



Article original

Surdosages aux Anti-vitamines K (AVK) dans deux Services de Cardiologie à Antananarivo (Madagascar) : à propos de 22 cas

Overdose in Vitamin K-antagonists (VKA) administration in two Cardiological Units in Antananarivo (Madagascar): about 22 cases

MNO Andriamihary, MD Rakotoniaina, LB Rahantanirina, RR Rakotonuel, N Rabearivony

Résumé

Les anti-vitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants largement utilisés. Les études consacrées aux surdosages aux AVK sont très restreintes à Madagascar. L'objectif de notre étude était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des surdosages aux AVK retrouvés dans 02 services de cardiologie d'Antananarivo, Madagascar. Il s'agissait d'une étude prospective descriptive dans une population de patients hospitalisés, de Juillet à Octobre 2018. Parmi les patients sous AVK, 21,15% présentaient un surdosage, avec un sex-ratio à 1. L'âge moyen était de 52,4 ans (extrêmes 21 et 70 ans). Le fluindione était le seul anticoagulant prescrit. Les surdosages survenaient au cours des deux premières semaines de prise de fluindione chez 81,82% (n=18) des cas. L'insuffisance cardiaque a été le diagnostic associé le plus fréquent, retrouvée dans 77,27% des cas. La prise d'au moins deux médicaments de classes différentes autres que le fluindione était retrouvée dans 90,91% des cas. La fibrillation auriculaire était la principale indication d'anticoagulant

(45,45%). Les manifestations hémorragiques liées aux surdosages étaient dominées par l'hémoptysie dans 13,64% des cas. Quatre patients (18,20%) présentaient des hémorragies graves : 2 hémorragies intracérébrales et 2 hémorragies digestives. Douze cas (54,55%) un saut de prise et une diminution de dose. L'évolution était favorable dans 95,45% des cas. Les accidents de surdosage aux AVK sont fréquentes dans notre étude. L'existence d'une comorbidité se trouve être le principal facteur favorisant. Une bonne éducation thérapeutique serait un atout pour minimiser ces risques de surdosage.

Mots clés : anti-vitamine K, surdosage, international normalized ratio, Madagascar

Abstract

Vitamin K antagonist (VKA) is a widely used anticoagulant drug. Studies on overdose with VKA are very limited in Madagascar. Our objective was to describe the epidemiological, clinical and progressive aspects of overdose with VKA found in 02 cardiological units in Antananarivo Madagascar.

This was a prospective descriptive study of records of patients with overdose of VKA from July to October 2018. Among the patients on VKA, 21.15% had an overdose, with a sex ratio of 1. The mean age was 52.4 years (range 21 to 70 years). Fluindione was the only anticoagulant prescribed. Overdoses occurred in the first two weeks of fluindione in 81.82 % (n = 18) of the cases. Heart failure was the most frequent associated diagnosis, found in 77.27% of cases. Taking at least two drugs of different classes other than fluindione was found in 90.91% of cases. Atrial fibrillation was the main indication (45.45%) of anticoagulation.

Hemorrhagic manifestations related to overdose were dominated by hemoptysis in 13,64% of cases. Four patients (18.20%) had severe bleeding: 02 cases of intracerebral hemorrhages and 02 cases of gastrointestinal bleeding. Twelve cases (54.55%) required a dose jump and dose reduction. The evolution was favorable in 95.45% of the cases. Overdose accidents with VKA are common in our study. Comorbidity is the most important factor. A good therapeutic education would be an asset to minimize these overdose's risk.

Keywords: vitaminK-antagonist, overdose, international normalized ratio, Madagascar

Introduction

Les anti-vitamines K (AVK) sont des médicaments anticoagulants largement utilisés [1]. En dessous de la marge thérapeutique, ils restent sous dosés et exposent à un risque embolique. Au-dessus de la marge thérapeutique, le surdosage en anticoagulant expose à un risque hémorragique et constitue la première cause d'hospitalisation liée à un effet indésirable iatrogène [2,3]. A Madagascar, les études consacrées sur les surdosages aux AVK sont encore très restreintes. Notre objectif était de

décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des surdosages aux AVK retrouvés dans 02 services de cardiologie d'Antananarivo.

Méthodologie

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive bicentrique dans 02 Services de Cardiologie à Madagascar : Service de Cardiologie du CHU Joseph Raseta Befelatanana et Service des Maladies cardiovasculaires du Centre Hospitalier de Soavinadiana sur une période de 4 mois allant du mois de Juillet 2018 à Octobre 2018. Ont été inclus tous patients sous anti-vitamine K et on a exclus les patients ayant eu un INR dans la zone cible ou moins. Le surdosage aux AVK a été défini par un INR supérieur à 3 lorsque la cible était de 2 à 3, et un INR supérieur à 4,5 si l'objectif était de 3 à 4,5. Les données ont été saisi sur Microsoft office 2016 et traité sur Epi info 7.2.1.0.

Résultats

Au total, nous avons colligé 22 cas de surdosages aux AVK (21,15%) avec un sex-ratio à 1. L'âge moyen était de 52,45 ans (extrêmes 21 et 70 ans). Dans notre étude, 45,45% (n=10) des patients étaient âgés de 40 à 60 ans et 4,55% (n=1) avait plus de 80 ans. Le fluindione était le seul anticoagulant prescrit avec une dose moyenne de 17,04 mg/jour. L'INR était en moyenne de 6,72. Les surdosages survenaient au cours des deux premières semaines de prise de fluindione chez 81,82% (n=18) des cas (Tableau I). Une insuffisance cardiaque a été retrouvée dans 77,27% des cas (n=17), une insuffisance rénale dans 36,36% des cas (n=8). Les diagnostics associés des patients ayant un surdosage aux AVK sont montrés par le Tableau II. La prise d'au moins deux médicaments de classes différentes autres que le fluindione était retrouvée dans 90,91% des cas (Tableau III). L'association de l'anticoagulant avec

les antibiotiques et avec les antithrombotiques ont été retrouvée tous dans 36,36% des cas (n=8), suivi de l'association avec les inhibiteurs de pompe à protons dans 22,73% des cas et avec l'amiodarone dans 18,18% (n=4). Pour les autres (association de l'anticoagulant avec les statines, les antifongiques, le paracétamol) le surdosage était retrouvé dans 4,55 % des cas (n=1). La fibrillation auriculaire (FA) était l'indication de l'anticoagulation la plus fréquente dans 45,45% des cas (n=10). Les autres indications étaient les thrombi intracardiaques dans 36,36% des cas (n=8), Les autres indications étaient les thrombi intracardiaques dans 36,36% des cas (n=8), les maladies thromboemboliques veineuses dans 9,09% des cas (n=2), une prothèse valvulaire mécanique et un accident vasculaire cérébral ischémique et cardiopathie emboligène non documentée dans 4,55% des cas (n=1) chacun. Le Tableau IV résume les indications de l'anticoagulation. Le surdosage était asymptomatique dans 59,09% des cas (n=13) et 40,90% des cas (n=9) présentaient des hémorragies à des degrés divers. Parmi les manifestations hémorragiques, 30% étaient des hémoptysies (n=3). Les autres signes hémorragiques étaient représentés par les hémorragies digestives basses dans 20% des cas (n=2), par les hématuries 20% (n=2) et par les hémorragies intracérébrales 20% (n=2). L'épistaxis ne représentait que 10% des cas d'hémorragie (n=1). La répartition des signes hémorragiques est détaillée dans le Tableau V. Dix-huit virgule vingt pourcent (n=4) présentaient des hémorragies graves dont 2 cas d'hémorragies intracérébrales, un cas d'hémorragie digestive basse avec retentissement hémodynamique et un cas d'anémie sévère à 7 g/dl. Douze cas (54,55%) nécessitaient un saut de prise et une diminution de dose. Cinq cas (22,73%) bénéficiaient de 5mg de vitamine K et 1 cas (4,55%) en bénéficiait 2mg. Deux patients (9,09%) nécessitaient une

transfusion sanguine dont une transfusion de culot globulaire et une transfusion de plaquette frais congelé en plus de la vitaminothérapie et le remplissage vasculaire par des cristalloïdes. Un patient (4,55%) a été opéré pour craniectomie d'évacuation d'un hématome sous dural. Les restes des surdosages avaient une diminution de dose et prise à même dose de fluindione. Chaque patient a bénéficié un control de l'INR dans les 24 à 48 heures du surdosage. L'évolution était favorable dans 95,45% des cas (n=21). Un patient (4,55% des cas) décédait dans un tableau d'engagement cérébral sur hémorragie intraparenchymateuse.

Tableau I : Ancienneté de prise des AVK

Ancienneté de prise AVK	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
0 à 15 jours	18	81,82
15 jours à 3 mois	0	0,00
3 à 6 mois	0	0,00
6 à 9 mois	1	4,55
9 à 12 mois	1	4,55
plus de 12 mois	2	9,09

Tableau II : Les diagnostics associés

Comorbidités	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Insuffisance cardiaque	17	77,27
Insuffisance rénale	8	36,36

Tableau III : Association médicamenteuses au cours des accidents de surdosage aux AVK

Associations médicamenteuses	Effectifs (n)	Pourcentage (n)
Deux classes thérapeutiques	2	9,09
Trois classes thérapeutiques et plus	18	81,82
Aucune	2	9,09

Tableau IV : Indications des AVK

Indications des AVK	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Fibrillation auriculaire	10	45,45
Thrombi intracardiaques	8	36,36
Maladies thromboemboliques	2	9,09
Prothèse valvulaire mécanique	1	4,55
Accident vasculaire cérébral sur cardiopathie emboligène non documenté	1	4,55

Tableau V : Manifestations hémorragiques des surdosages aux AVK

Manifestations hémorragiques	Effectifs (n)	Pourcentage (%)
Hémoptysies	3	30
Hémorragies digestives	2	20
Hémorragies intracrâniennes	2	20
Hématuries	2	20
Epistaxis	1	10

Discussion

L'incidence hospitalière des surdosages aux AVK dans notre étude était de 21,15%. Dia et ses collaborateurs au Sénégal [4], retrouvait la même incidence (19%). Viennet et al [5] retrouvait une incidence plus faible à 15%. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de critères de sélection des patients. Nous avons recruté tous les patients dès que l'INR mesuré dépasse juste la fourchette thérapeutique pouvant ainsi augmenter l'incidence des surdosages.

L'âge moyen des patients ayant présenté un surdosage aux AVK était de 52,45 ans comme dans d'autres études africaines (âge moyen entre 49 et 59 ans) [6-9]. Par contre, en occident le surdosage aux AVK survient surtout chez les sujets âgés entre 71 et 80 ans [10]. Cette différence pourrait s'expliquer par le vieillissement de leur population.

Les surdosages survenaient au cours des deux premières semaines de prise de fluindione chez 81,82% (n=18) des cas avec une dose moyenne de 17,04 mg/jour de fluindione. Selon la littérature le surdosage survient le plus souvent dans les 03 premiers mois d'initiation du traitement. Ceci pourrait être liée à une variabilité individuelle de la sensibilité aux AVK.

La principale indication des AVK était représentée par la prévention des événements thromboemboliques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) dans 45,45%. Nos résultats sont similaires aux autres études marocaine [8], sénégalaise [4] et tunisienne [9] retrouvant respectivement 45,50%, 42% et 47,70% de cas de FA. Viennet et al [5], en retrouvait un taux beaucoup plus élevé à 61,1%. La faible

incidence des FA dans notre étude est liée au fait que nos patients étaient jeunes contrairement à celui de Viennet qui étudiait des sujets plus de 75 ans. En effet, l'incidence des FA augmente avec l'âge selon la littérature [11]. Concernant les facteurs de surdosage, dans 90,91% des cas, nos patients prenaient plus de deux autres médicaments en plus de l'AVK. Ceci rejoint le résultat de Serghini et al [8]. La prise concomitante des médicaments de classes différentes augmente considérablement le risque de surdosage aux AVK [7,12]. Les comorbidités dont les insuffisances cardiaques et l'insuffisance rénale sont retrouvées respectivement dans 77,27% et 36,36% des cas. La polymédication au cours de l'insuffisance cardiaque favorise une interaction médicamenteuse sérieuse pouvant être à l'origine d'un surdosage aux AVK. Par ailleurs, l'insuffisance rénale augmente le risque de surdosage par accumulation des AVK qui sont principalement à élimination rénale [4].

Parmi les manifestations hémorragiques, 30% étaient représentées par une hémoptysie. Par contre d'autres études menées au Maroc [8], au Burkina Faso [7] et en France [5] retrouvaient que les hémorragies digestives étaient les manifestations hémorragiques les plus fréquentes. Notre résultat pourrait s'expliquer par la faiblesse de la taille de notre échantillon pouvant ainsi sous-estimer l'abondance des hémorragies digestives.

Dans notre étude les hémorragies graves représentaient 13,64% des cas de surdosage. Dans une étude non comparative, Palareti et al [13] ont trouvé un taux d'hémorragie majeure à 1,1 pour 100 patients / années et un taux d'hémorragie fatale de 0,25 pour 100 patients / années. Dans notre étude, le taux de survenue des hémorragies graves semble beaucoup plus élevé du fait de la taille de notre population qui est restreinte.

La prise en charge des cas de surdosages aux AVK repose surtout sur l'utilisation de vitamine K et les complexes prothrombiniques et la chirurgie d'hémostase dans les cas extrêmes selon la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 [14]. Comme dans la plupart des pays africains, à Madagascar le plasma frais congelé est utilisé à la place du complexe PPSB (Prothrombine Proconvertine Stuart B). Dans notre étude, 4,55% des patients décédait de l'accident hémorragique. Au Sénégal, Dia et ses collaborateurs [4] retrouvaient de résultats similaires 2%. Ce taux de mortalité aux AVK varie de 4,1 à 6,5% principalement à la suite des hémorragies digestive et neurologique [15]. Par contre les études africaines réalisées au Burkina Faso [7] et au Maroc [8] montraient des taux de mortalités beaucoup plus élevées à 21% (4 patients sur 19) et 36,66% (11 patients sur 30). Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par la différence du nombre de patients dans chaque population d'étude.

Conclusion

Les accidents de surdosage aux AVK sont fréquents dans notre étude. L'existence d'une comorbidité et d'une polymédication étaient les principaux facteurs favorisants. Une bonne connaissance des facteurs de surdosage par le personnel de santé ainsi qu'une bonne éducation thérapeutique des patients seraient des atouts pour minimiser ces risques.

*Correspondance

ANDRIAMIHARY Mandimbisoa Noely Oberlin

(andriaoberlin@gmail.com)

Received: 11 Nov, 2018; Accepted: 10 Déc, 2018; Published: 26 Déc, 2018

Service de cardiologie CHU Joseph Raseta Befelatanana

Antananarivo Madagascar

© Journal of african clinical cases and reviews 2018

Conflits d'intérêts : Aucun

References

- [1] Bidon D, Lecoeur A, Segui E, Segeutte N, Le Mercier F, Bauler S. Suivi des patients traités par AVK : interets d'un relais pharmaceutique entre l'hopital et la ville. *Ann Pharm Fr.* 2016;75(1) :45-53
- [2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014
- [3] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross-sectional study in medical departments. *BMJ.* 2000;320:10363.
- [4] Dia K, Sarr SA, Mboup MC, Ba MD, Fall PD. Les surdosages aux antivitamines K a Dakar: aspects epidemiologiques, cliniques et évolutifs. *Pan African Med J.*2016 ; 24:186
- [5] Viennet D, Cannamela A, Gonthier R. Complications hémorragiques liées aux anti-vitamines K chez les 75 ans et plus au service d'urgence : interet d'un index prédictif de saignement. *JEUR.*2004 ; 17 :15-20
- [6] Ben ameur Y, Chaabane O, Zairi I, Longo S et al. Haemorrhagic serious accident in anti-vitaminK descriptive study and prognostic. *Tun Med.* 2009; 87(11): 763-69.
- [7] Millogo GRC, Kologo JK, Kinda G, Yaméogo NV, Tougma JB, Kambiré Y et al. Les accidents du traitement anticoagulant dans le Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Yalgado de Ouagadougou (Burkina Faso). *Pan African Med J.* 2018 ;29 :135
- [8] Serghini I, Aissaoui Y, Quamouss Y, Sedikki R, Taj N, Alaoui JS, Zoubir M, Boughanem M. Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. *Pan Afr Med J.* 2012; 11: 24.
- [9] Ben Mbarka F, Ben Jeddou K, Allouche E, Boukhris I, Khalfallah N, Baccar H et al. Bleeding and asymptomatic overdose in patient under Vitamin K antagonist therapy : Frequency and risk factors. *Egyptian Heart J.*2018;70:45-49
- [10] Deal MB, Hot A, Perard L, Coppere B, Desmurs-Clavel, Ninet J. Pratique et respect des recommandations en cas de surdosage par antivitamines K en medecine de ville. *Rev Med Int.* 2012;33: 1-S53.
- [11] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eurospace 2016
- [12] Tremey B. Epidemiologie des accidents hemorragiques survenant chez les patients sous antivitamine K. *J Eur Urg.*2009 ; 22: S1-S4.
- [13] Palareti G, Leali N, Coccheri S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996 ; 348 : 423-8.
- [14] HAS (Haute autorité de santé). Recommandations professionnelles. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008
- [15] Borsali-Falfoul N, Mejri S, Rezgui M, Zaghdoudi I. Caracteristiques cliniques et biologiques des hemorragies fatales par surdosage en antivitamines K (AVK). *J Eur Urg.* 2007; 20:131-32.

Pour citer cet article:

Andriamihary Mandimboisa Noely Oberlin, Rakotoniaina Masinarivo Daniella, Rahantanirina Lydie Béatrice et al. Surdosages aux Anti-vitamines K (AVK) dans deux Services de Cardiologie à Antananarivo (Madagascar) : à propos de 22 cas. *Jaccr Africa* 2018; 2(4): 537-542.