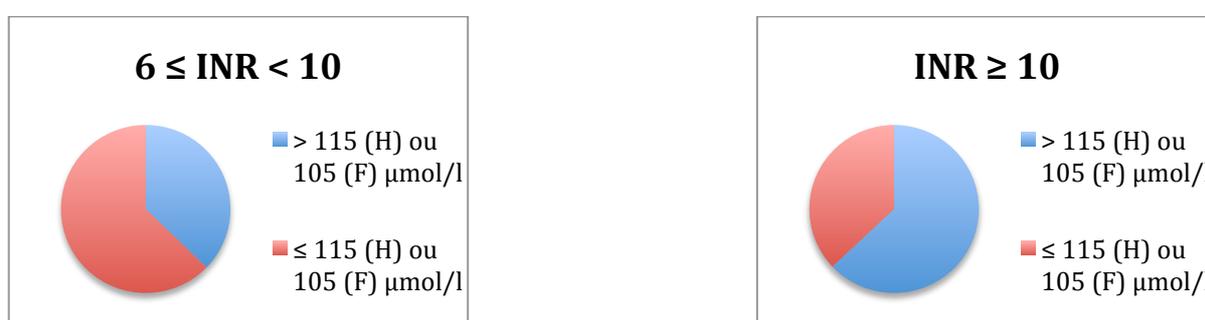
Contrairement au taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes est normal dans plus de 80% des cas, avec une moyenne de 271 et 262 Giga par litre selon la catégorie de patients.



➤ Créatinine

La créatinine un déchet métabolique résultant de la dégradation de la créatine par le rein. De ce fait, c'est un marqueur de la fonction rénale mais son taux varie aussi en fonction d'autres facteurs, notamment de la masse musculaire. La clairance de la créatinine sera utilisée pour évaluer l'état de la fonction rénale.

La créatininémie est supérieure aux valeurs normales chez 37% des patients présentant un surdosage modéré et chez 63% des patients avec un surdosage sévère. Cela laisse donc penser que les patients sont plus nombreux à avoir une fonction rénale altérée dans le second groupe.



➤ Clairance de la créatinine

Dans notre étude, nous avons choisi le calcul par la formule de Cockroft et Gault qui intègre le poids des patients ainsi que leur âge. Elle permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire et donc d'analyser la fonction rénale. Il faut noter qu'elle est à interpréter avec précaution chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Selon la HAS, les stades d'évolution de la maladie rénale chronique sont définis comme suit :

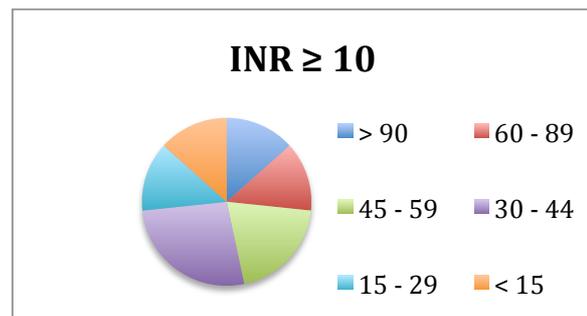
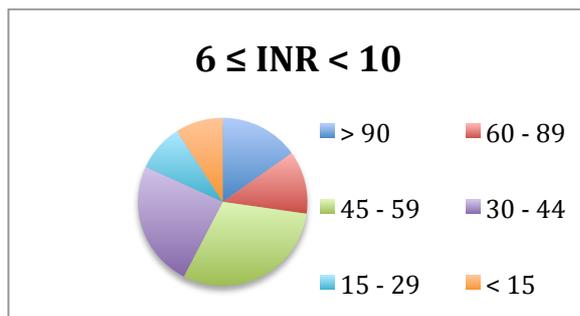
Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Figure 11 : Classification des stades d'évolution de la maladie chronique (29)

Ainsi, parmi les patients présentant un surdosage modéré en AVK, 30% souffrent d'insuffisance rénale modérée au stade 3A. Parmi ceux présentant un surdosage sévère, 27% souffrent d'insuffisance rénale modérée au stade 3B.

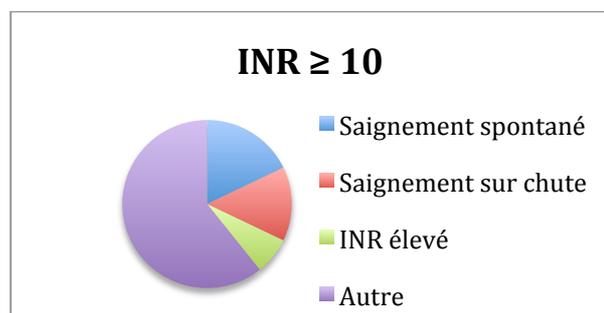
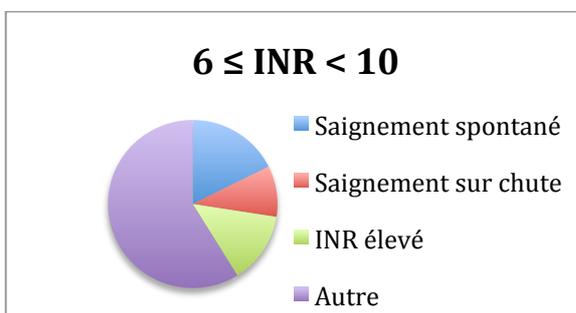
Cette constatation laisse à penser que la gravité de l'insuffisance rénale dont souffrent les patients est un facteur péjoratif qui augmenterait le risque de présenter un surdosage sévère aux AVK.



- **Motif d'hospitalisation**

Les motifs d'hospitalisation des patients présentant un surdosage aux AVK sont très variés avec environ 60% des patients qui ne sont hospitalisés ni pour saignement, ni pour découverte fortuite d'un INR élevé.

Cette constatation conforte la notion d'importance d'une surveillance accrue chez les patients traités par AVK afin d'éviter que les surdosages passent inaperçus.

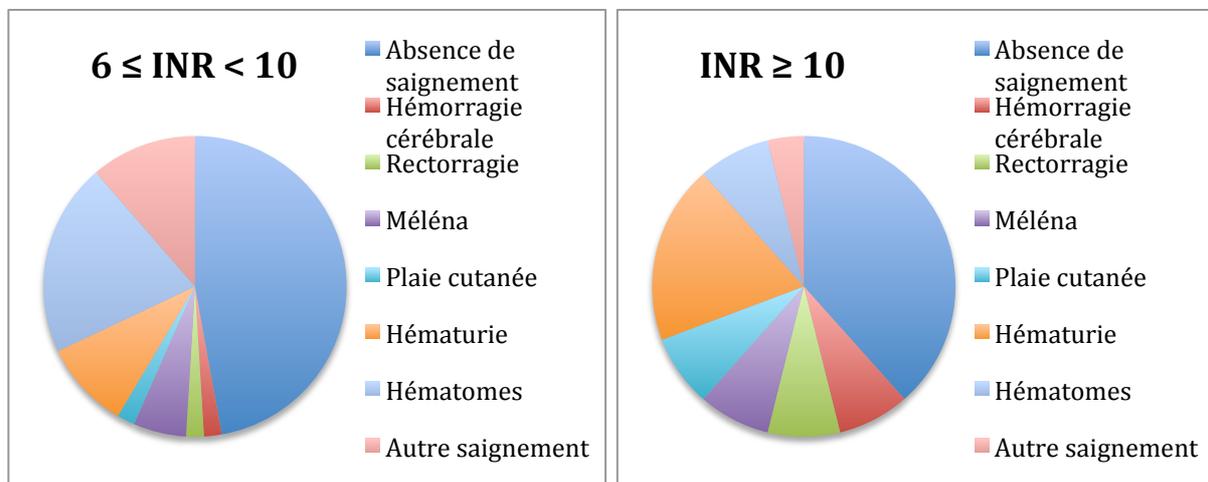


- Type de saignement

Les patients avec un surdosage aux AVK peuvent présenter de nombreux types de saignements. Cependant, une majorité de patients est hospitalisé sans saignement, surtout dans le groupe avec un surdosage modéré.

Lorsque les patients présentent un saignement ce sont majoritairement des hématomes pour le premier groupe et des hématuries pour le second.

Ceci montre que les saignements sont généralement plus graves lors d'un surdosage sévère que lors d'un surdosage modéré et que la vigilance des professionnels doit être permanente pour ne pas passer à coté d'un surdosage.



c. Cause du surdosage, prise en charge et évolution

Le tableau 19 présente la cause du surdosage, sa prise en charge ainsi que son évolution.

Dans la majorité des cas le surdosage est dû à de la démence, mais chez de nombreux patients cette cause est inexpliquée.

La prise en charge du surdosage passe par l'administration de vitamine K injectable mais aussi de PPSB, notamment dans le groupe de patients présentant un INR > 10.

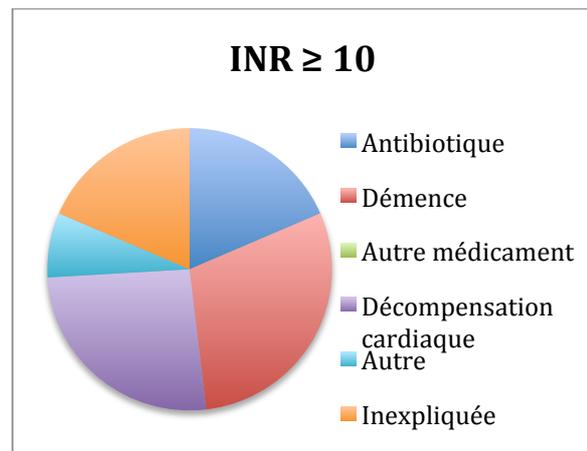
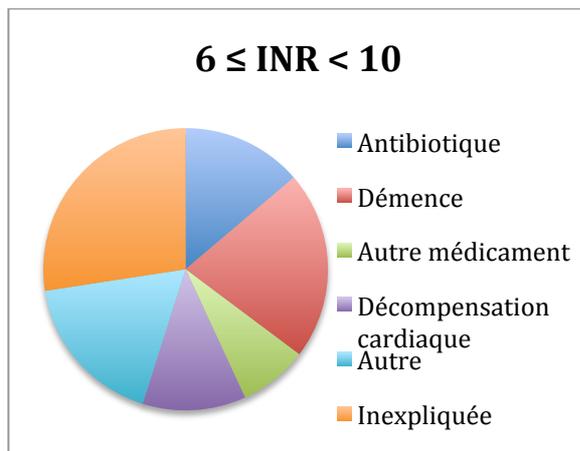
Concernant l'évolution, près d'un patient sur cinq souffrant d'un surdosage sévère va décéder dans les 24 heures et la survie à 7 jours est d'environ 70% chez ce même groupe de patients.

	Population globale n = 78	6 < INR < 10 n = 51, 65,38%		INR > 10 n = 27, 34,62 %	
Cause du surdosage	Antibiotique	7/51	13,73%	5/27	18,52%
	Démence	11/51	21,57%	8/27	29,63%
	Autre médicament	4/51	7,84%	0/27	0%
	Décompensation cardiaque	6/51	11,76%	7/27	25,93%
	Autre	9/51	17,65%	2/27	7,41%
	Inexpliquée	14/51	27,45%	5/27	18,52%
PEC du surdosage	Vitamine K injectable	36/38	94,74%	17/20	85%
	PPSB	7/38	18,42%	8/20	40%
	CGR	12/38	31,58%	4/20	20%
Evolution	Décès dans les 24h	4/51	7,84%	5/27	18,52%
	Survie à 7 jours	44/51	86,27%	19/27	70,37%

Tableau 19 : Cause du surdosage, prise en charge et évolution

- Cause du surdosage

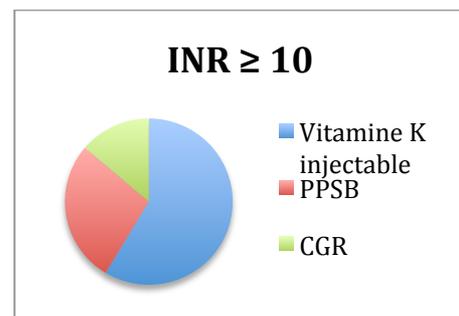
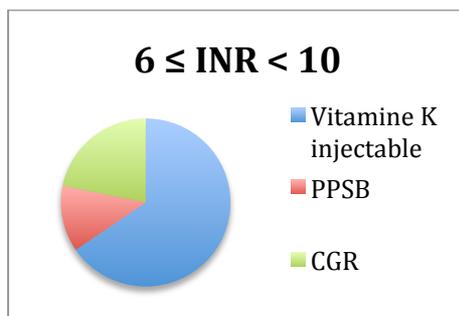
Lors des surdosages modérés, la cause est la plupart du temps inexpliquée. Les surdosages sévères, par contre, sont souvent dus à de la démence, ce qui est en adéquation avec l'âge des patients, mais aussi à une décompensation cardiaque ou à l'ajout d'un antibiotique. C'est pourquoi il est nécessaire d'être particulièrement vigilant chez les patients polypathologiques et polymédiqués, surtout lorsqu'ils sont traités par AVK.



- **Prise en charge du surdosage**

La prise en charge du surdosage se fait dans la grande majorité des cas par de l'administration de vitamine K injectable. En effet, les recommandations officielles sont l'administration de vitamine K injectable, seule en cas d'hémorragie non grave, et l'administration de cette même vitamine en association avec du PPSB en cas d'hémorragie grave ou de traumatisme crânien (24).

L'administration de complexe prothrombinique, aussi appelé PPSB, est la prise en charge privilégiée dans les cas graves, c'est pourquoi elle est utilisée dans 28% des surdosages sévères contre seulement 13% des surdosages modérés. Elle est la plupart du temps associée à de la vitamine K injectable, comme préconisé dans les recommandations officielles.



L'administration d'un culot de globules rouges est une alternative à l'utilisation de vitamine K injectable et de PPSB.

Elle est utilisée de manière minoritaire (22 et 14% des cas), certaines études ayant mis en avant un profil de sécurité moins bon que celui de la vitamine K et du PPSB.

En cas de surdosage grave, son administration est recommandée dans seulement deux situations qui sont l'absence de PPSB et l'absence de PPSB ne contenant pas d'héparine en cas d'antécédent de TIH²⁵.

²⁵ Thrombopénie Induite par l'Héparine

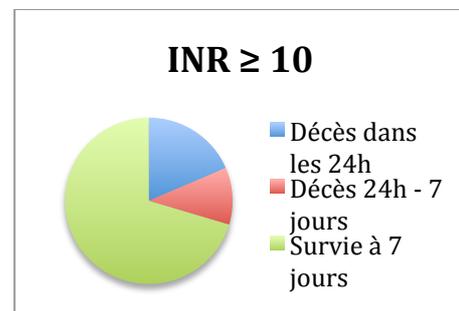
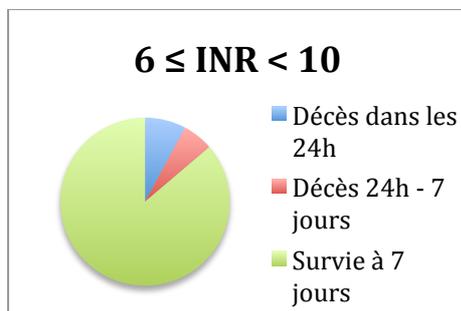
- **Evolution**

Dans le premier groupe, la survie à 7 jours est de 86% avec 8% de décès dans les 24 heures et 6% de décès entre 24 heures et 7 jours. Ce chiffre, même s'il est plus important que dans le deuxième groupe est révélateur du fait qu'un surdosage en AVK est une situation excessivement grave pouvant mener à un décès rapide des patients si la prise en charge n'est pas optimale.

Chez les patients présentant un surdosage sévère, il y a 19% de décès dans les 24 heures et 11% entre 24 heures et 7 jours avec une survie à 7 jours de seulement 70%. Il y a donc plus d'un quart des patients qui ne survivra pas à un surdosage sévère en AVK.

C'est pourquoi il est primordial de faire de la prévention afin d'éviter que les patients traités par ces médicaments ne se retrouvent dans ces situations d'urgence.

Cette prévention doit passer par une surveillance biologique régulière mais aussi par une vigilance de tous les professionnels de santé qui entourent le patient face aux nombreuses situations pouvant faire varier l'INR du patient.



d. Discussion

Notre étude concerne l'évolution des patients présentant un surdosage aux AVK admis aux urgences du CHU Timone sur une période de 1 an. Ainsi, les patients admis pour un surdosage majeur aux AVK présentent une surmortalité importante par rapport à ceux qui ont un INR inférieur à 10. Cette constatation renforce l'intérêt de la mesure régulière de l'INR chez les patients traités par ces médicaments afin de déceler précocement tout surdosage pour garantir une prise en charge optimale et prévenir leur mortalité.

Les surdosages aux AVK sont des situations graves qui concernent majoritairement les sujets âgés de plus de 80 ans, avec une prédominance féminine du fait de leur espérance de vie plus importante. Il faut noter que l'espérance de vie tendant à s'équilibrer entre les femmes et les hommes, ce sex-ratio devrait s'atténuer au fil des années.

Après étude de l'INR, la corpulence de patients ne jouerait pas de rôle dans la survenue d'un surdosage aux AVK.

Comme relaté dans la littérature, la première indication des AVK est la fibrillation atriale qui est le plus fréquent des troubles du rythme (30). Cette pathologie cardiaque touchant plus de 10% des plus de 80 ans est à l'origine de 20 à 30% des AVC (31) et la mise en place d'un traitement anticoagulant est donc indispensable chez ces patients.

Les facteurs de risque associés au surdosage sont nombreux et les principaux sont l'hypertension artérielle et le diabète. Ces deux pathologies sont des facteurs de risque cardiovasculaires mis en évidence depuis de nombreuses années et leur prise en charge doit inclure une prévention thromboembolique.

Parmi les traitements associés, les patients présentant un surdosage sont souvent traités par un antibiotique. La mise en route de ce traitement ponctuel nécessite une attention particulière chez les patients traités par AVK car elle entraîne très souvent une déstabilisation de l'INR du patient et donc un risque de surdosage (32). Les recommandations de la HAS sont d'intensifier les mesures d'INR lors de l'instauration de tout traitement risquant de déstabiliser le degré d'anticoagulation du patient, notamment les traitements antibiotiques ou antifongiques (33).

La principale donnée biologique interprétable est la clairance de la créatinine. En effet, sa diminution chez plus de 85% des patients reflète une maladie voire une insuffisance rénale, or on sait que cette pathologie favorise les saignements. Ainsi, l'insuffisance rénale est un important facteur de déstabilisation de l'INR chez les patients traités par AVK devant mener à une surveillance accrue des patients.

La diminution de l'hémoglobine chez 60 à 75% des patients révèle la présence fréquente d'une anémie dans les situations de surdosage. Ceci s'explique notamment par l'âge avancé de la population étudiée et par conséquent la grande proportion de patients dénutris ou présentant un état inflammatoire ou encore une insuffisance rénale. Chez les patients présentant un saignement important, cette anémie est la conséquence directe de l'événement hémorragique.

Concernant le motif d'hospitalisation et le type de saignement rencontré, il n'y a pas de différence majeure entre les deux groupes mais il faut noter que dans de nombreux cas il y a une découverte fortuite d'un INR élevé ce qui traduit une comorbidité importante chez ce type de patients.

La principale cause du surdosage est la démence ce qui est un problème majeur rencontré chez cette population âgée qui présente notamment des problèmes d'observance pouvant avoir des conséquences dramatiques. En effet, une étude de 2018 a mis en évidence le fait que l'altération des fonctions cognitives des patients était associée à une augmentation significative du risque d'hémorragies graves et de décès chez les patients traités par anticoagulants (34). Cette démence doit donc être systématiquement recherchée chez les patients traités afin de mettre en place des solutions adaptées dans le but de prévenir l'apparition d'éventuels accidents.

La décompensation cardiaque est une cause fréquente de surdosage. Cette complication grave est fréquente chez le sujet âgé traité par AVK et ayant une pathologie cardiaque. Ainsi, l'instauration de ce traitement chez un patient cardiaque doit mener à une vigilance particulièrement accrue.

Toutes ces constatations nous font conclure que le décès des patients présentant un surdosage aux AVK est un processus multifactoriel du aux comorbidités mais aussi aux traitements associés. Sa prévention doit donc passer par une prise en charge globale du patient et par la vigilance de tous les professionnels de santé qui l'entourent.

La diminution de la morbi-mortalité de ces patients à haut risque thromboembolique pourrait aussi passer par le remplacement de leur traitement actuel par l'utilisation d'une nouvelle classe d'anticoagulants, appelés anticoagulants oraux direct, dont le profil de sécurité semble meilleur (35).

Conclusion

Jusqu'à très récemment, les AVK étaient la première classe d'anticoagulants oraux prescrits en France. Utilisés depuis de nombreuses années, ces médicaments ont fait leur preuve dans la prévention de l'apparition de complications thromboemboliques chez les patients présentant des facteurs de risque. Ces derniers étaient aussi connus pour être la première cause iatrogénie et ainsi être à l'origine de nombreux décès.

Nous nous sommes intéressés aux patients admis au CHU de la Timone pour surdosage aux AVK, à leurs comorbidités, à leur prise en charge et à leur évolution.

Nous avons observé une mortalité de 19% en 24h chez les patients présentant un surdosage sévère et une survie à 7 jours de seulement 70%.

Ces chiffres confirment donc l'importante iatrogénie due à l'utilisation des AVK.

L'utilisation des AOD devrait conduire à réduire cette mortalité chez les patients les plus fragiles. Cependant, en pratique courante chez les patients présentant un risque de saignement élevé, les AVK restent souvent privilégiés aux AOD. En effet, les deux principaux freins à l'utilisation de ces nouveaux anticoagulants oraux chez les patients à risque sont la difficulté de mesure du niveau d'anticoagulation du patient et l'absence d'antidote à ce traitement.

De récentes études montrent néanmoins une surmortalité des patients anticoagulés par AVK par rapport à ceux recevant un traitement par AOD (36) avec un profil de sécurité bien meilleur pour ces derniers (37). Ces résultats encourageants pourraient être confortés par une utilisation plus large des nouveaux anticoagulants oraux en vie réelle comme préconisé par différents comités scientifiques.

Au delà de l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux, la morbi-mortalité sous AVK pourrait être diminuée par une meilleure coordination entre la ville et l'hôpital (38) ainsi qu'un accompagnement pluri-professionnel des patients pour une meilleure éducation permettant de prévenir les accidents (39).

Bibliographie

1. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 15 avr 2000;320(7241):1036.
2. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. 2005;16.
3. L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 4 avr 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>
4. Comment surveille-t-on le traitement par anticoagulants ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/bon-usage/anticoagulants.html>
5. AFSSAPS. Schéma commun Antivitamines K - Information destinée au professionnel de santé [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5520feaf26fd4213a492d140bbebcb448.pdf
6. Université Médicale Virtuelle Francophone. Prescription et surveillance d'un traitement anti-thrombotique [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_175/site/html/2.html
7. Physiologie de l'hémostase [Internet]. MHEMO. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>
8. J F ABGRALL. Physiologie de la coagulation [Internet]. Disponible sur: [www.hematoweb.org > filesDownload > PhysCoagulation](http://www.hematoweb.org/filesDownload/PhysCoagulation)
9. Vitamine K (phytoménadione et ménaquinones) - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-k-phytomenadione-menaquinones.html>
10. Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2009;44(6):273-7.
11. VIDAL - AVK (traitement par) - A savoir [Internet]. [cité 18 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/a_savoir/
12. VIDAL - AVK (traitement par) - Prise en charge [Internet]. [cité 9 juill 2019].

- Disponible sur:
https://www.vidal.fr/recommandations/1511/avk_traitement_par/prixe_en_charge/
13. AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) - Actualisation avril 2009 [Internet]. 2009. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf
 14. ANSM, Fédération française de cardiologie, Cespharm. Carnet d'information et de suivi du traitement par AVK [Internet]. 2018. Disponible sur:
<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/Carnet-AVK-Carnet-d-information-et-de-suivi-du-traitement2>
 15. Omedit Normandie. Recommandations et protocole pluriprofessionnel avk normandie [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/20336/recommandations-et-protocole-pluriprofessionnel-avk-normandie-5-01-2018.pdf>
 16. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 38. 2009-879 juill 21, 2009.
 17. UNCAM. Avenant 1 convention pharmaciens - Journal officiel de la république française [Internet]. 2013. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5276/document/avenant-1-convention-pharmaciens_journal-officiel.pdf
 18. CNAM. CP Bilan 1 an AVK [Internet]. 2014. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf
 19. UNCAM. Avenant 12 convention pharmaciens - Journal officiel de la république française [Internet]. 2018. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/415492/document/avenant_12_jo.pdf
 20. Larousse É. Définitions : iatrogène - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/iatrog%C3%A8ne/41322>
 21. ANSM. Les anticoagulants : bénéfices cliniques et risques iatrogéniques [Internet]. 2013. Disponible sur:
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1b4941d46a93b639fd6a1512935ad4a6.pdf
 22. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. DOROSZ Guide pratique des médicaments. 2017.
 23. ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance

- [Internet]. 2014. Disponible sur: [www.ansm.sante.fr > file > ANSM-rapport_NACOs-avril+2014](http://www.ansm.sante.fr/file/ANSM-rapport_NACOs-avril+2014)
24. HAS, GEHT. Prise en charge des surdosages en AVK, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par AVK en ville et en milieu hospitalier - Synthèse des recommandations professionnelles [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
25. VIDAL - PREVISCAN 20 mg cp quadriséc - Surdosage [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/previscan-13706-surdosage.htm>
26. ANSM. Bon usage des médicaments AVK [Internet]. 2012. Disponible sur: [www.ansm.sante.fr > file > Bon+usage+AVK+actualisée+juillet+2012](http://www.ansm.sante.fr/file/Bon+usage+AVK+actualisée+juillet+2012)
27. Tremey B, Vigue B. Prise en charge des accidents des anticoagulants. Réanimation. juin 2008;17(4):363-9.
28. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937>
29. HAS. Evaluation du débit de filtration glomerulaire et du dosage de la creatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_buts.pdf
30. Oulerich A. Utilisation des anticoagulants oraux en médecine générale en Haute Normandie. 16 avr 2015;97.
31. Comprendre la fibrillation auriculaire ou atriale [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibrillation-auriculaire/definition-facteurs-favorisants>
32. Do M-D, Ades F, Sarraf N, Pivette J, Chaslerie A, Bouquet É, et al. Intéraction médicamenteuse anti-vitamines K/antibiotiques en médecine de ville. Wwem-Premiumcomdatavues0399077Xv41i5S0399077X10003434 [Internet]. 13 mai 2011 [cité 29 oct 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/291838/alertePM>
33. HAS. IPC AMI N°11 : CONTROLE DE L'INR SI AVK ET INTRODUCTION D'UN ANTIBIOTIQUE OU D'UN ANTIFONGIQUE. 2012.

34. Nguyen-Dac C. Altération des fonctions cognitives et survenue d'évènements indésirables sous anticoagulants oraux : suivi prospectif de 120 patients âgés de plus de 60 ans à l'HIA Laveran. 30 mars 2018;54.
35. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10 déc 2009;361(24):2342-52.
36. Trebesses T, Lafargue A, Cressot V, Foucaud C, Salles N, Guerville F. Évènements hémorragiques dans une population gériatrique nouvellement traitée par anticoagulation orale pour fibrillation atriale. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 févr 2020;20(115):28-37.
37. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 15 mars 2014;383(9921):955-62.
38. Bidon D, Lecoœur A, Segui E, Seguette N, Le Mercier F, Bauler S. Suivi des patients traités par AVK : intérêt d'un relais pharmaceutique entre l'hôpital et la ville. *Ann Pharm Fr*. 1 janv 2017;75(1):45-53.
39. Gibout M. La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. 23 mai 2014;105.