

ANNEE : 2009

THESE N° : 72

Pr. AZIZ MASRAR
Agrége en Hématologie Biologique
Laboratoire d'Hématologie
Rabat

Les antivitamine-K : avancées actuelles

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mr. Abdelilah HACHMANE

Né le : 20 aout 1981 à Casablanca

FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE RABAT
N° 08/12/09
Date d'Arrivée : 08/12/09

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Antivitamine-K - surveillance biologique - hémorragie - résistance

MEMBRES DE JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

PRESIDENT

Mr. A.MASRAR

Professeur Agrégé d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mme. A.BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

JUGES

Mr. H.BENZIANE

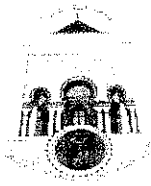
Professeur de pharmacie clinique

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said* Anatomie Pathologique
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
18. Pr. HAMMANI Ahmed* Cardiologie

19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
 20. Pr. SBIHI Ahmed
 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
 23. Pr. BENOMAR M'hammed
 24. Pr. BENSOUHA Mohamed
 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie-Cardio-Vasculaire
 Anatomie
 Chirurgie Thoracique
 Biophysique
 Chirurgie Maxillo-faciale
 Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
 30. Pr. BALAFREJ Amina
 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Rhumatologie
 Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
 38. Pr. NAJI M'Barek *
 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
 Radiothérapie
 Médecine Interne
 Anesthésie -Réanimation
 Immuno-Hématologie
 Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
 41. Pr. BENSALD Younes
 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
 43. Pr. IHRAI Hssain *
 44. Pr. IRAQI Ghali
 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Neurologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
 47. Pr. AMMAR Fanid
 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
 49. Pr. EL FASSY FIKRI Mohamed Taoufiq
 50. Pr. EL HAITEM Naïma
 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
 54. Pr. LACHKAR Hassan
 55. Pr. OHAYON Victor*
 56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Cardiologie
 Chimie-Toxicologie Expertise
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
 58. Pr. DAFIRI Rachida
 59. Pr. FAIK Mohamed
 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
 61. Pr. HERMAS Mohamed
 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Urologie
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
 64. Pr. ACHOUR Ahmed*

Cardiologie
 Chirurgicale

65. Pr. ADNAOUI Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed*
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar*
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed*
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOUA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 117. Pr. TAGHY Ahmed
 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRASSI LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
- 170. Pr. BENAZZOZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophthalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation

174. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 176. Pr. FERHATI Driss
 177. Pr. HASSOUNI Fadil
 178. Pr. HDA Abdelhamid*
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
 190. Pr. BELKACEM Rachid
 191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phthisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajac
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique

337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloiihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid.
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRISS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina
447. Pr. KISRA Hassan
448. Pr. KISRA Mounir
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie

- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

DEDICACES

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse

A ma très chère maman HACHMANI Naima

A la meilleure des mamans,

*Tu représentes pour moi le symbole du dévouement de la bonté par
excellence, la source de la tendresse*

*Ton amour, ton écoute permanente et ton soutien inconditionnel m'ont
été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu
mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma
naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le
bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Puisse ce travail te témoigner mon attachement, mon amour et ma
gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Que Dieu, le tout puissant, te préserver et te procure santé, longue vie et
bonheur.*

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix

« Mère exemplaire »

Je t'aime chère maman

♥ أحبك أمي ♥

A Ma très chère sœur

Laila

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que tu m'as
toujours donné.*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que tu porte à ma vie, pour
ton soutien, ta compréhension et tes encouragements.*

*J'espère que tu trouveras dans cette thèse le témoignage de mes
sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

Que Dieu te protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

أحبك أختي الحبيبة

A ma très chère tante et ma deuxième mère
HACHMANI Fatna ainsi que ses filles et fils

Rien ne pourrait exprimer les sentiments que je porte
pour vous

Puisse ce travail être le témoignage de ma profonde affection.
Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité
dans votre vie et vous protège

A tous mes amies

*Vous étiez de véritables AMIS, vous m'avez apporté du soutien sur tous
les plans.*

*En cette occasion, je vous exprime mon affection et mon respect et je
vous dédie cette thèse en vous souhaitant une vie pleine de succès, de joie
et de bonheur*

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur

Y. CHERRAH

Professeur de la Pharmacologie

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider
le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner
notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaine*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre
enseignement ont toujours suscité notre admiration.*

Veillez trouvez ici, l'expression de notre grande estime

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur

A. MASRAR

Professeur d'Hématologie

*Cher maître, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous
votre encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour
la réalisation de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos
qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière
disponibilité nous inspirent une grande admiration et un
profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude
et notre grande estime.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur

H. BENZIANE

Professeur de Chimie Thérapeutique

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de
l'amabilité*

avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

*Veillez croire cher maître à l'assurance de ma grande estime
et sincère reconnaissance*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur

A. BELMEKI

Professeur d'Hématologie

*C'est pour moi, cher maître, un grand honneur
de vous voir parmi les juges de ma thèse.*

*Permettez-moi de vous remercier infiniment pour votre accord
que vous m'avez formulé sans conditions.*

*Votre dévouement, vos valeurs humaines et votre compétence
m'ont donné tonus, ardeur et confiance.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder une florissante santé,
un prospère avenir et une vie couronnée de succès.*

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
Historique des AVK.....	3
a)- Découverte de la vitamine K	3
b)- Découverte des AVK	3
Première Partie : Rappel sur la physiologie de la coagulation et les protéines vitamino-K dépendantes	
1. Physiologie de la coagulation.....	5
1.1. Définition de la coagulation	5
1.2. Mécanisme de la coagulation.....	5
1.2.1. Structure et fonctions des protéines de la coagulation	6
a)- Facteurs de la coagulation.....	6
b)- Inhibiteurs de la coagulation.....	9
c)- Facteur tissulaire.....	10
1.2.2. Synthèse des protéines de la coagulation.....	12
1.2.3. Conditions d'activation des zymogènes de la coagulation.....	13
1.2.4. Différentes étapes de la coagulation	15
2. Protéines vitamino-K dépendants et rôle de la vitamine K dans leur synthèse.....	19
2.1. Facteurs vitamino-k dépendants.....	19
2.2. Rôle de la vitamine K	26
2.2.1. Gamma-carboxylation et cycle de la vitamine K	27
2.2.2. Gamma-glutamylcarboxylase.....	29
2.2.3. Complexe vitamine K époxyde réductase (VKOR).....	31

Deuxième partie : Les antivitamines K De la structure au suivi thérapeutique

I- Structures des AVK	33
1. Classification chimique.....	33
2. Classification pharmacologique.....	34
II- Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK... ..	34
1. Pharmacocinétique	35
2. Mode d'action.....	37
2.1. Mécanisme de l'effet anticoagulant des AVK.....	37
3. Principales indications des AVK.....	40
3.1. Antivitamines K et maladies thromboemboliques veineuses	40
3.2. Antivitamines K et pathologies artérielles	41
3.3. Sujets âgés et enfants.....	42
4. Contre indications.....	43
5. Interactions médicamenteuses.....	44
6. Choix et maniement des AVK.....	47
III- Surveillance et conduites pratiques à tenir dans un traitement par les AVK.....	49
1. Surveillances d'un traitement par les AVK.....	49
1.1. Conditions préanalytiques.....	49
1.2. Test utilisé.....	50
1.3. Zones thérapeutiques exprimées en INR.....	51

1.4. Dispositifs d'autocontrôle.....	51
2. Surveillance par contrôle de l'INR	52
3. Conduites pratiques à tenir dans un traitement par les AVK.....	55
2.1. Prescription.....	55
2.2. Choix d'une molécule AVK.....	55
2.3. Conduite pratique.....	56
3. Recommandations concernant l'utilisation du traitement par AVK.....	58
3.1. Recommandations de l'Afssaps.....	58
3.2. Recommandations de la société française de cardiologie de 1997.....	59
3.3. Recommandations de la 7ème conférence de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sur le traitement antithrombotique et thrombolytique de 2004.....	60
3.4. Recommandations de la société américaine de gériatrie.....	61
3.5. Recommandations de Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) 2008 : Surdosage en AVK.....	61
4. Education des patients.....	62
4.1. Consignes généraux	62
4.2. Précautions à respecter.....	64
5. Quelques problèmes particuliers.....	65
6. Modalités du relais héparine-AVK.....	68
IV- Prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK.....	69
1. Définitions des critères de gravité.	70
2. Moyens d'antagonisation.....	71
3. Recommandations de prise en charge en cas d'hémorragie sous AVK.....	73
3.1. Hémorragie sans critère de gravité.....	73
3.2. Hémorragie avec un ou plusieurs critères de gravité.....	74
4. Recommandations concernant les modalités de reprise des AVK	75

V- Résistance aux AVK.....	76
1. Résistance secondaire.....	76
1.1. Résistance biologique	76
1.1.1. Concentration sérique insuffisante du médicament (rare).....	76
1.1.2. Excès de vitamine K dans l'organisme	77
1.1.3. Interactions médicamenteuses	77
1.1.4. Conduite à tenir devant une résistance biologique.....	77
1.2. Résistance clinique.....	78
2. Résistance d'origine génétique ou résistance primitive.....	81
2.1. Déterminisme génétique de la sensibilité aux AVK	81
2.1.1. Isoforme 2C9 du cytochrome p450	81
2.1.2. Polymorphismes génétiques de VKORC	83
VI- Nouveaux anticoagulants oraux.....	84
1.État des lieux.....	85
2. Vers l'anti Xa actif par voie orale	86
3. Exemples des anti Xa.....	87
3.1. Rivaroxaban (Xarelto®)	87
3.2. L'Apixaban	88
4. Inhibiteurs directs de la thrombine.....	88
4.1. Ximélagatran (retiré du marché).....	89
4.1.1. Mode d'action	89
4.1.2. Indications	89
4.1.3. Surveillance	89
4.2. Dabigatran	90
5. Perspectives.....	91
Conclusion.....	92

INTRODUCTION

Dans la dernière décennie, la disparition des antivitamines K (AVK) de l'arsenal thérapeutique était programmée. De nouveaux anticoagulants oraux, à marge thérapeutique large et sans surveillance biologique allaient les remplacer. Dix ans plus tard, aucun autre anticoagulant oral n'est encore venu supplanter les AVK dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et artérielle (1).

Les antivitamines K (AVK) sont des substances anticoagulantes indirectes administrées per os, absorbées au niveau intestinal. Leur action se fait dans la cellule hépatique inhibant la vitamine K réductase, elle même impliquée dans la régénération de la vitamine K oxydée. Cette inhibition entraîne une augmentation plasmatique de la forme oxydée, une diminution du stock de la forme réduite sauf s'il y a une compensation par un apport alimentaire accru (choux en particulier). Il y a alors production par le foie de protéines immatures appelées PIVKAs (Proteins Induced by Vitamin K Antagonist). La fixation des PIVKAs sur le thrombus est alors très diminuée, d'où une diminution de la génération de thrombine et donc un effet anticoagulant (1,2).

Les AVK diminuent également la synthèse des deux inhibiteurs vitamino-K dépendants impliqués dans la régulation de la génération de thrombine : les protéines C et S (1,2,3).

Alors que les AVK sont utilisés depuis près de 60 ans, des progrès considérables ont été accomplis, surtout dans la dernière décennie, dans la compréhension de leur mécanisme d'action et de leur métabolisme grâce, notamment aux progrès de la pharmacocinétique. Ces progrès pourraient concourir dans l'avenir à l'amélioration de la prise en charge des patients sous AVK (1,3).

L'efficacité de l'anticoagulation orale (ACO) par antagonistes de la vitamine K est incontestée dans la prévention des accidents thromboemboliques. La fibrillation auriculaire et la thromboembolie veineuse en sont les indications les plus importantes. L'effet indésirable le plus fréquent de l'anticoagulation est l'hémorragie. Les personnes âgées, dont le risque d'hémorragie est estimé plus élevé, profitent elles aussi d'une anticoagulation orale (1).

L'intensité de l'anticoagulation est en corrélation très étroite avec le risque de thrombose ou d'hémorragie. La mesure de l'INR (International Normalized Ratio) est une méthode simple de surveiller l'anticoagulation. Alors qu'un INR trop bas peut être corrigé par une augmentation des AVK, un INR trop haut impose une diminution de la dose, une pause thérapeutique, voire un antagonisme des anticoagulants. Après chaque modification de la dose des AVK, il est conseillé de rapprocher les contrôles (1,2,3).

Dans cette thèse, divisée en deux parties, nous présentons une mise au point des données récentes sur les antivitamines K. L'objectif principal de ce travail est de rapporter les principales molécules antivitamines K en insistant sur leur mécanisme d'action et leur surveillance biologique et souligner la place de la résistance thérapeutique à ces molécules.

Historique

Historique des AVK :

a)- Découverte de la vitamine K (4, 5, 6):

En 1929, le biochimiste danois K.H. Dam conduisait des recherches sur le rôle physiologique du cholestérol dans l'alimentation. Il étudiait l'effet d'une alimentation pauvre en cholestérol chez des jeunes poulets. Après plusieurs semaines de ce régime, les poulets ont présenté des hémorragies qui ne cédaient pas même après l'ajout du cholestérol à l'alimentation. K.H. Dam soupçonne alors l'existence d'un facteur alimentaire non identifié, lié aux stérols, indispensable à la coagulation. Il nomme cet agent (vitamine de la coagulation) ou (vitamine K), le K étant la première lettre du mot (Koagulation) en danois. En 1936, il parvient à extraire la vitamine K de la luzerne.

Un chercheur américain, E.A. Doisy, réalisait la synthèse chimique en 1939 de la vitamine K.

En 1943, le prix Nobel en physiologie ou de Médecine est attribué conjointement à K.H. Dam et E.A. Doisy.

b)- Découverte des AVK (5, 6, 7, 8) :

Au début de siècle dernier, les fermiers des prairies du nord des Etats-Unis ont commencé à nourrir le bétail avec de trèfle doux, ou mélilot (*mélilotus alba* ou *mélilotus officinalis*), importé d'Europe. Dans les vingt années suivantes, les bestiaux ont présenté des épisodes hémorragiques spontanés fatals. La première description de cette nouvelle maladie a été rapportée en 1922 par F.W. Schofield, un vétérinaire pathologiste américain. Il rapporta ces hémorragies au régime de trèfle doux (avarié au moment de la consommation à cause de délai d'importation) et nota un temps de coagulation allongé chez les animaux atteints d'hémorragie. Il constata que le retrait de trèfle doux de l'alimentation ainsi que la transfusion des bestiaux permettait de guérir cette maladie.

K.P. Link, un agronome américain travaillait en 1932 à l'université de Wisconsin. Son objectif était de produire une espèce de trèfle doux dépourvu de coumarine. Cet agent était en effet responsable de goût amer de trèfle doux frais, dédaigné par le bétail. La coumarine qui donnait pourtant une odeur agréable au trèfle doux fraîchement coupé, était d'ailleurs utilisée à cette époque comme ingrédient dans la vanille artificielle, certains tabacs et des parfums.

En 1935, le test du taux de prothrombine (TP) a été développé par Quick et al. Ceux-ci ont découvert en 1937 que, dans la maladie de trèfle doux et dans la maladie hémorragique du poulet, le temps de Quick est allongé.

En 1939, K.P. Link isole la structure cristalline de l'agent hémorragique. Il s'agit de la 3,3'-diméthylène,4-hydroxycoumarine, qu'il synthétise en 1940 et nomme dicoumarol, cette structure explique la nocivité du trèfle doux avarié, le trèfle frais étant inoffensif : lors de la dégradation du trèfle doux, la coumarine est oxydée en 4-hydroxycoumarine et couplée au formaldéhyde, puis à un autre type de coumarine, pour produire le dicoumarol. Le dicoumarol est la seule forme de la coumarine qui produit l'effet hémorragique.

K.P. Link a également montré qu'un traitement par vitamine K inhibait l'action du dicoumarol, ce qui indique que le dicoumarol est un antivitamine K.

Les effets de dicoumarol ont été ensuite étudiés chez des volontaires, puis documentés en 1941.

En 1948, un essai clinique randomisé a montré l'efficacité du dicoumarol dans le traitement des thromboses veineuses des membres inférieures. La commercialisation du traitement s'est progressivement répandue dans le monde au cours des années 1950.

Première Partie
Rappel sur la physiologie de la
coagulation et les protéines
vitamino-K dépendantes

1. Physiologie de la coagulation

1.1. Définition de la coagulation

La coagulation est l'ensemble des réactions biologiques conduisant à transformer un liquide (le plasma) en un gel constitué essentiellement de fibrine. La fibrine provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine, qui est l'enzyme-clé de la coagulation.

La conception classique de la coagulation décrit deux voies différentes pour aboutir à la production de thrombine : la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. En fait ces deux voies sont imbriquées puisque des passages existent entre elles. Les phénomènes de coagulation ont lieu soit dans la circulation, soit sur une surface cellulaire. L'efficacité des enzymes impliqués dans la coagulation est beaucoup plus grande sur une surface cellulaire que dans le plasma, amenant à concevoir la coagulation comme un phénomène cellulaire.

Récemment, cette conception cellulaire de la coagulation a conduit Hoffmann à proposer une vue nouvelle de la coagulation qui se déroulerait en trois phases : initiation, amplification, propagation. (9)

1.2. Mécanisme de la coagulation

L'hémostase est le processus physiologique qui regroupe l'ensemble des phénomènes déclenchés par une lésion vasculaire et destinés à limiter les pertes sanguines au niveau d'une brèche vasculaire. Dans un vaisseau intact, le sang reste fluide : ni les plaquettes ni les facteurs de la coagulation ne sont activés par l'endothélium. Lorsqu'un traumatisme crée une brèche vasculaire, la continuité de la monocouche des cellules endothéliales est rompue et les structures sous-endothéliales sont exposées au contact du sang. Ce contact entraîne l'adhésion et l'activation des plaquettes au site de la lésion ainsi que l'activation de la coagulation conduisant à la formation de fibrine : le thrombus fait de plaquettes agrégées et de fibrine comble la brèche vasculaire et arrête le saignement. Lorsqu'une lésion entraîne la rupture de la continuité de la couche endothéliale,

le sang vient au contact du sous-endothélium et le processus d'hémostase est déclenché avec les caractéristiques suivantes :

- il fait intervenir les plaquettes, le vaisseau et les protéines de la coagulation ;
- c'est un phénomène localisé, rapide grâce à une amplification locale, et régulé de façon à ne pas obstruer tout le vaisseau.

Schématiquement, on distingue : hémostase primaire (adhésion/ activation/ agrégation des plaquettes) et activation de la coagulation, mais les deux phénomènes sont simultanés et interdépendants.

Nous nous limitons, dans ce travail, aux mécanismes physiologiques de la coagulation, qui mettent en jeu des protéines plasmatiques dans une succession de réactions enzymatiques qui se déroulent à la surface de la brèche vasculaire et des plaquettes qui s'y sont fixées (9).

1.2.1. Structure et fonctions des protéines de la coagulation

On entend par protéines de la coagulation les facteurs et les inhibiteurs plasmatiques participant au processus de la coagulation. Les facteurs de coagulation comprennent trois groupes : les facteurs à activité enzymatique, ceux dénués d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs et les facteurs ayant un rôle de substrat. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le facteur tissulaire, est l'élément déclenchant le processus de la coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang. Les principales caractéristiques de ces protéines sont résumées dans le tableau 1 (10).

a. Facteurs de la coagulation

Les facteurs de la coagulation sont au nombre de 12. Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont, pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains exemple : prothrombine = facteur II (FII). Une fois activés, les facteurs de la coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a » ; exemple : facteur Xa

(FXa) désigne le facteur X activé. Les facteurs de la coagulation peuvent être regroupés en différents groupes, selon leur structure et leur fonction. (9, 11)

- Proenzymes ou zymogènes de sérine protéases :

Les facteurs II, VII, IX et X d'une part, les facteurs XI, XII et la prékallikréine d'autre part, sont les zymogènes de sérine-protéases. Dans tous les cas, la partie C terminale de la molécule porte le domaine sérine protéase avec un site catalytique caractéristique (triade Asp-His-Ser) masqué tant que la protéine n'est pas activée, et démasqué par scission protéolytique d'une ou deux liaison(s) peptidique(s). Comme les prototypes de la famille à laquelle ils appartiennent (trypsine, chymotrypsine), les sérine-protéases de la coagulation exercent leur activité protéolytique en clivant de façon élective des liaisons peptidiques Arg-X ou Lys-X sur leurs substrats, mais leur spécificité est beaucoup plus étroite.

Alors que la région C-terminale porte le domaine catalytique, la région N-terminale des zymogènes est essentielle pour le processus d'activation.

Dans le cas des facteurs II, VII, IX et X (fig 1), la région N-terminale est d'abord constituée d'un domaine riche en acide gamma-carboxyglutamique (Gla), acide aminé caractéristique des protéines vitamino-K dépendantes, impliqué dans la fixation calcium-dépendante de ces protéines aux phospholipides acides des membranes des cellules activées (plaquettes activées). Les domaines suivants sont différents selon la protéine considérée. Les facteurs VII, IX et X portent deux domaines EGF (Epidermal Growth Factor), et la prothrombine porte deux domaines kringle (K1 et K2). Ces domaines permettent d'établir des interactions protéine-protéine, essentielles à la cohésion des complexes enzymatiques de la coagulation : par exemple, la liaison du facteur VII au facteur tissulaire est médiée par un des deux domaines EGF du facteur VII ; ou encore, un des deux domaines kringle du facteur II intervient dans la liaison de celui-ci au facteur Va (9,11).

Les facteurs XI, XII et la prékallikréine ne sont pas des protéines vitamine K-dépendantes et ne portent pas de domaine « Gla », mais possèdent aussi dans leur région N-terminale des domaines qui leur permettent d'établir des interactions protéine-protéine (9,11).

- Zymogène d'une transglutaminase :

Le facteur XIII est le zymogène d'une transglutaminase. Il est présent dans la circulation sous forme d'un tétramère $\alpha_2\beta_2$: les deux sous-unités α portent le site catalytique et sont liées aux deux sousunités β de transport. Le site catalytique est démasqué lors de l'activation par la thrombine. Le facteur XIII α intervient pour stabiliser le caillot de fibrine en établissant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine (9,11,12).

- Cofacteurs :

Le facteur V, le facteur VIII (facteur antihémophilique A) et le kininogène de haut poids moléculaire n'ont pas d'activité enzymatique mais jouent le rôle de cofacteur, c'est-à-dire qu'ils accélèrent l'interaction entre une enzyme et son substrat. Le facteur V et le facteur VIII ont des structures proches, avec trois domaines A, deux domaines C et une région de connexion, très sensible à la protéolyse (fig 1). Pour acquérir leur fonction de cofacteur, ils doivent être au préalable activés par la thrombine (ou plus accessoirement par le facteur Xa) qui scinde des liaisons peptidiques et démasque ainsi des domaines de liaison à l'enzyme et au substrat de la réaction qui va être catalysée. Sans les cofacteurs, les réactions enzymatiques sont très lentes (9,11,12).

- Fibrinogène :

Le fibrinogène est une glycoprotéine composée de trois paires de chaînes polypeptidiques unies par de nombreux ponts disulfures intra- et interchaînes, présente dans la circulation sous la forme $(A\alpha)_2 (B\beta)_2 (c)_2$. Le fibrinogène est à la fois indispensable pour l'hémostase primaire où il conditionne l'agrégation des plaquettes et pour la coagulation où la thrombine, enzyme produite lors de

l'activation de la coagulation, le transforme de protéine soluble en un réseau insoluble (fibrine) (9,11,12).

b. Inhibiteurs de la coagulation

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont des protéines plasmatiques qui appartiennent à différentes familles.

- Serpines :

Les inhibiteurs de sérine-protéases ou serpines sont des protéines monocaténares qui possèdent dans leur région N-terminale un centre réactif qui leur permet de se comporter comme un substrat suicide pour l'enzyme cible avec laquelle ils forment des complexes irréversibles. Les serpines qui contrôlent la coagulation sont l'antithrombine (AT), le cofacteur II de l'héparine (HCII), et plus accessoirement l'alpha1-antitrypsine et le C1-inhibiteur. L'AT et le HCII ont la particularité de posséder dans leur région N-terminale des structures qui leur permettent de se fixer sur certains glycosaminoglycanes, dont l'héparine, propriété qui accélère considérablement leur interaction avec leur(s) enzyme(s) cible(s) (9,12).

- Protéine C et protéine S :

Ces deux protéines plasmatiques sont, comme les facteurs II, VII, IX et X, des protéines vitamino-K dépendantes. La protéine C, comme ces facteurs de coagulation, est le zymogène d'une sérine protéase. La protéine S, en revanche, n'a pas de domaine sérine protéase et n'est donc pas un zymogène, mais le cofacteur de la protéine C activée (PCa). L'activation de la protéine C est nécessaire au démasquage de son activité protéolytique. (9,12)

- Tissue factor pathway inhibitor (TFPI):

Le TFPI est une protéine plasmatique monocaténaire qui porte trois domaines présentant des homologies avec les inhibiteurs de type Kunitz, c'est à dire des inhibiteurs qui se présentent comme de faux substrats vis à vis de leurs enzymes cibles. Sa partie N-terminale riche en acides aminés chargés

positivement lui permet de se fixer aux glycosaminoglycanes de la paroi vasculaire (9,12).

c. Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire est une glycoprotéine membranaire synthétisée de façon constitutive par les fibroblastes présents dans la tunique externe (adventice) des vaisseaux. Il est distribué de façon très particulière, formant une enveloppe autour de l'arbre vasculaire, séparé du sang par l'endothélium mais prêt à intervenir en cas de lésion du vaisseau. Il est inséré dans la bicouche lipidique des membranes des cellules qui l'expriment. Il possède un domaine extramembranaire ayant des analogies de structure avec la famille des récepteurs pour les cytokines (interleukine 10, interférons α , β et γ), un domaine transmembranaire et une partie intracytoplasmique courte. C'est à la fois l'initiateur de l'activation de la coagulation sanguine et un vrai récepteur. La fixation du facteur VII sur le facteur tissulaire et son activation déclenchent des signaux intracellulaires et des réponses qui participent au remodelage de la paroi vasculaire (9,11).

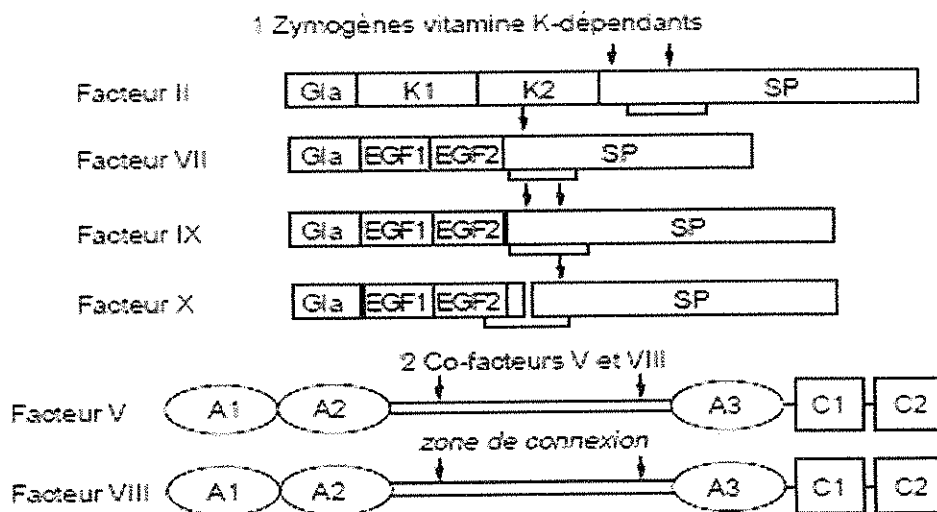


Fig1.- Structure des facteurs vitamine K-dépendants et des cofacteurs V et VIII : 9

Tableau 1. – Principales caractéristiques des protéines de la coagulation : (9)

	Masse moléculaire (kDa)	Fonction	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie plasmatique (h)
<u>Facteurs de la coagulation :</u>				
I (fibrinogène)	340	Substrat	2-4 .10 ³	120
II (prothrombine)*	72	Zymogène	100-150	80
V (Proaccélerine)	330	Cofacteur	5-10	24
VII (Proconvertine)*	50	Zymogène	0.35-0.6	6
VIII (Facteur antihémophilique A)	330	Cofacteur	0.1-0.2	12
X (Facteur Stuart)*	59	Zymogène	7-17	48
IX (Facteur antihémophilique B)*	57	Zymogène	3-5	24
XI (Facteur Rosenthal)	160	Zymogène	3-6	60
XII (Facteur Hageman)	80	Zymogène	30-40	60
XIII (facteur stabilisant de la fibrine)	320	Zymogène	20-30	240
Prékallikréine	85	Zymogène	25-50	35
Kininogène de haut poids moléculaire	100	Cofacteur	60-90	150
Facteur tissulaire**	47	Cofacteur	-	.-
<u>Inhibiteurs de la coagulation :</u>				
Antithrombine	65	Serpine	180-300	60
Protéine C*	62	Zymogène	2.7-6	6
Protéine S*	70	Cofacteur	25	ND
HCII	65	Serpine	60-110	60
TFPI (inhibiteur du facteur tissulaire)	42	Inhibiteur de type Kunitz	0.1	ND

Tous les zymogènes sont des précurseurs de sérine protéases, sauf le facteur XIII (zymogène d'une transglutaminase). HCII : cofacteur II de l'héparine ; ND : non déterminé.

* : Synthèse vitamine K-dépendante.

** : à la différence des autres protéines de ce tableau, le facteur tissulaire n'est pas une protéine plasmatique mais une protéine membranaire.

1.2.2. Synthèse des protéines de la coagulation

Toutes les protéines plasmatiques de la coagulation sont synthétisées dans l'hépatocyte avant d'être sécrétées dans la circulation, à l'exception du TFPI et du FVIII qui sont produits par l'endothélium vasculaire. Le foie joue donc un rôle-clé dans le maintien d'une hémostase normale. Toutefois, certaines des protéines de la coagulation ne sont pas exclusivement produites par le foie, mais aussi par d'autres organes : c'est le cas pour le facteur VIII, produit également par la rate, le poumon et la protéine S, produite également par l'endothélium vasculaire. Immédiatement après sa sécrétion dans la circulation, le facteur VIII se lie au facteur Willebrand qui le protège de la dégradation. Certaines des protéines de la coagulation sont présentes non seulement dans le plasma mais aussi dans les plaquettes : il a été proposé qu'elles soient synthétisées dans le mégacaryocyte mais il est plus probable que leur présence soit le fait d'une endocytose à partir du pool plasmatique, comme cela a été démontré pour le fibrinogène. Parmi les protéines synthétisées par le foie, certaines subissent des modifications post-traductionnelles vitamino-K dépendantes et ces modifications sont indispensables à l'acquisition de leur activité fonctionnelle. Ce sont les facteurs II, VII, IX et X, et les protéines C et S (9).

La vitamine K est une vitamine essentielle apportée par l'alimentation (vitamine K1), en particulier par certains légumes verts (chou, épinards), le thé vert, le foie. Elle est également synthétisée par la flore microbienne intestinale (vitamine K2). Absorbée dans l'intestin grêle, elle gagne l'hépatocyte où elle subit dans les microsomes un cycle d'oxydation-réduction (fig 3). La forme réduite (naphthohydroquinone) sert de cofacteur à une carboxylase qui permet la transformation post-traductionnelle de 9 à 12 résidus acide glutamique (Glu) situés dans la région N-terminale des protéines vitamino-K dépendantes en acide gamma-carboxyglutamique (Gla). Les résidus Gla sont indispensables à l'activité biologique de ces protéines : ils permettent leur fixation aux

aminophospholipides des membranes cellulaires en présence de Ca^{2+} qui est un prérequis pour l'activation des zymogènes de la coagulation. Le cycle métabolique d'oxydation-réduction de la vitamine K peut être bloqué dans l'hépatocyte par des inhibiteurs compétitifs, les antagonistes de la vitamine K (AVK) (9,13).

1.2.3. Conditions d'activation des zymogènes de la coagulation

Les zymogènes de la coagulation sont activés par protéolyse. La réaction enzymatique n'est efficace que lorsque l'enzyme et son substrat sont fixés sur une surface membranaire appropriée, et en présence d'un cofacteur protéique qui interagit à la fois avec l'enzyme et le substrat pour favoriser leur interaction (14).

● ACTIVATION DES ZYMOGÈNES À LA SURFACE DES PLAQUETTES ACTIVÉES

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium déclenche des signaux intracellulaires qui aboutissent à une série de réponses parmi lesquelles on observe un remaniement des phospholipides de la membrane plaquettaire (flip-flop), avec exposition en surface des aminophospholipides, essentiels au processus de la coagulation. Dans toutes les cellules au repos (y compris les plaquettes), les phospholipides membranaires sont répartis de façon asymétrique dans les deux feuillet de la membrane. La phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine, deux aminophospholipides, sont séquestrés dans le feuillet interne, alors que le feuillet externe est constitué presque exclusivement de phosphatidylcholine et de sphingomyéline. L'asymétrie de la membrane est contrôlée par plusieurs protéines (9).

– Une adénosine triphosphatase (ATPase) (ATP et Mg^{2+} - dépendante) assure le transport des aminophospholipides de l'extérieur vers l'intérieur : cette aminophospholipide translocase (appelée aussi flippase) est active dans la cellule au repos et est inhibée lorsque la cellule est activée.

– Une scramblase, Ca^{2+} -dépendante, facilite le transport bidirectionnel de toutes les classes de phospholipides de part et d'autre de la membrane. Elle est inactive dans la cellule au repos.

– Enfin, une troisième protéine (floppase) pourrait intervenir dans le transport des aminophospholipides du feuillet interne vers le feuillet externe, mais son rôle exact et sa spécificité sont mal connus.

Lors de l'activation des plaquettes, l'inhibition de la flippase et l'activation de la scramblase ont pour conséquence un transport rapide des aminophospholipides vers le feuillet externe de la membrane et leur exposition à la surface des plaquettes où ils vont servir de surface d'amarrage des protéines vitamino-K dépendantes pour la constitution des complexes enzymatiques de la coagulation (9,14).

● ACTIVATION DES ZYMOGÈNES

Les zymogènes sont activés par protéolyse et la réaction nécessite la participation d'un cofacteur protéique. Fixé à la surface des plaquettes activées, un zymogène dépourvu d'activité catalytique est clivé par une enzyme avec libération d'un peptide inactif et démasquage du site catalytique. C'est ainsi que, dans l'étape finale de la coagulation, le facteur Xa (enzyme) scinde la prothrombine (zymogène) en thrombine (enzyme) et fragments 1 + 2 (peptide d'activation inactif) (9,14).

Les réactions enzyme-substrat sont lentes en solution ; elles deviennent plus rapides si l'enzyme et le substrat sont fixés sur une surface phospholipidique comme décrit dans le paragraphe précédent, mais n'atteignent leur vitesse optimale qu'en présence d'un cofacteur protéique qui se lie d'une part aux phospholipides membranaires et d'autre part à la fois à l'enzyme et à son substrat, grâce à des domaines de reconnaissance spécifiques (fig 3). Dans l'exemple précédent, le facteur Va doit interagir avec les phospholipides, le facteur Xa et la prothrombine pour que la conversion de la prothrombine en thrombine soit rapide. Dans le complexe d'activation formé par l'enzyme, le

substrat, le cofacteur et les aminophospholipides, les phospholipides augmentent l'affinité de l'enzyme pour le substrat, tandis que les cofacteurs accélèrent (> 1000 fois) la réaction. La présence des deux éléments (phospholipides et cofacteurs) augmente considérablement l'efficacité catalytique de la réaction. De plus, le complexe d'activation protège les enzymes de leur inhibiteur naturel, l'AT, qui ne pourra interagir avec les enzymes que lorsque celles-ci diffuseront à distance de la surface phospholipidique (9,14).

1.2.4. Différentes étapes de la coagulation

✓ INITIATION DE LA COAGULATION PAR LE FACTEUR TISSULAIRE

D'après les nouveaux concepts de la coagulation développés par Hoffman et al, il est désormais admis qu'il existe des phénomènes d'activation de la coagulation au niveau cellulaire et plaquettaire (9).

Lors d'une lésion vasculaire, le facteur tissulaire présent dans la tunique externe du vaisseau est mis en contact avec le sang circulant. Celui-ci contient à la fois le facteur VII et des traces de facteur VIIa. Le facteur tissulaire exposé capte à la fois le facteur VII et le facteur VIIa et il en résulte une autoactivation immédiate du facteur VII (fig 3). Le complexe binaire facteur tissulaire/VIIa active ensuite les facteurs IX et X fixés à proximité sur les surfaces membranaires. Cette voie d'activation de la coagulation, qui est primordiale, est désignée sous le nom de voie tissulaire. L'activation du FIX par le FVIIa est requise en présence d'un taux de FT limitant (taux faible). Cependant, l'activation du FX par le FVIIa nécessite un taux important de FT. Les monocytes sanguins ou les cellules endothéliales n'expriment pas normalement le FT. Néanmoins, dans des conditions pathologiques, la synthèse du FT peut être induite dans ces cellules, en particulier sous l'effet de cytokines proinflammatoires ou du lipopolysaccharide bactérien. Dans ces conditions, ces cellules peuvent initier la coagulation de façon pathologique (9,13).

✓ FORMATION DE LA THROMBINE ET AMPLIFICATION DU PROCESSUS

Les facteurs IXa et Xa activent leurs substrats respectifs (facteurs X et II) à la surface des membranes des plaquettes activées. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine sont formées. La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation :

- Elle va stimuler les plaquettes qui passent à proximité en se fixant sur son récepteur (PAR1) et permet ainsi le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes et l'accroissement du thrombus plaquettaire pour une exposition plus grande d'aminophospholipides membranaires, c'est-à-dire de surfaces catalytiques.
- Elle active les cofacteurs VIII et V, leur permettant de remplir leur fonction : le facteur VIIIa vient accélérer l'activation du facteur X par le facteur IXa et le facteur Va vient accélérer l'activation du facteur II par le facteur Xa.
- Elle est aussi capable d'activer le facteur XI (phénomène lent), renforçant les réactions qui mènent à sa propre production.

La thrombine peut aussi activer d'autres types cellulaires que les plaquettes, en particulier les leucocytes et les cellules vasculaires. Elle participe ainsi aux événements qui suivent une lésion vasculaire : réaction inflammatoire, remodelage vasculaire et cicatrisation (9,13).

✓ ACTIVATION DU FACTEUR XI ET PHASE CONTACT

Le facteur XI est activé lentement par la thrombine et va activer le facteur IX, ce qui entraîne la succession de réactions enzymatiques décrites (cf supra) et renforce la production de thrombine. Mais il existe une autre voie d'activation du facteur XI (et donc d'initiation de la coagulation) dont l'importance est mineure comparée à l'initiation par le facteur tissulaire. Elle est la conséquence du contact de protéines plasmatiques avec le sous-endothélium, faisant

intervenir les protéines dites de la phase contact : le facteur XII et la prékallikréine qui sont des zymogènes de sérine protéases, et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui joue le rôle de cofacteur.

La prékallikréine et le facteur XI circulent dans le sang liés au KHPM. En cas de lésion de l'endothélium, le facteur XII et le KHPM (et par son intermédiaire, la prékallikréine et le facteur XI) se fixent au sous-endothélium. La prékallikréine est alors transformée en kallikréine par une protéase de la paroi vasculaire. La kallikréine active à son tour le facteur XII qui lui-même active le facteur XI. Le facteur XIIa amplifie le processus en activant de façon rétroactive la prékallikréine. Le rôle de cette voie d'activation (appelée voie endogène) dans la coagulation est mineur, et les déficits même sévères en facteur XII, prékallikréine ou KHPM, n'entraînent pas d'augmentation du risque hémorragique (9,13).

✓ **FORMATION DU CAILLOT DE FIBRINE**

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, la thrombine va convertir le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot :

- Protéolyse du fibrinogène par la thrombine

Le fibrinogène est constitué de trois paires de chaînes Aa, Bb et c. La thrombine clive l'extrémité N-terminale des chaînes Aa (Arg 18-Gly) et Bb (Arg 16-Gly) et sépare ainsi les fibrinopeptides A et B des monomères de fibrine.

- Polymérisation de la fibrine

La libération des fibrinopeptides donne naissance à de nouvelles séquences N-terminales Gly-Pro-Arg sur les chaînes a et Gly-His-Arg sur les chaînes b des monomères de fibrine. Ces séquences s'apparient avec des séquences complémentaires sur les chaînes a et b d'un monomère voisin, ce qui entraîne la formation d'un polymère de fibrine.

- Stabilisation de la fibrine

Le polymère de fibrine instable doit être stabilisé par le facteur XIIIa. L'activation du facteur XIII est réalisée par la thrombine. Cette activation est régulée par la présence de calcium et de fibrine qui sert de cofacteur. Le facteur XIIIa est une transglutaminase. Il stabilise le caillot en créant des liaisons covalentes glutamine - lysine entre les chaînes c de deux monomères de fibrine adjacents et entre les chaînes a de plusieurs monomères. Cette liaison conduit à la formation d'un caillot de fibrine très solide. Le facteur XIIIa pourrait intervenir aussi en amarrant le caillot de fibrine à des protéines du sous-endothélium comme la fibronectine et pourrait aussi, en liant l'alpha2-antiplasmine à la fibrine, retarder la destruction du caillot par la plasmine jusqu'à réparation des tissus (9,13).

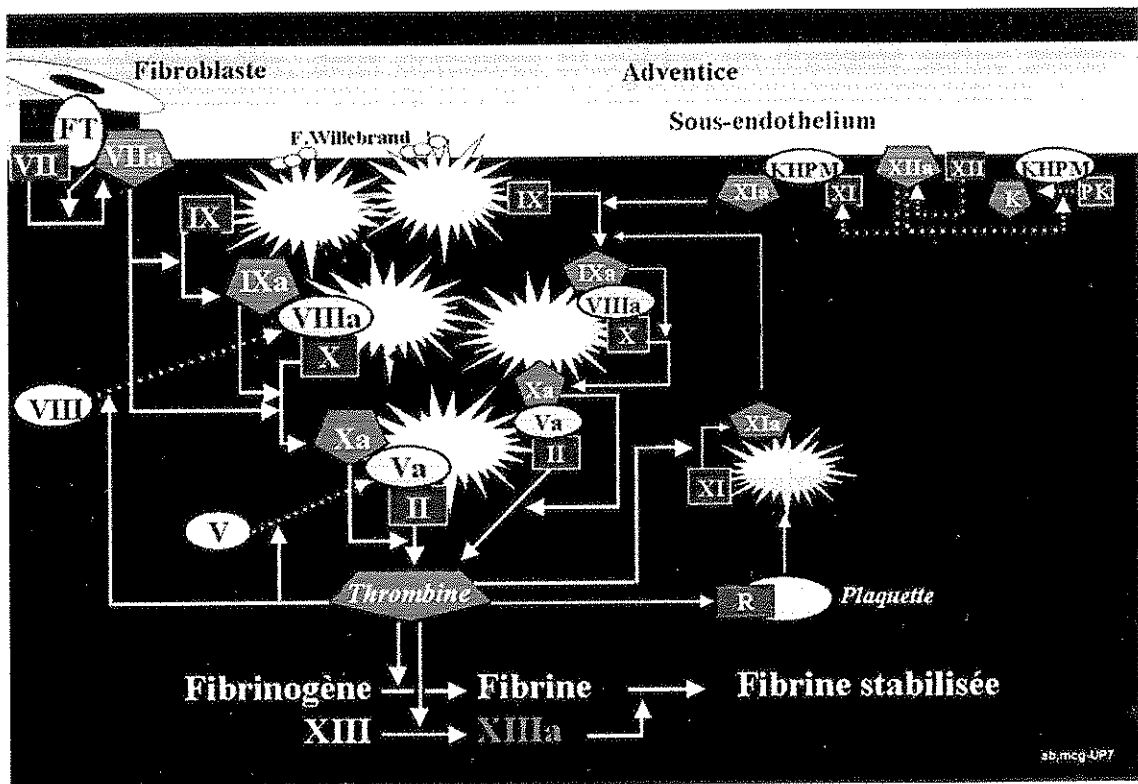


Figure 2. Concept actuel de la coagulation ((<http://hemostasep2.geht.org>))

2. Protéines vitamino-K dépendants et rôle de la vitamine K dans leur synthèse

2.1. Facteurs vitamino-K dépendants

Les protéines vitamino-K dépendantes constituent une famille de 14 membres qui peuvent être répartis, selon leurs fonctions connues ou supposées, en quatre catégories majeures.

Plusieurs protéines du système de la coagulation sanguine dont les facteurs procoagulants (prothrombine (facteur II), les facteurs VII, IX, X), les inhibiteurs (protéine S, protéine C), et la protéine Z (Tableau 2.a) (15,16).

→ Facteur VII, proconvertine :

- Structure :

Glycoprotéine plasmatique faite d'une seule chaîne, PM 50 kd, 406 aa. Il est synthétisé par le foie et circule dans le plasma. Il comporte un domaine GLA, une partie hydrophobe, deux domaines EGF-like, un domaine sérine protéase homologue de celui de la trypsine.

La structure et l'organisation des gènes est la même que celles du IX, du X, de la PC.

- Concentration plasmatique :

VII: 500 ng/ml = 0,35-0,60 mg/l

VIIa : 10-100 picomole/l (concentration minimale maintenue par le IXa) qui constitue 0,7 % du total de VII.

- Demi-vie : 4-6 h

- Activation du VII :

FT lie VII et Ca^{++} et produit le VIIa par clivage entre Arg152-Ile153. L'enzyme qui clive VII n'est pas connue (Xa? IXa ?). Il n'y a pas de largage de peptide d'activation (15,17).

Le complexe TF-VIIa active le VII --> auto-activation

Le clivage du VII crée un résidu N-terminal. Ce clivage est insuffisant pour former un enzyme catalytiquement compétent. L'activité totale du VIIa ne survient qu'après association à son cofacteur, le FT.

Le VIIa est aussi activé par une nouvelle protéase : FSAP (FVII and single chain plasminogen activator-activating protease) ou PHBP (plasma hyaluronan binding protein), dont la concentration plasmatique est 12 mg/l. L'activité est augmentée en présence de calcium et de glycosaminoglycans. (17)

- Inactivation du VIIa

- VIIa est inactivé par Xa, qui clive le site actif
- VII (non activé) inhibe la génération de thrombine par compétition avec le VIIa pour la liaison avec le FT.

- Actions du VIIa

Le FT-VIIa active le IX (si concentration de FT basse, excision d'un peptide de 35 aa) et le FT-VIIa active le X (si concentration élevée, excision d'un peptide de 52 aa). (15)

→ Facteur X, Stuart

- Structure :

Le FX est une sérine protéase vitamino-K dépendante, synthétisée dans le foie sous forme d'un précurseur de 488 aa. Avant la sécrétion, 40 aa sont enlevés (-40 à -1), les 11 premiers acides glutamiques sont carboxylés. Il en résulte un zymogène à deux chaînes : chaîne légère de 139 aa et chaîne lourde de 306 aa reliées par un pont disulfure. La molécule est constituée de :

-chaîne légère : 11 résidus GLA, deux domaines EGF

-chaîne lourde : peptide d'activation de 52 aa en N-terminal, le domaine protéase qui contient la triade catalytique H236, D282, S379.

PM : 59 kDa

- Concentration plasmatique : 7-17 mg/l
- Demi-vie : 36-48 h

- Activation du FX :

Le FVIIa clive FX en Arg52-Ile53, largue un peptide d'activation (52 aa) détaché de la chaîne lourde qui contient 75 % des carbohydrates du FX.

Le X peut être activé par le IXa et entraîne la génération explosive de thrombine à la surface des plaquettes.

Le X peut être activé par le VIIa et entraîne une petite quantité de thrombine qui active les plaquettes.

200-300 sites de fixation de Xa sur plaquettes.

Les récepteurs du Xa sont exprimés uniquement après activation plaquettaire par la thrombine ou par venin de vipère Russell qui active le V en Va. Après activation, Xa garde ses GLA et reste lié à la surface phospholipidique.

Le X se lie à Va après son activation : seul Xa se lie à Va.

- Actions du FXa

Alpha Xa est transformé beta Xa. Alpha Xa contient des carbohydrates, betaXa n'en contient pas (17,18).

- Xa active la prothrombine
- Xa active le V et le VIII
- Xa active le VII
- Xa inactive le VIIa
- Xa active la PC

➔ Facteur IX, facteur anti-hémophilique B

Le IX est une enzyme (sérine-protéase) qui forme un complexe enzymatique (tenase) à la surface des plaquettes par association à son cofacteur le VIIIa et au calcium. Le FIXa pour rôle d'activer le facteur X (19).

❖ Structure :

Le IX est une sérine-protéase, vitamino-K dépendante, de PM : 57 kDa, comportant 415 aa. Le IX est constitué d'un domaine GLA, de 2 domaines EGF, d'un domaine d'activation et du domaine sérine protéase. Le pré-pro-peptide est clivé avant la sécrétion, puis il y a des modifications post-transcriptionnelles : (15,18,19)

- Gamma-carboxylation des 12 premiers glutamates,
 - O-glycosylation sur Ser53, Ser61, Thr159 et Thr169,
 - N-glycosylation sur Asn157 et 167
 - β-hydroxylation en Asp64.
- ❖ Concentration plasmatique : 3-5 mg/l
- ❖ Demi-vie : 24 h

- Activation :

Le IX est clivé par le XIa :

- premier clivage : Arg145-Ala146, ce qui sépare EGF2 du peptide d'activation --> IX inactif à 2 chaînes
- deuxième clivage : Arg180-Val181 --> IXa beta et libération du peptide d'activation N-terminal, qui contient 50 % des carbohydrates du IX. Ce clivage enlève un peptide entre résidus 146 et 180.

Le IXa est une molécule à 2 chaînes réunie par des ponts disulfures : la chaîne légère est composée de GLA-EGF1-EGF2, et la chaîne lourde du site protéase. Cette activation du IX par le XIa se fait sur la surface des plaquettes. XIa peut aussi cliver directement Arg180-Val181 --> IXa alpha. RVV (venin de vipère Russell) clive le IX en Arg180-Val181 --> IXa alpha.

Le IX est clivé par le VIIa : ce qui génère les mêmes produits qu'un clivage par XIa.

Le IX peut être activé par :

- Kallibréine
- Xa : 20 % par rapport à activation par le XIa

Le IX est en compétition avec le X pour le site actif du VIIa (K_i : 154 nM)

L'activation du IX par VIIa dépend de la concentration en FT.

Le IXa se lie à la phosphatidylsérine par les GLA, avec une affinité de K_d : 15 nM (18,19).

→ Prothrombine, facteur II

- Présentation

- Poids moléculaire : 72 kDa
- Concentration plasmatique : 100-150 mg/l
- o Demi-vie : 50-120 h
- Structure moléculaire :

- Activation par Xa, libère peptide F1+2 par clivage en Arg274-Thr275 et Arg323-Ile324 (15, 19).

→ Thrombine : Facteur IIa

La thrombine est formée de deux chaînes, chaîne légère de 36 aa et chaîne lourde de 259 aa. La thrombine alpha a une forme globulaire et a un profond canyon contenant le site réactif Ser195-His57-asp102. Ce site actif est donc peu accessible aux substrats macromoléculaires. Le site actif est fermé par la boucle Tyr60A-Pro60B-Pro60C-Trp60D (YPPW) qui est unique à la thrombine, et est conservée dans les thrombines connues dans le monde animal. Ceci joue un rôle dans la restriction de l'approche de plusieurs protéines. La boucle trp148 s'oppose à YPPW et joue un rôle dans la coagulation : elle est clivée par la cathepsine G, l'élastase, et par autocatalyse (15,16,17).

Après activation, la thrombine se détache du phospholipide (par perte des GLA-résidus du fragment 1). Sur la membrane, la prothrombine se lie au complexe prothrombinase (15,16,17).

- Action de la Thrombine

- Activités procoagulantes :

La IIa active II, V, VIII, XI, XIII, agrégation plaquettaire, clive le fibrinogène.

- Activités anticoagulantes :

La IIa active la PC en PCa, augmente la production de tPA.

- Activités pro-aggrégantes :

Il y a des récepteurs de thrombine sur plaquettes, cellules endothéliale, polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes

Il y a 5 récepteurs de la thrombine sur les plaquettes : PAR-1, PAR-4, Glycoprotéine Ib, Glycoprotéine V, " site de liaison de haute affinité "

L'interaction thrombine /plaquette a lieu par l'intermédiaire de résidus critiques K248 et R245 (15,16,17).

Tableau 2.a. Protéines vitamino-K dépendantes avec activité protéolytique (15).

Facteur	Lieu de synthèse	Fonction dans la coagulation du sang	Récepteurs cellulaires
Prothrombine	Foie	Zymogène du FIIa procoagulant, la thrombine active le FVIII	PAR1, PAR3, PAR4
Facteur VII	Foie	Zymogène du FVIIa procoagulant activé par FIIa. Active les FIX et X.	PAR2
Facteur IX	Foie	Zymogène du FVIIa procoagulant activé par FIIa. Active les FIX et X.	Inconnu
Facteur X	Foie	Zymogène du FXa procoagulant activé par FVIIa et IXa. Active le facteur II.	PAR1, PAR2
Protéine C	Foie	Zymogène de la protéine C activée anticoagulante. Inactive les FVa et VIIIa.	EPCR, PAR1, PAR3

Tableau 2.b. Protéines vitamine K-dépendantes sans activité protéolytique (15).

Protéine	Lieu de synthèse	Fonctions et effets cellulaires
Protéine Z	Foie	Absence d'effets cellulaires, cofacteur dans l'inhibition du FXa
Protéine S	Foie, cerveau, coeur, ovaire, rate, placenta, rein, cellules endothéliales, mégacaryocytes, ostéoblastes, cellules du système nerveux, cellules vasculaires lisses et cellules de Leydig	Cofacteur de la protéine C. Stimule la résorption osseuse. Participe à la phagocytose des cellules apoptotiques et au shedding des photorécepteurs rétiniens
Gas6	Coeur, cerveau, poumons, estomac, rein, intestin, rétine, testicules (cellules de Leydig et cellules de Sertoli), pancréas, os (ostéoclastes et ostéoblastes) et cellules endothéliales	Stimule la survie, la prolifération, la migration, l'adhésion cellulaires ainsi que la résorption osseuse. Participe à la reconnaissance et à la phagocytose des cellules apoptotiques et au <i>shedding</i> des photorécepteurs rétiniens
MGP	Cellules vasculaires du muscle lisse et chondrocytes	Inhibiteur de la calcification de la matrice extracellulaire
BGP/ Ostéocalcin	Ostéoblastes et odontoblastes	Inhibiteur de la formation osseuse
TMG3 TMG4	ARNm : cerveau et coeur pour TMG3 et rein et pancréas pour TMG4	inconnu
PRGP1 PRGP2	ARNm : placenta et pancréas pour PRGP1 et PRGP2 et rein pour PRGP2	inconnu

Hormis la protéine S, Gas6 et la protéine Z, les protéines vitamino-K dépendantes de la cascade de la coagulation du sang sont à la fois des sérines protéases et sont activables par des sérines protéases. Le rôle de la protéine Z dans la coagulation n'est pas entièrement élucidé et aucun effet cellulaire ne lui a été attribué. La thrombine, le facteur Xa, le facteur VIIa et la protéine C activée, activent des membres de la famille des récepteurs couplés aux protéines G activables par protéolyse, les PAR. Et enfin, la protéine S et la protéine Gas6, qui présentent les particularités d'être sécrétées par un grand nombre de types cellulaires, d'activer une classe particulière de récepteurs à activité tyrosine kinase, ont fait récemment l'objet d'importants travaux de recherche pour leur implication dans une grande diversité de processus physiopathologiques.

2.2. Rôle de la vitamine K

La vitamine K intervient au stade post-ribosomique de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et de deux inhibiteurs, la protéine C et la protéine S. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutamique de l'extrémité N-terminale de la chaîne glycoprotéique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique (fig.3 et 4), et permet ainsi la fixation des facteurs de coagulation sur les surfaces catalytiques phospholipidiques via l'ion calcique. En l'absence de vitamine K, les facteurs ne sont pas gammacarboxylés et ne peuvent pas se fixer sur ces surfaces qui sont nécessaires aux interactions des facteurs de la coagulation. En conséquence, la vitesse de la coagulation est ralentie. La vitamine K est d'une part fournie par l'alimentation et d'autre part synthétisée dans l'intestin par les bactéries saprophytes. C'est une vitamine liposoluble, absorbée en présence de la bile, qui parvient au foie par le système porte. On peut observer une carence en vitamine K par défaut d'apport alimentaire, de synthèse endogène (traitements antibiotiques oraux au long

cours) et d'absorption (ictères par rétention). Pour jouer le rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite alors que la vitamine K naturelle est oxydée (16,19).

2.2.1. Gamma-carboxylation et cycle de la vitamine K

La Gamma-carboxylation nécessite la présence de vitamine K d'où le nom de facteurs vitamino-K dépendants. Elle permet la fixation de ces facteurs sur les phospholipides membranaires de certaines cellules (plaquettes, cellules endothéliales, monocytes) (16).

Sur le plan moléculaire, quatre composants clés sont nécessaires pour l'étape de gamma-carboxylation : le précurseur de la protéine vitamino-K dépendante incluant son propeptide, deux enzymes situées au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique que sont la gamma-glutamyl carboxylase et le complexe vitamine K époxyde-réductase (VKOR) ; enfin, la vitamine K à l'état réduit ou hydroquinone (KH₂) (figure 3 et 4) (16,20).

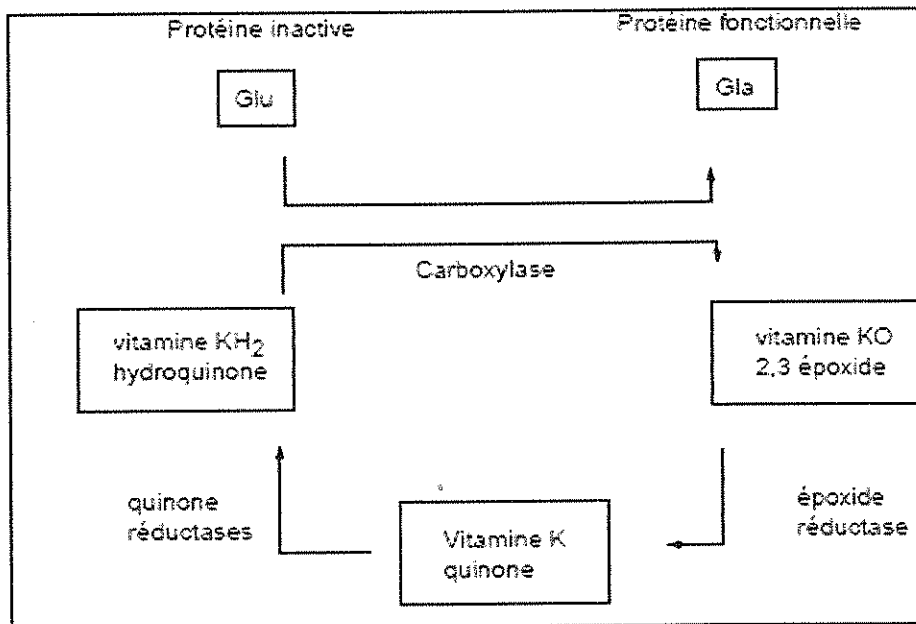


Figure 3. Rôle de la vitamine K dans l'activation des facteurs vitamino-K dépendants : (14)

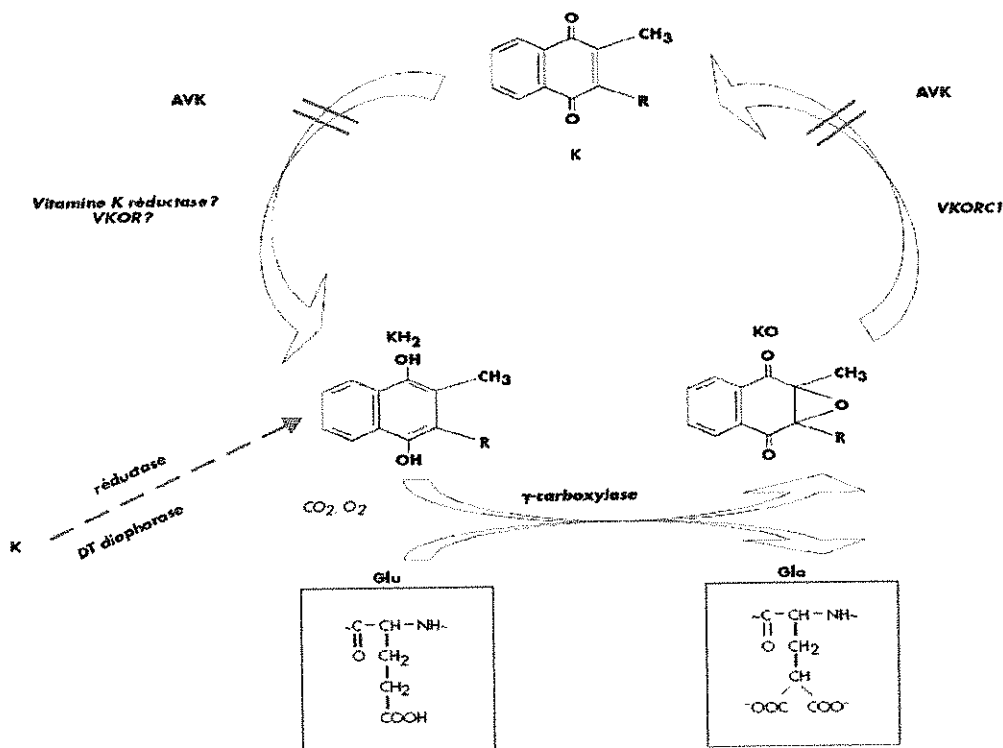


Figure 4 : Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des AVK.
K : forme quinone ; KH₂ : forme hydroquinone ; KO : forme époxyde ; VKORC1 : sous-unité C1 du complexe ; vitamine K oxydoréductase (VKOR) (20,21).

Ainsi, les formes quinones de la vitamine K (K) apportées par l'alimentation ne sont pas directement utilisables mais nécessitent une réduction préalable en KH₂ pour être actives. Lors de la réaction de gamma-carboxylation, la forme réduite KH₂ est convertie en forme époxyde (KO), laquelle est recyclée en forme K sous l'action d'une sous-unité de VKOR (VKORC1) dithioldépendante, puis en forme KH₂ sous l'action non clairement élucidée de VKOR ou d'une autre réductase (figure 3 et 4). Au niveau hépatique, la forme quinone (K), mais non la forme époxyde KO, peut être également réduite par d'autres réductases peu sensibles à l'action des AVK, parmi lesquelles la DT-diaphorase, dépendante de NAD(P)H, ou une autre réductase-dépendante de NADH : c'est cette dernière enzyme qui serait active lors de l'utilisation de vitamine K1 (20,21).

2.2.2. Gamma-glutamylcarboxylase

L'étape de gamma-carboxylation met en jeu la gamma-glutamylcarboxylase, une enzyme de 94 KDa composée de 758 acides aminés et dont le gène, qui comprend 15 exons, s'étend sur 13 kb au niveau du bras court du chromosome 2 (figure 5) (20,21,22).

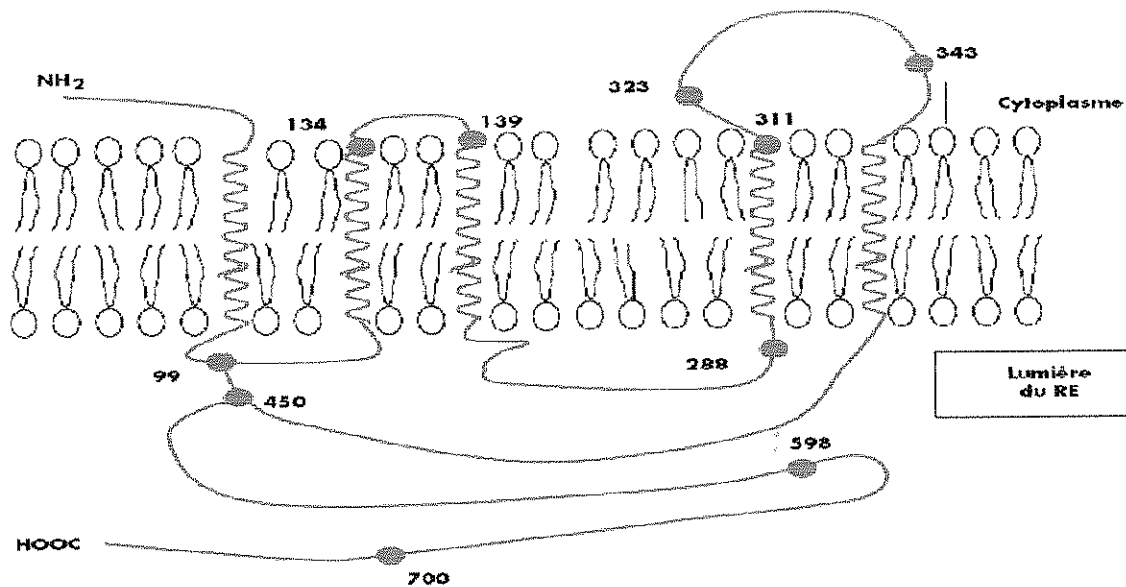


Figure 5. Schéma de la structure de la gamma-glutamyl-carboxylase (20,21).
RE: réticulum endoplasmique. Les cercles noirs représentent des cystéines. L'enzyme comprendrait 5 à 7 domaines transmembranaires.

Les relations structure-fonction de cette enzyme ont été mieux appréhendées depuis l'étude moléculaire de rares cas de déficits congénitaux combinés en facteurs vitamino-K dépendants liés à la gamma-glutamylcarboxylase, et dont la transmission est autosomique récessive. À ce jour, des mutations ponctuelles du gène de la gamma-glutamylcarboxylase ont été rapportées à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Les sujets porteurs de ces déficits présentent un syndrome hémorragique dès les premiers mois de la vie. Des anomalies au moins transitoires du développement osseux ont été rapportées dans certains cas et une persistance de shunt ventriculaire dans un cas. Lors de la

supplémentation massive en vitamine K, le déficit est, selon les cas, soit partiellement corrigé, soit non corrigé (23,24).

Les interactions entre protéines vitamino-K dépendantes et la gamma-carboxylase sont complexes. Le propeptide, contigu au domaine Gla, a été identifié comme un site de liaison pour la gamma-carboxylase, mais dont l'affinité varie fortement selon les protéines vitamino-K dépendantes. Ainsi, pour les protéines de la coagulation, le propeptide du facteur X a une affinité pour la gamma-carboxylase 100 fois supérieure à celui de la prothrombine. Les séquences des différents propeptides présentent des homologies, avec certains acides aminés conservés d'une protéine vitamino-K dépendante à l'autre, en position 16, 10, 6 et 1. L'affinité de la gamma-carboxylase pour le propeptide modulerait l'activité de l'enzyme. Ceci a notamment été montré lors d'essais de production de facteur X recombinant (rFX) in vitro : 32% des molécules rFX exprimées par les cellules HEK293 étaient complètement gamma-carboxylées, tandis que 70 % étaient non gamma-carboxylées. Une construction chimérique a été réalisée, en substituant le propeptide du FX par celui de la prothrombine dont l'affinité pour la gamma-carboxylase est 100 fois moins grande : la proportion de molécules de rFX chimère complètement carboxylées est alors passée à 85 %. L'hypothèse retenue pour expliquer ce processus est que, plus l'affinité de l'enzyme est forte pour le propeptide, plus le turn over des molécules à gamma-carboxyler est lent. Par ailleurs, une fois l'enzyme fixée à son site de liaison, elle exerce, pour les protéines de la coagulation, la conversion successive de tous les résidus Glu en Gla, soit 10 à 12 selon les protéines (22,23).

Au cours de ce processus, la vitamine K à l'état réduit se lie au niveau de la gamma-carboxylase au niveau d'un site de liaison propre. Notons qu'une molécule de vitamine K hydroquinone est consommée pour la carboxylation d'un seul résidu Glu (20,24).

2.2.3. Complexe vitamine K époxyde réductase (VKOR)

La vitamine K époxyde réductase (VKOR) est un enzyme du cycle de la vitamine K qui constitue la cible pharmacologique des médicaments antagonistes de la vitamine K (AVK).

L'existence de la VKOR était établie depuis 1974, puisque c'est un élément crucial du cycle de la vitamine K.

C'est seulement en février 2004, qu'ont été publiées, dans le même numéro de Nature, deux lettres concernant l'identification du gène d'une sous-unité du complexe vitamine K époxyde réductase, VKORC1, l'une par une équipe allemande, l'autre par une équipe américaine. Il s'agit d'un gène situé sur le chromosome 16, qui s'étend sur 5 kb : il comprend 3 exons et code pour une protéine 18 kDa, constituées de 163 acides aminés, dont 3 domaines traverseraient la membrane du réticulum endoplasmique (figure 6 et 7). En effet, l'une des voies d'approche de découverte du gène a été l'identification, chez certains patients présentant une résistance aux AVK, d'une mutation faux-sens de VKORC1 (1,21).

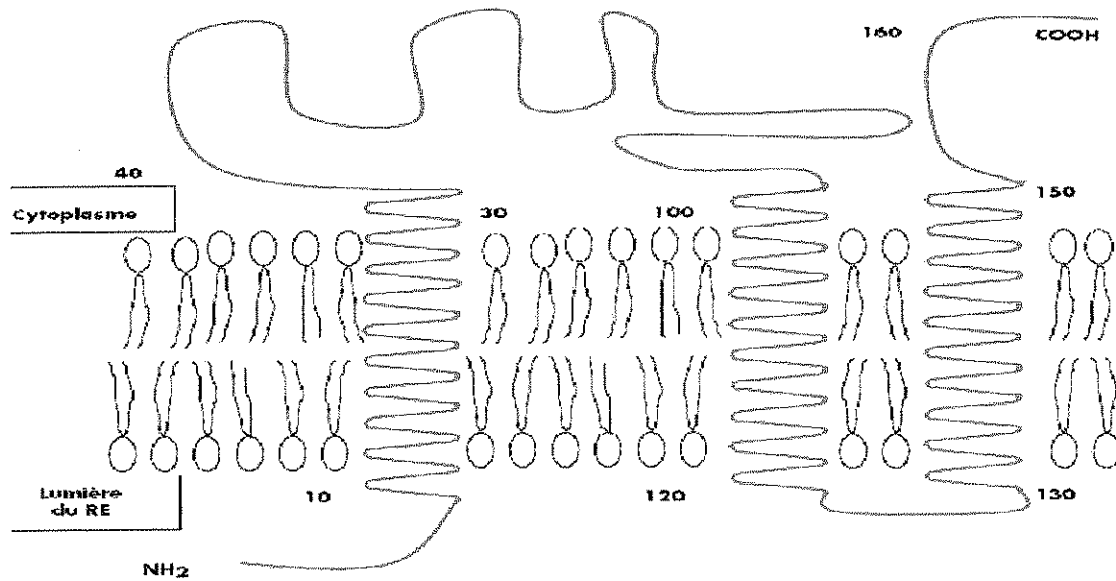


Figure 6. Schéma de la structure de VKORC1 (20).
 RE : réticulum endoplasmique. L'enzyme comprendrait 3 domaines transmembranaires.

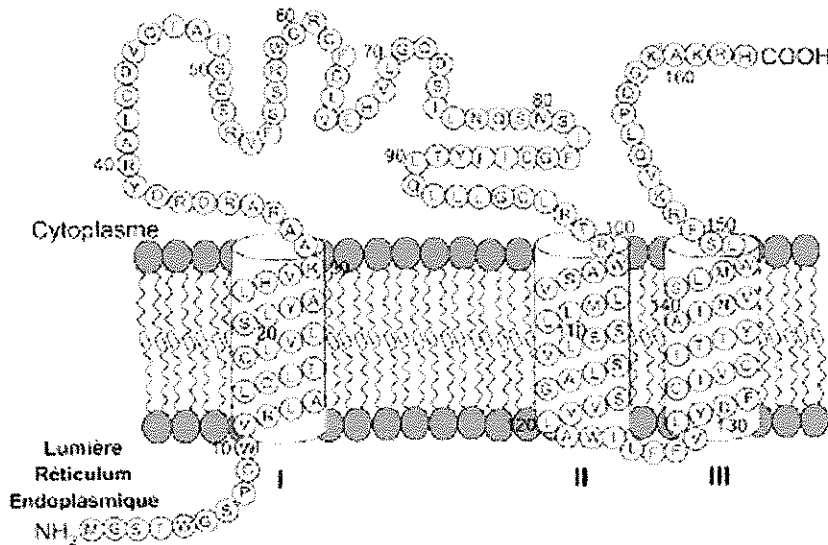


Fig. 7. Topologie membranaire proposée pour VKORC1 (8).

Actuellement, c'est le modèle décrit initialement par Fasco et al. Qui est toujours retenu pour décrire le mode d'inhibition de VKOR par les AVK : les AVK se fixerait au niveau d'un centre d'oxydoréduction thiol-dépendant sur un site distinct de KO, mais inhibant de manière irréversible la réduction de celle-ci (1,21).

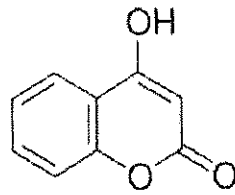
Deuxième partie
Les antivitamines K
De la structure au suivi thérapeutique

I- Structures des AVK

1. Classification chimique

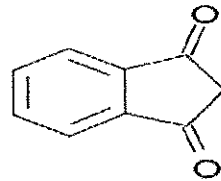
Les AVK sont des composés organiques de faible poids moléculaire. Il en existe deux classes :

- Les dérivés de la 4-hydroxycoumarine : acénocoumarol (Sintrom), tiocloमारol (Apegmone), warfarine (Coumadine), phenprocoumone (Marcoumar) ; (25)



Structure de 4-hydroxycoumarine (26,27)

- Les dérivés de l'indane-1,3-dione : phénindione (Pindione), fluindione (Préviscan).



Structure de l'indane-1,3-dione (26)

Tableau 3 : structure chimique des antivitamines K coumariniques (27)		
Acénocoumarol	Warfarine	Phenprocoumone
<p>The image shows the chemical structure of Acénocoumarol. It is a coumarin derivative with a hydroxyl group at the 4-position, a nitro group (-NO₂) at the 3-position, and a propyl side chain at the 2-position.</p>	<p>The image shows the chemical structure of Warfarine. It is a coumarin derivative with a hydroxyl group at the 4-position, a 4-phenylphenoxy group at the 3-position, and a propyl side chain at the 2-position.</p>	<p>The image shows the chemical structure of Phenprocoumone. It is a coumarin derivative with a hydroxyl group at the 4-position, a phenyl group at the 3-position, and a propyl side chain at the 2-position.</p>

2. Classification pharmacologique

On distingue les AVK à demi-vie courte dont l'effet anticoagulant apparaît en 24–48 heures et les AVK à demi-vie longue dont l'effet anticoagulant apparaît en 48–96 heures (tableau 4). La posologie conseillée pour les AVK dépend des médicaments utilisés et de la sensibilité du malade au médicament. Cette sensibilité est imprévisible, et la posologie doit être étroitement ajustée en fonction des résultats biologiques de surveillance propres à chaque malade (28).

Tableau 4. principales caractéristiques des antagonistes de la vitamine K (28).

Médicaments	Demi-vie (heures)	Durée d'action (h)	Posologie moyenne (mg/j)	Dose/comprime (mg)
Demi-vie courte				
Sintrom® (acénocoumarol)	8-9	48-96	2-10	1 ou 4
Pindione® (phénindione)	5-10	24-48	50-100	50
Demi-vie longue				
Apegmone® (tiocloमारol)	24	48-72	4-8	4
Préviscan® (fluindione)	30	48	5-40	20
Coumadine® (warfarine)	35-45	96-120	2-12	2 ou 10

II-Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK

Définition des antivitamines K :

Les antivitamines K (AVK) sont des substances anticoagulantes indirectes administrées per os, absorbées au niveau intestinal. Leur action se fait dans la cellule hépatique où elles inhibent une vitamine K réductase, elle même impliquée dans la régénération de la vitamine K oxydée. L'inhibition de la vitamine K réductase entraîne une augmentation plasmatique de la forme oxydée, une diminution du stock de la forme réduite sauf s'il y a une compensation par un apport alimentaire accru (chou en particulier). Il y a alors production par le foie de protéines immatures appelées PIVKAs (Proteins Induced by Vitamin K Antagonist). La fixation des PIVKAs sur le thrombus est

alors très diminuée, d'où une diminution de la génération de thrombine et donc un effet anticoagulant. Les AVK diminuent également la synthèse des deux inhibiteurs vitamino-K dépendants impliqués dans la régulation de la génération de thrombine : les protéines C et S.

1. Pharmacocinétique

Les AVK sont des substances liposolubles. Leur absorption digestive est donc rapide et complète. La concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90 à 99 %, elle est assurée par l'albumine qui est de forte affinité et restrictive. La forme liée est pharmacologiquement inactive. Seule la forme libre est active, et va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxyréductase et la vitamine K réductase. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK. Lorsque le niveau plasmatique de l'albumine est abaissé (patient âgé ou dénutri), la quantité d'AVK nécessaire à l'équilibre thérapeutique est moindre. De même, tout médicament déplaçant cette liaison à l'albumine a un effet potentialisateur.

L'élimination des AVK s'effectue après conjugaison au niveau des mono-oxydases hépatiques, puis excrétion sous forme de métabolites généralement inactifs au niveau rénal et hépatique (14).

Il existe plusieurs catégories d'AVK qui diffèrent par leur nature chimique. Le délai et la durée d'action de ces molécules sont fonctions de la rapidité de leur absorption, de leur degré de liaison à l'albumine plasmatique, de leur affinité pour le récepteur hépatique et de la rapidité de leur catabolisme. Il existe des anticoagulants à demi-vie courte et des anticoagulants à demi-vie longue. Le délai d'action des AVK résulte également de la demi-vie propre de chacun des

facteurs dont la synthèse dépend de la vitamine K. Ainsi le facteur VII et la protéine C dont les demi-vies sont courtes (environ 6 heures) seront les deux premiers facteurs dont l'activité diminue, tandis que la prothrombine dont la demi-vie est beaucoup plus longue (72 heures) est le dernier facteur dont le taux diminue. L'activité antithrombotique des AVK serait principalement liée à l'effet sur la prothrombine. En général, on estime qu'après administration ou modification d'une posologie d'AVK, une situation stable ne sera atteinte qu'après quatre à cinq demi-vies. Pour le facteur II, le nouvel équilibre ne sera atteint qu'après plus de 1 semaine. La latence d'action étant surtout liée à la demi-vie des facteurs de coagulation, un AVK à demi-vie courte ne sera pas beaucoup plus rapidement efficace qu'un AVK à demi-vie longue. La réversibilité de l'action dépend à la fois de la demi-vie d'élimination du médicament utilisé et de celle des facteurs vitamine K dépendants (14,29).

L'arrêt de la prise d'un AVK à demi-vie courte entraîne une réversibilité d'action plus courte que pour les AVK à demi-vie longue. Cependant, en cas d'accident hémorragique, l'administration de vitamine K1 permet facilement de neutraliser l'action de l'AVK. Le délai de réversibilité spontanée n'est donc pas un critère de choix en faveur des AVK à demi-vie courte. Bien qu'il n'y ait que peu de données cliniques permettant de recommander systématiquement le choix des AVK à demi-vie longue, il existe un assez large consensus pour considérer qu'ils permettent une meilleure stabilité du traitement (14,30,31,32).

Tableau 5. – Principales caractéristiques des antivitamines K (AVK) : (14)

	AVK	Liaison protéique	Demie-vie (heures) plasmatique	Durée d'action (heures)
Dérivés de l'indanédione	Fluindione (Préviscan 20 mg)	95%	30	48
Dérivés coumariniques	Acénocoumarol (Sintrom 4 mg) (Mini-Sintrom, 1 mg)	97%	8-9	36-48
	Tioclomarol (Apegmone 4 mg)	95%	24	48-96
	Warfarine (Coumadine 2 mg, 10 mg)	97%	35-45	96-120
	Phenprocoumone (Marcoumar 3mg)	97%	160	170-240

2. Mode d'action

Les AVK bloquent le cycle de la vitamine K. La vitamine K, permet la carboxylation de l'acide glutamique en acide gammacarboxyglutamique (fig 3). Cette transformation est indispensable à la formation des ponts calciques nécessaires à la fixation des facteurs de la coagulation vitamino-K dépendants aux phospholipides membranaires plaquettaires. Cette fixation permet la constitution de complexes enzymatiques indispensables à la génération de thrombine et à sa régulation. En l'absence de vitamine K, les protéines synthétisées sont hypo- ou acarboxylées. (14)

2.1. Mécanisme de l'effet anticoagulant des AVK

La vitamine K intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X. La vitamine K est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine des molécules d'acide glutamique de l'extrémité N-terminale de la chaîne polypeptidique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique. Seuls les facteurs gammacarboxylés peuvent

se lier aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires par l'intermédiaire de ponts calciques et participer à la génération de thrombine, notamment à la surface des plaquettes activées.

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine K doit être sous forme réduite, alors que la vitamine K naturelle d'origine alimentaire est oxydée (30,33).

Les AVK empêchent la réduction de la vitamine K en inhibant l'activité de deux enzymes impliquées dans ce mécanisme (fig.4).

Le système de carboxylation vitamine K dépendant est un complexe comprenant plusieurs protéines ancrées dans le réticulum endoplasmique. Il comporte notamment une γ -carboxylase, qui utilise comme cofacteur la vitamine K réduite, et une vitamine K 2,3-époxyde réductase (VKORC1) essentielle à la régénération de la vitamine K réduite (Fig.8 et 9). Certains auteurs suggèrent également la présence d'une époxyde hydrolase et d'une glutathion S-transférase dans ce complexe multiprotéique (33,34).

La VKORC1 recycle la vitamine oxydée (vitamine 2,3-époxyde), produite au cours de la γ -carboxylation, sous forme réduite (vitamine K hydroquinone), à nouveau disponible pour servir de cosubstrat à la carboxylase. Les AVK sont des analogues structuraux de la vitamine K et sont capables d'inhiber l'activité VKORC1. Il en résulte un blocage du cycle de la vitamine K et par voie de conséquence une inhibition de la synthèse sous forme active des facteurs vitamine K dépendants dont la concentration plasmatique chute.

L'effet de la vitamine K sur la gammacarboxylation de la protéine C et de la protéine S est connu (30,33).

Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'importance respective de ces effets sur les facteurs de la coagulation et sur ce système inhibiteur, on sait que les malades qui présentent des thromboses en rapport avec un déficit constitutionnel en ces deux inhibiteurs tirent bénéfice d'un traitement anticoagulant par les AVK.

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent seront les facteurs dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi-vie est la plus longue. Équilibrer un traitement d'AVK demande donc plusieurs jours et en pratique jamais moins de 1 semaine (30,33,34,35).

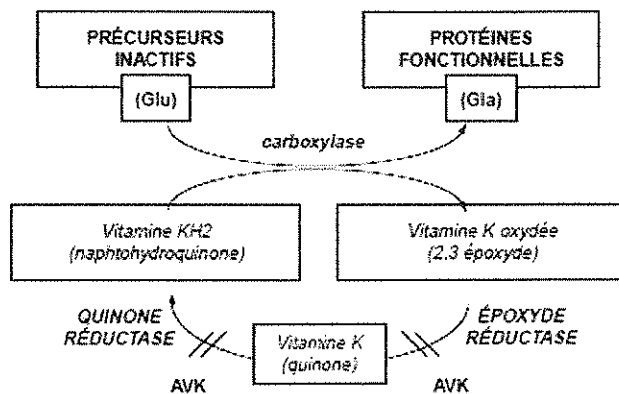


Figure 8. Carboxylation des protéines vitamines-K dépendantes dans l'hépatocyte (9)

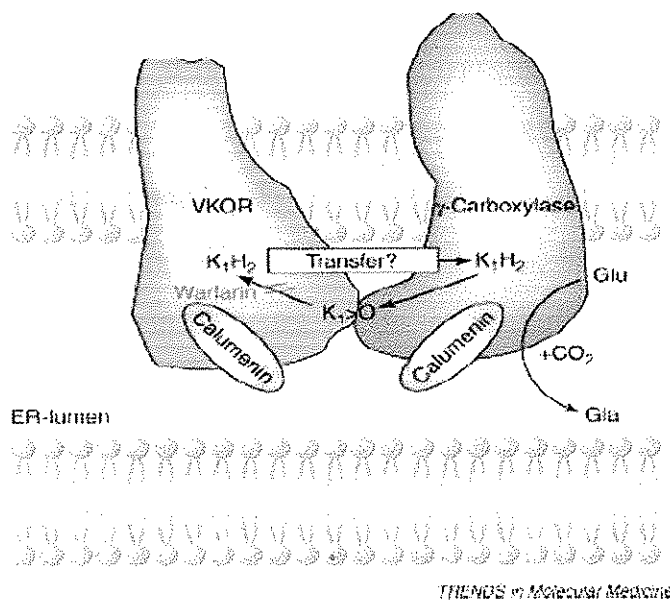


Fig9. Le système de carboxylation vitamines-K dépendant (8)

3. Principales indications des AVK

3.1. Antivitamines K et maladies thromboemboliques veineuses :

- Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires :

Les AVK ont un délai d'action trop long pour être utilisés dans la phase initiale de la maladie thromboembolique veineuse. Ils sont alors prescrits en relais d'une héparinothérapie moins de 5 jours après le début de celle-ci. Un objectif d'hypocoagulabilité modérée ($2 < \text{INR} < 3$) permet d'obtenir un traitement efficace avec un risque hémorragique réduit. La durée optimale du traitement n'a pu être définie précisément malgré plusieurs études. Cependant, la recommandation habituelle est de 3 à 6 mois selon les auteurs après le premier épisode de thrombose veineuse profonde. En cas de thrombose veineuse idiopathique, un traitement au plus long cours est préconisé (6 mois à 2 ans) (14,36).

- Prévention secondaire de la maladie thromboembolique récidivante :

Le caractère récidivant d'une maladie thromboembolique justifie une prophylaxie secondaire. Après une première récurrence, le traitement est généralement maintenu pendant 1 an. Il peut être définitif s'il persiste des facteurs de risque de récurrences (cancer). Par ailleurs, les patients porteurs d'un déficit constitutionnel en inhibiteurs de la coagulation (antithrombine [AT], protéine C, protéine S, facteur V Leiden homozygote) justifient théoriquement d'un traitement anticoagulant au long cours. Cependant, cette attitude doit être modulée en fonction de la sévérité du risque thromboembolique, le déficit en protéine C semblant moins sévère que celui en AT. Le facteur V Leiden avec une mutation à l'état hétérozygote est la thrombophilie héréditaire la plus fréquente chez la population caucasienne. Isolée, elle correspond à un risque thrombotique faible et un traitement prophylactique au long cours systématique ne paraît pas justifié (36,37).

- Prophylaxie primaire des accidents thrombotiques veineux postopératoires :

Les AVK, longtemps abandonnés dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux postopératoires au profit des héparines sont toutefois efficaces dans certaines situations thrombogènes comme la chirurgie orthopédique. Dans le cadre de la chirurgie thoracoabdominale et pelvienne, les AVK sont réservés aux contre-indications à l'héparine.

- Utilisation des antivitamines K dans le syndrome des antiphospholipides :

Elle est recommandée dans les formes cliniques associées à des accidents thrombotiques veineux et/ou artériels. Le niveau d'hypocoagulation n'est pas encore bien établi ($2 < \text{INR} < 3$ ou $3 < \text{INR} < 4$) (38, 39, 40, 41, 42, 43).

3.2. Antivitamines K et pathologies artérielles

- Maladie coronaire :

▫ Infarctus du myocarde :

Passés les premiers jours de l'infarctus du myocarde, le relais de l'héparinothérapie par les AVK est particulièrement indiqué dans les circonstances suivantes : embolie systémique ou persistance d'un risque d'embolie. Le traitement à long terme par les AVK reste controversé, bien que plusieurs études aient montré la réduction du risque de récurrence, de décès et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). À l'heure actuelle, trois attitudes peuvent être envisagées : poursuite de l'aspirine seule (75 mg/j), AVK seuls ($2 < \text{INR} < 3$), et enfin association des deux thérapeutiques avec une posologie d'AVK plus modérée ($\text{INR} = 1,5$) et 100 à 160 mg/j d'aspirine. Cette association majore le risque hémorragique et reste réservée à des cas particuliers à risque thromboembolique potentiel très élevé ou aux échecs de la monothérapie bien adaptée (14,22,37).

▫ Angor :

Le relais par les AVK semble logique dans l'angor instable chez les sujets à haut risque de thrombose. En revanche, il n'y a pas d'argument déterminant en faveur de la poursuite d'un tel traitement dans l'angor stable après pontage ou angioplastie coronaire. La règle est alors la prescription d'antiagrégants plaquettaires (40,41).

-Valvulopathies :

Le traitement au long cours par les AVK est formellement recommandé en cas de valvulopathie mitrale rhumatismale à risque d'accident thromboembolique systémique particulièrement élevé, et surtout dans certaines circonstances aggravantes : antécédent d'embolie systémique et/ou thrombus auriculaire gauche, fibrillation auriculaire chronique ou paroxystique, dilatation importante de l'oreillette gauche. La récurrence d'une embolie systémique malgré un traitement anticoagulant bien conduit incite à l'adjonction d'aspirine. Une ballonnisation de la valve mitrale, un accident embolique ou un remaniement important de l'étoffe valvulaire (valves myxoïdes) peuvent conduire à la prescription d'aspirine. Les AVK sont également indiquées en cas de récurrence sous aspirine d'un accident embolique, ou de passage en arythmie complète par fibrillation auriculaire (42,44).

- Prothèses valvulaires :

Les complications thromboemboliques des prothèses valvulaires cardiaques restent importantes malgré l'amélioration de ces dernières. L'utilisation d'un traitement AVK à posologies plus fortes (2,5 <INR <3,5, voire 3,5 <INR <4) tient compte de la localisation de la valve et de sa thrombogénicité. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de prothèses mécaniques en position mitrale à risque plus élevé que les prothèses aortiques et en cas de fibrillation auriculaire ou d'antécédent embolique. Une étude multicentrique a montré que les doses modérées d'AVK assurant un INR compris entre 2 et 3 chez certains patients

porteurs de valves mécaniques aortiques était aussi efficaces en prophylaxie thromboembolique que le traitement conventionnel assurant un INR compris entre 3 et 4,5 avec une réduction significative des complications hémorragiques. Certains auteurs proposent donc un traitement complémentaire par de faibles doses d'aspirine, soit d'emblée, soit en cas d'accident embolique malgré un traitement anticoagulant bien conduit. Mais un désaccord persiste sur le rapport bénéfique/risque hémorragique. La Société Européenne de Cardiologie recommande ainsi un INR compris entre 3 et 4,5 pour les valves de première génération, entre 3 et 3,5 pour les valves de seconde génération en position mitrale et entre 2,5 et 3 en position aortique (45,46).

3.3. Sujets âgés et enfants

Les recommandations d'utilisations des AVK en pédiatrie sont généralement extrapolées des données préconisées chez les adultes. Il faut toutefois noter que les doses nécessaires pour atteindre le niveau d'hypocoagulation requis diffèrent selon l'âge et, lorsqu'elles sont rapportées au poids, elles sont plus élevées que celles de l'adulte. Ainsi, pour obtenir un INR compris entre 2 et 3, la posologie de warfarine est de l'ordre de 0.3 mg/kg chez le nourrisson, 0.09 mg/kg chez l'adolescent et de 0.06 mg/kg chez l'adulte. L'âge avancé constitue un facteur de risque hémorragique mais l'augmentation de ce risque est aussi liée aux médications ou pathologies associées et à la réduction de la clairance métabolique. La surveillance accrue est légitime chez ces patients particulièrement sensibles à un tel traitement (47).

4. Contre indications

Le traitement par les AVK est utilisé dans le cadre de pathologies graves. Mais il peut entraîner des accidents iatrogènes majeurs. Il est donc impératif, avant l'instauration d'un traitement, de vérifier l'absence de contre-indications. Celles-ci sont de deux types :

– Les contre-indications absolues, parmi lesquelles : allergie connue au médicament, hypertension artérielle sévère non stabilisée, insuffisance rénale grave, chirurgie intracrânienne ou traumatisme crânien récent, AVC récent, ulcère gastroduodéal en évolution, cirrhose hépatique décompensée (varices oesophagiennes), premier et troisième trimestres de la grossesse.

En cas d'intolérance au gluten, Préviscan, Pindione et Apegmone sont contre-indiqués car ils contiennent de l'amidon (14).

– Les contre-indications relatives : intervention chirurgicale récente, sujets âgés (hypocoagulabilité modérée et surveillance fréquente recommandées), insuffisance rénale et hépatique modérées, inaptitude du patient à assurer le suivi de son traitement.

Seule, une véritable éducation doit permettre au patient de prendre son traitement régulièrement et de pratiquer les contrôles biologiques nécessaires. Le patient doit être capable de dépister les signes cliniques de surdosage. Enfin, il doit être averti des éventuelles interférences médicamenteuses (tableau6) et de l'influence de certains aliments particulièrement riches en vitamine K (tableau7) (14).

Les AVK franchissent la barrière placentaire et peuvent entraîner un effet tératogène au premier trimestre de la grossesse. Lorsqu'ils sont administrés entre la sixième et la 12e semaine de grossesse, le risque de malformations est maximal : hypoplasie nasale, asplénie, microcéphalie, atrophie optique...

Le risque hémorragique persiste pour la mère et le fœtus durant toute la grossesse. En revanche, ils se retrouvent en concentration très faible dans le lait maternel et peuvent être utilisés en cas d'allaitement (Sintrom, Coumadine). Aucune altération de l'hémostase n'est objectivée chez le nourrisson ainsi allaité et l'administration hebdomadaire de 1 mg de vitamine K1, préconisée comme alternative préventive dans certains pays, semble inutile (48).

5. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont une cause très fréquente de déséquilibre ou d'accident chez les patients sous AVK. Un grand nombre de médicaments interfère avec la pharmacocinétique des AVK. Certains les potentialisent, tandis que d'autres diminuent leurs effets. Les médicaments les plus dangereux sont ceux qui déplacent la liaison de l'AVK à l'albumine, augmentant brutalement la fraction pharmacologiquement active.

Le tableau 6 regroupe les principales classes de médicaments concernés. En pratique, cette liste est loin d'être exhaustive, et elle est difficile à mettre à jour en raison de l'apparition de nouveaux médicaments. Ainsi, toute modification thérapeutique (introduction, changement de posologie ou arrêt d'un autre médicament ou d'une phytothérapie) doit faire contrôler l'INR 3 à 4 jours après. Toute nouvelle prescription doit conduire le praticien à consulter le cahier des interactions médicamenteuses édité par le dictionnaire Vidal. Pour les associations déconseillées, quand elles ne peuvent absolument pas être évitées, et pour celles nécessitant des précautions d'emploi, le rythme de contrôle de l'INR doit être plus rapproché pendant toute la durée de l'association et quelques jours après son arrêt, afin d'adapter les doses d'AVK en conséquence. Une centaine de spécialités pharmaceutiques contient de l'aspirine sans que cette mention apparaisse clairement pour le patient. Ainsi pour toutes ces raisons, il faut expliquer au patient que toute automédication est fortement déconseillée (31,49).

Tableau 6. Principales interactions médicamenteuses avec les antivitamines K (31)

Potentialisation	Potentialisation	Inhibition
Contre-indication absolue	Association déconseillée ou nécessitant des précautions d'emploi	
Aspirine à forte dose (<3 g par jour) Miconazole (danger +++) Phénylbutazone par voie générale	Aspirine Tétracycline Céphalosporine Pénicillines Néomycine Sulfamides hypoglycémiants Métronidazole Kétoconazole Sulfamides Sulfinpyrazone Anti-inflammatoires non stéroïdiens Ticlopidine, clopidogrel Acide tiénilique Clofibrate Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine Tolbutamine Allopurinol Chloramphénicol Hormones thyroïdiennes (Thyroxine) Amiodarone Cimétidine Isoniazide Quinidine Simvastatine Alcoolisme aigu	Barbituriques Antiépileptiques Rifampicine Griséofulvine Phénytoïde Cholestyramine Éthinylestradiol Nafcilline Oestrogènes Vitamine K Millepertuis Alcoolisme chronique

6. Choix et maniement des AVK

Les AVK sont classés en fonction de leur structure chimique. Il est également classique de les distinguer selon leur demi-vie plasmatique : courte, intermédiaire, longue, voire très longue (tableau II). Le Préviscan a une durée d'action un peu plus longue que celle du Sintrom, mais inférieure à celle de la Coumadine.

Le problème du choix de l'AVK est fréquemment soulevé. L'option d'un produit à durée d'action longue ou intermédiaire permettrait une hypocoagulabilité plus stable, mais avec une modification favorable ou défavorable du risque hémorragique selon les auteurs.

Toutefois, il paraît préférable d'utiliser des produits à longue demi vie en cas d'instabilité de l'hypocoagulation. Une étude rétrospective récente a comparé deux groupes de patients appariés pour le traitement par la warfarine (AVK à demi-vie longue) et l'acénocoumarol (AVK à demi-vie intermédiaire). Dans le cas d'un traitement au long cours préconisé en pathologie artérielle ou cardiaque, l'hypocoagulation obtenue avec la warfarine semble plus efficace et plus rapidement atteinte. De plus, elle apparaît plus stable, avec un INR moins fluctuant, nécessitant moins de contrôles biologiques et de modifications des posologies (44).

Si l'utilisation d'AVK à durée de vie longue apparaît donc mieux adaptée aux traitements prolongés, cet avantage ne semble pas significatif en cas de traitements plus courts, comme en pathologie thromboembolique veineuse. L'efficacité et le rapport bénéfice/risque hémorragique pour les deux types de traitements n'ont pas été nettement établis. Une étude rétrospective sur 6800 patients montre cependant, que les accidents hémorragiques sont moins fréquents sous acénocoumarol que sous phenprocoumone, de demi-vie très longue. Si des fluctuations trop importantes de l'INR apparaissent dans le cas

d'un traitement par AVK à demi-vie courte, il est souhaitable de répartir la dose quotidienne en deux prises.

L'attitude adoptée pour un éventuel surdosage, sans hémorragie, est différente en fonction du type d'AVK : abstention simple d'une prise pour les dérivés à courte durée d'action et prise per os de 1 à 3 gouttes de vitamine K1 (1 à 3 mg) pour les dérivés à longue durée d'action pour raccourcir le délai de retour à la zone thérapeutique idéale (44).

En ce qui concerne la dose de charge, elle est généralement déconseillée. Bien que théoriquement possible pour obtenir un effet anticoagulant plus rapide, elle est considérée comme potentiellement dangereuse.

Une meilleure standardisation de la surveillance biologique par l'INR et la définition des zones thérapeutiques en fonction des indications cliniques ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque des traitements par AVK. Le développement de programmes informatiques de surveillance thérapeutique présente un intérêt croissant après une appréciable économie du nombre de consultations pour l'ajustement des posologies des traitements au long cours.

Enfin, une autre attitude consiste à utiliser l'anticoagulant que le médecin prescripteur est le plus habitué à manier.

Les médecins peuvent utiliser des nomogrammes ou des logiciels informatiques leur permettant d'adapter la dose d'anticoagulant en fonction de l'INR (44).

III. Surveillance et conduites pratiques à tenir dans un traitement par les AVK

1. Surveillances d'un traitement par les AVK

Les antagonistes de la vitamine K sont les antithrombotiques les plus utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques. Actuellement, on estime que près de 1 % de la population française, reçoit un traitement par AVK.

Une meilleure standardisation de la surveillance biologique par l'INR et la définition des zones thérapeutiques en fonction des indications cliniques ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque des traitements par AVK. Le développement de programmes informatiques de surveillance thérapeutique présente un intérêt croissant après une appréciable économie du nombre de consultations pour l'ajustement des posologies des traitements au long cours (44,47,50).

1.1. Conditions préanalytiques

La mesure du temps de Quick, converti en INR, est réalisée sur plasma. Le sang est prélevé dans un tube contenant du citrate de sodium. Les recommandations internationales conseillent d'utiliser du citrate 0,109 M ou 0,105 M au lieu du citrate 0,129 M, parce que l'ensemble des réactifs utilisés est calibré à l'aide de plasmas recueillis sur citrate de faible molarité. Le tube doit être parfaitement rempli (neuf volumes de sang pour un volume de citrate pour un hémocrite compris entre 30 et 55%) pour éviter une dilution excessive ou au contraire une concentration par la solution anticoagulante, ce qui aurait pour effet d'augmenter ou de diminuer. Le tube doit ensuite être centrifugé à 2500 g pendant 15 minutes. Le test doit être effectué dans un délai de 2 heures.

Avant analyse, le tube doit être conservé à température ambiante (laboratoire climatisé). Une température excessive a pour effet d'augmenter l'INR. La réfrigération à 4 °C diminue immédiatement l'INR (activation du facteur VII par

la prékallikréine). La congélation du plasma entraîne une augmentation de l'INR. (31)

1.2. Test utilisé

La surveillance biologique d'un traitement par AVK s'effectue avec un temps de Quick converti en INR. Le temps de Quick explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine K-dépendants : les facteurs II, VII et X. Au cours d'un traitement AVK, l'expression du temps de Quick en taux de prothrombine (TP en %) est affectée par la sensibilité du réactif de laboratoire utilisé (thromboplastine calcique). Pour un même niveau d'anticoagulation, une thromboplastine calcique sensible donne un TP plus bas qu'une thromboplastine calcique moins sensible. Ainsi, le même malade surveillé dans deux laboratoires compétents peut avoir un TP à 20 % ou 35 %. La zone thérapeutique efficace d'un laboratoire (15 à 25 %) peut être différente de celle d'un autre laboratoire (25 à 40 %) en fonction de la sensibilité du réactif utilisé. La sensibilité d'une thromboplastine s'exprime par l'index de sensibilité international (ISI). L'ISI, fourni par le fabricant de réactif, est calculé par rapport à une thromboplastine étalon de référence de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Une thromboplastine sensible a un ISI proche de 1, tandis qu'une thromboplastine moins sensible a un ISI proche de 2 (31).

$INR = (\text{temps de Quick patient} / \text{temps de Quick témoin})^{ISI}$ est un mode d'expression du niveau d'anticoagulation indépendant de la sensibilité de la thromboplastine. Il permet de définir un niveau d'anticoagulation modéré (INR compris entre 2 et 3) ou élevé (INR compris entre 3 et 4,5).

Le temps de céphaline et activateur est moins sensible à l'effet anticoagulant des AVK que le temps de Quick. Il est donc inutile de l'associer à l'INR, sauf en cas de surdosage où il donne un renseignement complémentaire sur le degré d'hypocoagulabilité et au cours d'un relais héparine non fractionnée-AVK

puisque c'est le test de choix pour mesurer l'effet anticoagulant de l'héparine. Au cours d'un relais héparine de bas poids moléculaire-AVK, l'INR sera utilisé seul (31).

Afin d'illustrer concrètement l'intérêt de l'expression des résultats en termes d'INR, on peut prendre l'exemple de trois malades sous traitement AVK et surveillés dans deux laboratoires différents. On peut voir que, malgré des TP significativement différents, les INR calculés sont pratiquement identiques.

Il a été montré que la surveillance par l'INR s'accompagnait d'une diminution des complications hémorragiques par rapport à une surveillance par le TP. En conclusion, seul l'INR et non le TP, doit être utilisé pour surveiller les traitements par AVK (31).

1.3. Zones thérapeutiques exprimées en INR

Il existe un consensus international sur les valeurs cibles de l'INR que l'on doit chercher à obtenir selon les indications du traitement. Les zones sont résumées dans le tableau 7 (31).

1.4. Dispositifs d'autocontrôle

La surveillance de l'INR à domicile est possible grâce à de petits appareils portatifs. Trois appareils différents existent sur le marché : CoaguChekt, ProTimet, Avocet PTt. Ils sont utilisés depuis une dizaine d'années dans divers pays d'Europe, aux États-Unis et en Australie. Leur utilisation est facile (recueil d'une goutte de sang au bout du doigt), rapide (résultat en 3 minutes), simple (pas de calibration manuelle, ni de préparation de réactifs). Seul un contrôle de qualité doit être effectué avant chaque INR. La précision de ces automates utilisant du sang capillaire, semble être aussi bonne que celle de l'analyse traditionnelle. L'utilisation de ces appareils diminue les problèmes

préanalytiques. Ces automates gardent en mémoire les INR précédents. Les patients utilisant l'autocontrôle s'investissent davantage dans leur traitement et passent plus de temps dans la zone thérapeutique que les patients suivis de façon traditionnelle (79,2 % du temps pour l'automesure et seulement 54,4 % pour le suivi traditionnel au laboratoire). Il est à noter que leur utilisation n'est envisageable que chez des patients motivés, ayant reçu une éducation thérapeutique et jugés aptes par leur médecin traitant. Ces appareils n'ont pas encore été introduits en France car en l'état actuel de la législation, les INR réalisés sur ces appareils ne peuvent être validés et remboursés que s'ils ont été faits par un biologiste dans un laboratoire, ce qui en diminue largement l'intérêt (31,51).

2. Surveillance par contrôle de l'INR

En début de traitement par les anti-vitamines K, il faut rechercher la dose appropriée à chaque patient car la même dose d'antivitamine K ne provoque pas le même ralentissement de la coagulation chez tous les patients.

Puis, il faut effectuer une surveillance régulière tout au long du traitement pour éviter un surdosage avec risque d'hémorragie, ou un sous-dosage avec risque de thrombose. Cette surveillance passe par le contrôle de l'INR.

Donc la surveillance biologique du traitement doit se faire à l'aide de l'INR. Cette expression en INR doit être exclusivement réservée aux traitements AVK. Lors des conférences de consensus, il avait déjà été formulé l'idée que l'INR devait remplacer tous les autres modes d'expression du temps de Quick, chez les patients sous traitement anticoagulant oral. Toutefois, différents problèmes persistent (14,29).

– Le biologiste est aujourd'hui confronté au choix de la thromboplastine qu'il va utiliser. En pratique, il peut choisir une thromboplastine « classique », obtenue par extraction à partir de broyats de cerveau de lapin, d'ISI proche de 2 (>1,5) ou une thromboplastine recombinante, d'ISI proche de 1. Il est bien établi que

les thromboplastines recombinantes ont une sensibilité augmentée au facteur VII.

– Au plan théorique, on est tenté d'utiliser les nouvelles thromboplastines. En effet, elles ont un ISI voisin de 1. En pratique, le coefficient de variation de la méthode est d'environ 7 % aux États-Unis où l'on utilise des thromboplastines dont l'ISI est proche de 1, et de 12 à 14 % en France où l'emploi des thromboplastines d'ISI voisin de 2 est majoritaire. Une discussion reste aujourd'hui ouverte entre les partisans des thromboplastines à ISI inférieur à 1,7 (correspondant aux recommandations des experts, réactifs plus sensibles, INR plus satisfaisant) et ceux qui prônent l'emploi des réactifs à ISI voisin de 2.

Il est aujourd'hui bien établi que, suivant l'appareillage utilisé, l'ISI d'un réactif, fourni par le fabricant, peut en fait varier d'un laboratoire à l'autre (44).

Une solution est proposée pour s'affranchir des erreurs liées à ces variations. Elle consiste à utiliser des plasmas lyophilisés, calibrés en INR pour recalculer dans chaque laboratoire et pour chaque lot de réactif l'ISI de la thromboplastine utilisée, dans les conditions locales, en suivant ainsi les recommandations de l'OMS. L'amélioration de la précision de l'INR passe par l'utilisation de plasmas témoins de référence.

Une hiérarchisation des zones thérapeutiques en fonction du contexte clinique a été adoptée de façon consensuelle (tableau 7) (14, 44).

L'hypocoagulabilité souhaitée se définit maintenant selon un schéma simple :

– $3 < \text{INR} < 4,5$ pour les prothèses valvulaires mécaniques. (Certains auteurs américains ont même proposé récemment une intensité moindre : $2,5 < \text{INR} < 3,5$).

– $2 < \text{INR} < 3$ pour les autres indications (sauf dans les rares cas d'utilisation des AVK en prévention préopératoire de la maladie thromboembolique veineuse : INR de l'ordre de 1,5) (14, 44).

Tableau 7. – Zones thérapeutiques selon l'indication et durées de traitement correspondantes (31)

Indications	Recommandations INR - durée de traitement
<p>Prévention des complications thromboemboliques artérielles et veineuses des cardiopathies emboligènes, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibrillation auriculaire (FA) selon les conditions suivantes : - âge -65 ans avec facteurs de risques* 65 à 75 ans -75 ans** <p>*Antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral</p> <p>En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée</p> <p>**Après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque</p>	<p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; À vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p>
<p>Valvulopathies mitrales (particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) : dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontanée décelée en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme</p>	<p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p>
<p>Prothèses valvulaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - prothèses mécaniques en position mitrale - prothèses mécaniques en position aortique <p>avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche sévère, antécédent thromboembolique, FA...) ou de 1^{re} génération sans autre facteur de risque ou de 2^e génération</p> <ul style="list-style-type: none"> - prothèses mécaniques en position tricuspide - prothèses biologiques 	<p>Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie Cible 3,7 ; INR 3 à 4,5 ; à vie</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>Infarctus du myocarde</p> <ul style="list-style-type: none"> - prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène... - prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine 	<p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 1-3 mois</p> <p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p>
<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine</p>	<p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 ; 3 à 6 mois*</p> <p>*Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution)</p>
<p>Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche</p>	<p>Cible 2,5 ; INR 2 à 3 Durée en fonction du risque thromboembolique</p>
<p>Prévention des thromboses sur cathéter (à faible dose)</p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié Pas de contrôle, sauf à j8 pour éliminer une hypersensibilité</p>

3. Conduites pratiques à tenir dans un traitement par les AVK

2.1. Prescription

Compte tenu de la gravité de la pathologie thrombotique, de la longue durée du traitement et de la gravité de certains accidents hémorragiques, une telle prescription exige des précautions strictes.

- Un interrogatoire et un examen clinique attentifs sont indispensables à la recherche d'une contre-indication. L'interrogatoire analysera plus particulièrement les antécédents hémorragiques (gynécologiques, obstétricaux, chirurgicaux,) ; il dépistera les risques d'interactions médicamenteuses. Il faut également s'assurer que le comportement psychologique du sujet et son environnement familial permettront un suivi satisfaisant du traitement et des contrôles.

- Un bilan d'hémostase préthérapeutique est nécessaire pour dépister un trouble de la coagulation qui pourrait contre-indiquer le traitement : temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de Quick (TQ), numération plaquettaire. La détermination du groupe sanguin paraît souhaitable. (52,53)

2.2. Choix d'une molécule AVK

Le Sintrom® 4 mg (Acénocoumarol) est le seul représentant des antivitamines au Maroc.

Le problème du choix de l'AVK est fréquemment soulevé. Toutefois, il paraît préférable d'utiliser des produits à longue demi-vie en cas d'instabilité de l'hypocoagulation. Une étude rétrospective récente a comparé deux groupes de patients appariés pour le traitement par la warfarine (AVK à demi-vie longue) et l'acénocoumarol (AVK à demi-vie intermédiaire). Dans le cas d'un traitement au long cours préconisé en pathologie artérielle ou cardiaque, l'hypocoagulation obtenue avec la warfarine semble plus efficace et plus rapidement atteinte. De plus, elle apparaît plus stable, avec un INR moins

fluctuant, nécessitant moins de contrôles biologiques et de modifications des posologies (53,54).

Si l'utilisation d'AVK à durée de vie longue apparaît donc mieux adaptée aux traitements prolongés, cet avantage ne semble pas significatif en cas de traitements plus courts, comme en pathologie thromboembolique veineuse. L'efficacité et le rapport bénéfice/risque hémorragique pour les deux types de traitements n'ont pas été nettement établis. Si des fluctuations trop importantes de l'INR apparaissent dans le cas d'un traitement par AVK à demi-vie courte, il est souhaitable de répartir la dose quotidienne en deux prises (55).

2.3. Conduite pratique

La première obligation du prescripteur est d'informer et d'éduquer le patient dans le but d'améliorer son adhésion au traitement. Souvent, ce que l'on croit être de la non-observance est en fait une non-adhésion au traitement par manque d'information. Ceci s'observe par exemple chez les patients qui ne savent pas pourquoi un traitement anticoagulant oral leur a été prescrit. Si le patient n'est pas en mesure de la comprendre, cette information doit être dispensée à un membre de sa famille qui le prendra en charge.

Il est déconseillé d'utiliser une dose de charge au début du traitement, parce que la sensibilité du malade aux AVK est imprévisible. Certains seront équilibrés avec un quart de comprimé, tandis que d'autres nécessiteront deux comprimés par jour. **Il est recommandé d'administrer un comprimé par jour, le soir de préférence, et de faire le premier contrôle biologique au matin du 2^{ème} jour** (soit 48h plus ou moins 12h après) pour détecter suffisamment tôt une éventuelle hypersensibilité. Le contrôle suivant sera réalisé au matin du 3^{ème} ou du 4^{ème} jour selon la demi-vie de la molécule utilisée (3^{ème} jour pour les AVK à demi-vie courte, 4^{ème} jour pour les AVK à demi-vie longue) (52,56).

En fonction du résultat de cet INR, la dose du soir peut être augmentée ou diminuée de un quart à un demi-comprimé. Pour la Coumadine®, on raisonne en milligrammes : le traitement est débuté à la dose de 5 mg, puis augmenté ou diminué par paliers de 1 ou 2 mg en fonction des résultats de l'INR. Toute modification de posologie doit être contrôlée par un INR, 2 à 3 jours après.

>> Équilibrer un traitement par AVK demande au minimum 4 à 8 jours.

Pour un certain nombre d'AVK, des abaques aident le médecin à prédire la dose d'équilibre qui sera nécessaire en fonction de l'INR obtenu par exemple à la 72^{ème} heure après le début du traitement.

Le sujet âgé nécessite en moyenne des doses plus faibles de 25% à 50% par rapport au sujet plus jeune. Au début du traitement, la recherche de la dose moyenne d'équilibre peut prendre plusieurs jours. Pour aider le médecin, des algorithmes permettant de prévoir cette dose ont été proposés, notamment pour la Coumadine® et le Préviscan®. De tels algorithmes permettent de réduire significativement le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre thérapeutique, mais ils ne suppriment nullement l'obligation d'effectuer les contrôles prévus ci-dessus (14,52,56).

Ensuite, une fois le traitement équilibré, la surveillance biologique par l'INR sera réalisée tous les 8 jours, puis tous les 15 jours, puis tous les mois.

En cas de nécessité d'ajustement très précis des doses, la sécabilité des comprimés au-delà d'une limite raisonnable qui est le quart de comprimé, peut être difficile. Ainsi, il n'est pas réaliste de prescrire par exemple un demi-comprimé plus un huitième. Avec les AVK à demi-vie longue, il est possible de prescrire des doses variables en alternance sur 2 jours, dans la mesure où les doses ne diffèrent pas de plus de un quart de comprimé ou d'1 milligramme d'un jour à l'autre. Le respect de la prescription peut être difficile avec ce mode d'administration discontinu en raison de l'effort de mémoire qu'il demande au patient, et il est recommandé d'établir un calendrier avec la dose en clair

pour chaque jour du mois ou d'utiliser un pilulier pour préparer à l'avance ces posologies variables. L'intérêt d'un pilulier est de pouvoir mettre en évidence les oublis ou au contraire les prises multiples le même jour. En revanche, il n'est pas souhaitable d'utiliser ce mode discontinu pour les AVK à demi-vie courte ce qui pourrait induire des oscillations de l'INR dans le temps, rendant aléatoire l'ajustement de posologie d'AVK en fonction du jour de contrôle biologique. Une prise unique par jour est le garant d'une meilleure observance et d'une diminution du risque d'erreur (31, 33).

Devant tout signe clinique hémorragique évoquant un surdosage ou à l'occasion de tout épisode susceptible de modifier l'équilibre vitamine K/AVK, il est nécessaire de demander un contrôle anticipé de l'équilibre du traitement. Les doses de médicament, les résultats du contrôle biologique et les événements intercurrents sont notés soigneusement sur un carnet de surveillance qui facilite la prise en charge du malade par le médecin. Très souvent, les AVK sont prescrits en relais d'un traitement par l'héparine. Lorsqu'il s'agit d'héparine non fractionnée, la surveillance biologique associe le TCA et l'INR, lorsqu'il s'agit d'héparine de bas poids moléculaire, la surveillance se résume à l'INR (44, 52, 56).

Une meilleure standardisation de la surveillance biologique par l'INR et la définition des zones thérapeutiques en fonction des indications cliniques ont permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque des traitements par AVK.

3. Recommandations concernant l'utilisation du traitement par AVK

3.1. Recommandations de l'Afssaps

- Le traitement par AVK doit être prescrit après évaluation des risques thrombotique et hémorragique du patient concerné. Il faut réévaluer régulièrement ces risques, surtout chez les patients âgés, pour éventuellement interrompre le traitement et le remplacer par l'aspirine.

- Le patient doit recevoir une éducation concernant son traitement par antivitamines K, il doit tenir un carnet de suivi et ne doit pas s'automédiquer.

- Il ne faut pas prescrire de dose de charge.

- La dose est individuelle. Le seul test biologique à utiliser pour l'adaptation des doses est l'INR, qui doit se situer généralement entre 2 et 3 (INR cible : 2,5). L'utilisation du TP pour l'adaptation posologique est proscrite.

- Chez le sujet âgé, il faut débiter le traitement par une dose réduite de moitié par rapport au sujet jeune.

- Le premier INR doit être réalisé environ 36 heures (48 heures plus ou moins 12 heures) après la première prise afin de détecter une éventuelle hypersensibilité au traitement : si cet INR est supérieur à 2, il faut diminuer la dose.

- Il faut surveiller ensuite l'INR tous les 2 à 4 jours, jusqu'à l'obtention de deux INR successifs dans la zone thérapeutique. Ensuite, l'INR doit être contrôlé deux à trois fois par semaine pendant deux à trois semaines.

- En phase de stabilité de l'INR, celui-ci doit être réalisé au minimum tous les mois.

- Il faut augmenter la fréquence de réalisation des INR devant tout événement susceptible de déséquilibrer le niveau d'anticoagulation. Il faut par exemple rapprocher les INR en cas de modification posologique, de modification des traitements associés et de troubles digestifs à type de vomissements ou de diarrhées.

- En cas de difficultés pour stabiliser le traitement, il est possible de remplacer la spécialité prescrite par une autre molécule (57).

3.2. Recommandations de la société française de cardiologie de 1997

Elles sont très semblables aux recommandations internationales :

- Les AVK à demi-vie longue ou intermédiaire doivent être préférés, en raison d'un effet hypocoagulant plus stable. En cas d'utilisation d'AVK à demi-vie courte, l'administration doit être répartie en deux prises quotidiennes.

- L'INR doit être dosé le matin en cas d'utilisation d'AVK à demi-vie longue ou intermédiaire, afin de modifier la dose sans délai si besoin.

- Il faut surveiller de temps en temps le capital globulaire du patient pour dépister toute hémorragie infraclinique (58).

3.3. Recommandations de la 7ème conférence de l'American College of Chest Physicians (ACCP) sur le traitement antithrombotique et thrombolytique de 2004

- Il faut instituer le traitement par antivitamines K à des doses quotidiennes situées entre 5 et 10 mg de warfarine pour le premier ou les deux premiers jours de traitement pour la majorité des patients (niveau de preuve : grade 2B).

- Il faut recommander de mettre en route le traitement par une dose inférieure ou égale à 5 mg chez les sujets âgés et chez les patients débilisés, les patients dénutris et les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive ou pathologie hépatique (niveau de preuve : grade 2C).

- Il est recommandé de débiter les INR après les deux ou trois premières administrations de traitement anticoagulant oral. Après stabilisation des INR, l'intervalle entre les INR ne doit pas excéder 4 semaines (grade 2C).

- L'INR cible pour la prévention des AVC ischémiques chez les patients en fibrillation auriculaire doit être entre 2 et 3.

- La surveillance d'un patient sous AVK doit se faire dans un cadre systématique et coordonné, incluant l'éducation du patient, la surveillance systématique de l'INR, et une bonne communication avec le patient

concernant les résultats des INR et les changements de dosage de l'AVK (grade 1C+) (59).

3.4. Recommandations de la société américaine de gériatrie

Elle plaide pour la réalisation d'INR quotidiennement pendant la phase d'équilibration. En pratique, la surveillance quotidienne est souvent difficile chez les sujets très âgés au capital veineux réduit. Il paraît **raisonnable d'effectuer un INR au 3^{ème} j** pour adapter la posologie et repérer une hypersensibilité aux AVK puis ensuite toutes les 48 h jusqu'à équilibre. Une surveillance rapprochée de la numération formule sanguine (NFS) peut être recommandée pendant la phase d'équilibration à la recherche d'une déglobulisation souvent asymptomatique (35).

3.5. Recommandations de Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) 2008 : Surdosage en AVK

- Quelque soit la gravité de l'hémorragie, La mesure de l'INR en urgence est recommandée. Ainsi que la recherche de la cause du saignement.

- En cas d'hémorragie grave, Il est recommandé :

D'arrêter l'AVK ;

D'administrer en urgence du concentré de facteurs vitamino-K dépendants (aussi appelé PPSB (Kaskadil® et Octaplex®)) et de la vitamine K (grade C) ;

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

- En cas de traumatisme crânien, sont recommandées :

L'hospitalisation systématique pour surveillance pendant au moins 24 h, la réalisation d'un scanner cérébral immédiatement s'il existe une symptomatologie neurologique, dans un délai rapide (4 à 6 heures) dans les autres cas (grade C).

- Réintroduction des AVK après une hémorragie grave :

Si l'indication des AVK est maintenue et lorsque le saignement est contrôlé, un traitement par HNF ou HBPM à dose curative est recommandé, en parallèle de la reprise des AVK.

Il est recommandé que la réintroduction de l'anticoagulation se déroule en milieu hospitalier, sous surveillance clinique et biologique.

- Médicaments utilisables en cas d'hémorragie grave :

La vitamine K et le concentré de facteurs vitamino-K dépendants sont les moyens médicamenteux les plus appropriés.

Sauf en cas d'indisponibilité d'un concentré de facteurs vitamino-K dépendants, il est recommandé de ne pas utiliser le plasma dans le seul but d'antagonisation des effets des AVK (grade B).

Il est recommandé de ne pas utiliser le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) dans le but d'antagonisation des effets des AVK (grade C) (18).

4. Education des patients

4.1. Consignes générales

Il consiste à bien expliquer à un patient les objectifs de son traitement sans en occulter les risques et en abordant avec lui dans des entretiens individuels ou séances de groupe, les attitudes les plus adaptées dans son quotidien pour réduire ces mêmes risques, permet de placer ce même patient au coeur de son traitement et de l'impliquer durablement dans la gestion et le maintien de celui-ci. Pour ce qui se rapporte au traitement par antivitamine K, la sécurité du patient augmente au prorata du temps passé dans la fenêtre thérapeutique contrôlée par le dosage de l'INR.

L'éducation thérapeutique appliquée aux patients traités par antivitamine K est ici utilisée dans sa définition textuelle, avec pour but de réduire les complications du traitement en augmentant la sécurité du patient.

Le programme d'éducation thérapeutique au traitement par antivitamine K respecte les recommandations de bonnes pratiques professionnelles basées sur la multidisciplinarité (médecin, biologiste, pharmacien, infirmière, patient éduqué), le diagnostic éducatif, le projet éducatif, les outils pédagogiques, l'évaluation des acquis et compétences : autant d'éléments réévalués et reformulés à chaque rencontre programmée dans le contrat éducatif, chaque entrevue sollicitée par le patient ou nécessitée par la survenue d'un événement potentiellement à risque.

Les auteurs insistent plus sur les sessions d'éducation thérapeutique en groupe et les moyens utilisés pour animer leurs phases transmissives et participatives : méta plan, mises en situation et cartes décisionnelles, atelier médicaments, atelier de manipulation, livret explicatif, carnet de traitement, cas cliniques, carnet de voyage, questionnaire d'évaluation des connaissances.

Tout ceci encadré par les contraintes de temps, de lieu, les contraintes administratives et institutionnelles. Autant de moyens et méthodes utilisables en pratique hospitalière ou de ville, parce que l'éducation thérapeutique du patient traité par antivitamine K doit être proposée dès que ce traitement est mis en place, que ce soit dans des structures dédiées certes mais aussi au cabinet du médecin traitant.

L'éducation thérapeutique du patient est un droit pour lui, est donc une obligation à remplir pour le monde soignant ; elle est écrite au sein de tous les textes officiels qui traitent du bien-être du patient moins dans les rôles des structures de reconnaissance clinique ou financière.

L'éducation thérapeutique du patient permet une nouvelle attitude du soignant vis-à-vis du malade, développant des qualités d'écoute attentive et active, d'échanges, de négociation et de partage de compétences sans transfert de la responsabilité médicale (21, 60).

4.2. Précautions à respecter

Ces précautions que les patients doivent les exécuter, sont :

- ayez toujours sur vous la carte précisant que vous êtes sous anticoagulant
- la prise doit être régulière et à heure fixe, de préférence le soir
- en cas d'oubli, il est inutile de doubler la dose, appelez votre médecin
- évitez de prendre des médicaments sans avis médical type aspirine, anti-inflammatoire, antibiotiques car ceux-ci peuvent modifier l'effet du traitement anticoagulant
- signalez à tout professionnel de santé que vous êtes sous anticoagulants (dentiste, chirurgie, anesthésiste, infirmière,...)
- prévenez votre médecin en cas de saignements anormaux (nez, gencives, urines, selles,...)
- évitez de pratiquer des sports avec risque de coups ou de chutes et faites attention en bricolant ou jardinant de ne pas vous blesser
- certains aliments en particulier les légumes (choux, choux-fleurs, brocoli, épinards, haricots verts, carottes) contiennent de la vitamine K.

- Ne les supprimez pas, au contraire, mangez-en régulièrement de façon à ce que votre INR reste bien stable.

En plus lorsque le traitement AVK est démarré à l'hôpital, les patients acquièrent un certain nombre d'informations. Cependant, en l'absence d'un programme structuré, les connaissances acquises sont fragmentaires et très nettement insuffisantes pour contribuer à la sécurité du patient. Même si ceux initialement traités avant hospitalisation présentent logiquement un niveau de connaissance supérieur, celui-ci est encore loin du seuil 90-100 % que l'on serait en droit d'attendre. Tout ceci justifie de proposer systématiquement aux patients hospitalisés traités par AVK une consultation (16).

5. Quelques problèmes particuliers

AVK en pédiatrie

Tous les AVK ne peuvent pas être utilisés en pédiatrie. Pour la Coumadine, le Préviscan et le Sintrom, les posologies chez l'enfant reposent à la fois sur l'expérience pratique et des données issues des études en pédiatrie. Les autres AVK ne doivent pas être utilisés en raison de l'absence de données sur leur usage pédiatrique. Les AVK sont déconseillés chez l'enfant de moins de 1 mois en raison de la carence physiologique en facteurs vitamine K-dépendants durant cette période. En l'absence de données, les recommandations concernant l'intensité et la durée du traitement découlent de celles de l'adulte. Les enfants de moins de 1 an requièrent des doses moyennes de l'un ou l'autre des AVK, significativement plus importantes que chez les enfants de plus de 3 ans. Avant 3 ans, la variabilité est grande d'un enfant à l'autre alors qu'après, les valeurs se rapprochent progressivement de celles de l'adulte. Du fait des variabilités importantes de l'INR chez l'enfant, l'intervalle entre deux INR ne doit pas dépasser 15 jours (61,62).

En pratique, ces recommandations sont rarement respectées, mais tout déséquilibre du traitement expose l'enfant aux mêmes risques que chez l'adulte. En pédiatrie, la dose d'AVK est calculée en fonction du poids et il n'existe pas de formulation pédiatrique des divers médicaments AVK. Les doses moyennes pour obtenir un INR entre 2 et 3 sont proposées à titre indicatif dans le tableau 7. La coumadine présente l'avantage d'exister en comprimés sécables de 2 mg. Les autres AVK peuvent être reconditionnés par les pharmacies centrales des hôpitaux. Ils sont alors réduits en poudre. La dose calculée est alors pesée précisément puis conditionnée dans des gélules qui sont ouvertes au moment de l'administration pour incorporer la poudre à un liquide quelconque (lait, eau).

AVK, grossesse et allaitement

Les risques liés aux AVK durant la grossesse concernent essentiellement le fœtus et le nouveau né, les complications maternelles étant très rares. Les AVK franchissent la barrière placentaire, contrairement à l'héparine. Ils sont tératogènes, notamment lorsqu'ils sont administrés entre la 6e et 12e semaines de grossesse, entraînant des malformations des os propres du nez, des punctuations épiphysaires, un syndrome d'asplénie. La fréquence de ces complications est difficile à apprécier, les chiffres variant selon les auteurs de 5 à 30% pour les estimations les plus pessimistes (63).

Quelques rares cas d'anomalie du système nerveux central ont été rapportés chez des enfants exposés in utero aux 2e et 3e trimestres de grossesse. Les AVK peuvent aussi entraîner des manifestations hémorragiques chez le fœtus. Au 3e trimestre, une hypocoagulabilité excessive, liée à un surdosage en AVK, pourrait entraîner des morts foetales in utero. La possibilité de fausse couche est rapportée pendant toute la durée de la grossesse. Durant les 15 derniers jours, le risque hémorragique concerne l'accouchement. Pour ces raisons, les AVK devront être si possible évités durant toute la durée de la grossesse. La prescription des AVK durant le second trimestre doit être réservée exclusivement aux cas où l'héparine ne peut être, notamment en cas de prothèse mécanique intracardiaque. La prescription ou la poursuite d'un AVK chez une femme enceinte relève toujours d'un avis très spécialisé impliquant le médecin traitant, le cardiologue et l'obstétricien. Dans ces conditions, les patientes sont traitées par héparine jusqu'à la 13e semaine, un relais AVK est réalisé jusqu'au milieu du 3e trimestre et l'héparine est reprise jusqu'à l'accouchement avec un nouveau relais AVK en post-partum (63).

En pratique, il est indispensable d'assurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer, sous traitement AVK. Le stérilet est contre-indiqué en raison des risques hémorragiques qu'il entraîne. Chez la femme pour laquelle

les oestroprogestatifs aggraverait trop le risque préexistant de maladie thromboembolique, on peut utiliser des progestatifs purs, en sachant que leur efficacité anticonceptionnelle n'est pas absolue. Cette attitude est discutée par certains spécialistes de l'hémostase qui estiment que les oestroprogestatifs n'aggravent pas le risque en raison de l'hypocoagulabilité induite par les AVK, si le traitement est correctement équilibré. Au moindre doute, il faut réaliser un test de grossesse pour pouvoir interrompre à temps le traitement AVK et le remplacer par une héparine.

Divers auteurs ont montré que la Coumadine ne passait pas dans le lait maternel. Les autres médicaments AVK n'ont pas été étudiés, il ne faut donc pas les prescrire chez une femme qui allaite.

Les mentions légales des AVK en France contre-indiquent l'utilisation de tous les AVK. Il est possible d'utiliser la Coumadine en supplémentant le nourrisson avec une dose de 2 mg de vitamine K1 Roche per os par semaine (63).

AVK et anticorps antiphospholipides

Les anticorps de type lupique entraînent un risque de thrombose. Il y a donc une forte probabilité, pour les patients présentant ce type d'anomalie, d'être traités un jour par AVK. Si le temps de Quick est allongé dans le bilan préthérapeutique, il faut contacter un spécialiste d'hémostase pour la conduite pratique du traitement, afin de définir une autre cible INR, choisir pour la réalisation des INR un réactif thromboplastine peu sensible, ou choisir d'autres paramètres pour le suivi, par exemple le dosage du facteur X ou du facteur II (61,64).

AVK et chirurgie

En cas d'intervention chirurgicale programmée, la difficulté est d'évaluer le risque hémorragique par rapport au risque thrombotique lié à un arrêt des AVK. Si le geste est peu invasif (extraction dentaire simple, biopsie cutanée ou biopsie de lésion superficielle), avec possibilité d'hémostase locale par compression ou application de médicaments hémostatiques locaux (Exacyl), la

poursuite du traitement AVK est possible, avec un INR compris entre 2 et 3. Si le geste chirurgical entraîne un risque hémorragique, le traitement AVK doit être arrêté 4 jours avant l'intervention. Le patient est protégé par une injection sous-cutanée d'HBPM débutée 36 heures après l'arrêt des AVK. L'HBPM sera arrêtée 12 à 18 heures avant l'intervention. Les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique sont protégés par l'héparine calcique prescrite 24 heures après l'arrêt des AVK, à dose curative pour éviter une thrombose de la valve (400 à 600 unités/kg/24 h fractionnées en trois pour une injection toutes les 8 heures), ajustée ensuite en fonction du TCA qui devra se trouver dans la zone thérapeutique de l'héparine non fractionnée. L'injection du matin du jour de l'intervention est sautée. Un INR est demandé la veille de l'intervention. S'il est inférieur à 1.5, l'acte chirurgical peut être effectué sans risque hémorragique majeur. S'il est supérieur à 1.5, on administre 1 mg de vitamine K1 et on reconstruit l'INR le jour de l'intervention. L'héparine est reprise dès que possible après le geste chirurgical. Durant toute la durée du traitement par héparine, les plaquettes doivent être surveillées deux fois par semaine. Un relais héparine-AVK est entrepris dès que l'équipe chirurgicale estime que le risque hémorragique, notamment celui dû à la chute d'escarre, est écarté.

En cas d'intervention chirurgicale urgente, on utilise du PPSB (Kaskadil) pour restaurer immédiatement une coagulabilité normale (65,66).

6. Modalités du relais héparine-AVK

L'introduction des AVK en relais d'une héparinothérapie implique une période de chevauchement de 3 à 6 jours en fonction de la molécule d'AVK, de la dose et de la sensibilité du patient. Une surveillance biologique accrue est impérative pendant cette période. L'INR est vérifié à la mise en route du traitement, puis toutes les 48 heures pendant 4 à 6 jours. L'héparinothérapie est maintenue à doses efficaces jusqu'à l'obtention d'un INR stabilisé dans la

fourchette thérapeutique pendant 2 jours consécutifs. Ces 2 jours de stabilité permettent de confirmer la qualité du relais et l'obtention du niveau d'hypocoagulation recherché. Il faut s'assurer que la mesure du temps de Quick est faite par une thromboplastine calcique supplémentée d'un inhibiteur de l'héparine (sulfate de protamine). Le contrôle de l'INR est ensuite réalisé deux fois par semaine, puis espacé toutes les 3 semaines si une bonne stabilité est obtenue. Toute modification de la posologie entraîne un contrôle supplémentaire 6 à 10 jours plus tard. Ce délai doit tenir compte de l'importance de la modification de posologie et de la demi-vie du produit. Les changements minimes de posologie ne modifient l'INR qu'au bout de plusieurs jours de traitement (47).

L'utilisation d'AVK à demi-vie longue semble préférable en raison d'une moindre variabilité de l'anticoagulation sur 24 heures. La dose initiale correspond en règle générale à un comprimé d'AVK (sauf pour la Coumadine pour laquelle la dose initiale est comprise entre 5 et 10 mg). Une prise unique par jour est le garant d'une meilleure observance et d'une diminution du risque d'erreur (47).

IV. Prise en charge des accidents hémorragiques sous AVK

Les traitements anticoagulants, en premier lieu les antivitamines K (AVK) permettent de prévenir la survenue d'événements thromboemboliques dans de nombreuses situations : prothèse valvulaire cardiaque mécanique, fibrillation auriculaire, thrombophlébite profonde et/ou embolie pulmonaire. Le nombre des patients traités par les AVK devrait s'accroître dans les années à venir en tenant compte du vieillissement de la population marocaine et de l'augmentation de l'incidence des pathologies cardiovasculaires (18,67,68).

Dans la plupart des cas, l'anticoagulation au long cours est assurée par un AVK. Or, on sait que l'index thérapeutique des AVK est faible. En effet, le risque hémorragique reste proche du bénéfice obtenu sur les accidents thrombotiques. La survenue d'un saignement sous anticoagulant est un événement dont la fréquence et la gravité en font une situation redoutée. La stratégie de prise en charge des accidents des anticoagulants apparaît donc comme un impératif de santé concernant tous les professionnels de santé. Elle doit être la plus codifiée possible pour en faciliter l'application (69, 70, 71, 72).

1. Définitions des critères de gravité

La définition de critères de gravité a paru essentielle pour permettre une standardisation de la prise en charge médicale. Ces critères ont été notamment élaborés à partir des études portant sur les médicaments anticoagulants, dans lesquelles le risque hémorragique est constamment étudié. Il existe différentes classifications des accidents hémorragiques, utilisant des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine) voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine). Ces classifications sont très hétérogènes et utilisent des données parfois subjectives. Il est néanmoins nécessaire de dégager de manière pragmatique des événements qui vont requérir une révision rapide du traitement anticoagulant. Il s'agit donc plus d'identifier une situation pour mettre rapidement en oeuvre un traitement spécifique que de dégager simplement des critères de gravité, par exemple à but pronostic. Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- Instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou tout signe de choc.

- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- Nécessité de transfusion sanguine.
- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple.
- Hémorragie intracrânienne et intraspinale.
- Hémorragie intra-oculaire et rétro orbitaire.
- Hémothorax, hémo- et rétropéritoine, hémopéricarde.
- Hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge....
- Hémorragie digestive aiguë.
- Hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de « non grave » (67,68).

2. Moyens d'antagonisation

La problématique du traitement par AVK est particulière. Il s'agit d'un traitement extrêmement simple à neutraliser, avec une efficacité totale, immédiate et pérenne. Il existe finalement peu de molécules dans la pharmacopée actuelle pour lesquelles on dispose d'une telle garantie d'antagonisation. Malgré tout, les moyens pour rétablir un état de normocoagulation en cas de prise d'AVK restent flous et problématiques pour bon nombre de praticiens, y compris en milieu hautement spécialisé. L'antagonisation rapide d'un traitement AVK nécessite l'administration de concentrés de facteurs de coagulation (communément PPSB) et de vitamine K. Le PPSB est l'antidote des AVK. Cette association est déjà recommandée par les sociétés savantes anglo-saxonnes. Il s'agit simplement d'apporter les facteurs procoagulants vitamino-K dépendants dont la synthèse est altérée par les AVK. L'administration de vitamine K est essentielle au regard des propriétés pharmacologiques des facteurs de la coagulation. En effet, la demi-vie courte (5 à 6 heures) du facteur VII limite la durée d'action du PPSB. La vitamine K, en

permettant une production endogène hépatique des facteurs 5 à 6 heures après son administration prend le relais des facteurs exogènes apportés et assure le maintien d'une hémostase correcte à partir de la 6e heure et jusqu'à disparition des molécules AVK circulantes. Il s'agit d'un traitement efficace, avec très peu d'effets secondaires rapportés. Toutes les publications convergent vers une supériorité des concentrés de facteurs de coagulation par rapport à l'administration de plasma frais congelé (PFC), en termes d'efficacité, de rapidité de correction et d'effets secondaires. L'apport de PFC aura donc pour but, en cas d'hémorragie grave sous AVK, non pas l'antagonisation des AVK, mais la correction du déficit en facteur de coagulation induit par l'hémorragie. Son utilisation doit donc être envisagée de la même manière que dans n'importe quelle hémorragie grave, seulement après correction de l'hypocoagulation induite par l'association PPSB-vitamine K. Les facteurs de coagulation doivent être administrés par voie intraveineuse (18).

La relation logarithmique entre INR et temps de Quick implique une augmentation exponentielle des valeurs d'INR.

En pratique, la posologie recommandée en cas d'hémorragie grave est de 20 à 30 UI/kg d'équivalent facteur IX. En cas de préparation diluée à 25 UI/ml de facteur IX on retient alors une dose simple de 1 ml/kg. La solution finale reconstituée dépasse rarement les 100 ml. Il faut bien comprendre que ce n'est pas l'INR d'arrivée du patient qui est important en cas d'hémorragie grave mais c'est la normalisation rapide de l'hémostase qui compte. Après la dose immédiate et probabiliste de 1 ml/ kg, la réalisation d'un INR après correction (dans les 30 minutes suivant le traitement) est nécessaire pour s'assurer de la réalité de la correction mais sans perdre de temps à attendre un examen biologique alors que le patient saigne par hypocoagulation.

Les doses de vitamine K permettant l'obtention durable d'une hémostase normale après 5 heures sont de 5 à 10 mg. L'utilisation de la voie entérale

permet, lorsqu'elle est disponible, de s'affranchir de la toxicité veineuse et diminue le risque anaphylactique pour une même efficacité. L'utilisation de petites doses de vitamine K (de 1 à 2 mg) n'est recommandée que pour ramener un INR élevé, témoin d'un surdosage, dans une zone thérapeutique, donc anticoagulante, chez un patient non hémorragique. Ces doses ne sont donc pas indiquées en situation hémorragique sous AVK nécessitant une antagonisation et ne figurent dans aucune recommandation pré-existante sur ce sujet (67,68).

Il existe dans la littérature des séries de cas rapportant l'utilisation du facteur VII activé recombinant en cas de saignement majeur sous AVK, notamment intracrânien. Néanmoins, avec une demie-vie de 2 heures pour le facteur VII activé, le concentré de facteurs de coagulation réduit le temps et le volume de saignements plus efficacement en cas d'anticoagulation prolongée. De plus, l'existence d'événements thrombotiques décrits après son administration ne lui donne pas sa place dans le rétablissement de l'hémostase en cas de saignement sous AVK (67,68).

3. Recommandations de prise en charge en cas d'hémorragie sous AVK

3.1. Hémorragie sans critère de gravité

Il n'existe aucune étude s'intéressant particulièrement aux hémorragies peu sévères sous anticoagulant. Les diverses recommandations internationales proposent, en cas de surdosage en AVK, d'utiliser la vitamine K orale à la dose de 5 à 10 mg. L'objectif est de ramener l'INR au moins en zone thérapeutique sans induire de résistance secondaire aux AVK. En l'absence de surdosage, aucune donnée ne permet de privilégier le maintien d'une hypocoagulation à l'antagonisation ; il s'agira alors de surveiller de façon rapprochée l'évolution du saignement, et de rétablir rapidement une hémostase normale en cas

d'aggravation du saignement. L'attitude à privilégier en cas de saignement mineur sous héparine ne fait l'objet d'aucun consensus (18,71,72).

3.2. Hémorragie avec un ou plusieurs critères de gravité

Outre les mesures habituelles de prise en charge d'une hémorragie grave, certaines mesures simples doivent être entreprises en cas de traitement anticoagulant.

Une hémostasie normale doit être rapidement rétablie en cas de saignement grave survenant sous anticoagulant et ce, quelle que soit l'indication du traitement anticoagulant, en utilisant l'association PPSB-vitamine K. L'objectif est l'obtention d'un INR inférieur à 1,5 en quelques minutes. L'administration du traitement ne doit pas attendre les résultats biologiques (INR) qui peuvent prendre plusieurs dizaines de minutes.

La réalisation rapide des mesures permettant de corriger l'hémostasie est fondamentale. En effet, le bon sens médical incite à penser que plus rapidement le trouble de l'hémostasie est corrigé, plus rapidement le saignement sera contrôlé. De plus une antagonisation rapide, en quelques minutes pour certains auteurs, facilite l'organisation du processus global de soins (notamment en cas de chirurgie, d'endoscopie interventionnelle ou d'artério-embolisation) et raccourcit les délais de prise en charge (18). À ce titre, la réalisation de procédures organisationnelles de soins, notamment dans les services d'urgence, pourrait permettre un accès plus simple au PPSB et améliorer la prise en charge globale des patients. Ce type de prise en charge standardisée pourrait s'avérer particulièrement efficace dans certaines pathologies, en premier lieu toute situation avec indication chirurgicale. Il n'existe néanmoins à ce jour aucune étude rapportant une corrélation entre le délai de prise en charge et la morbi-mortalité inhérente à cet événement (71). Si la normalisation de l'hémostasie doit être contrôlée immédiatement après antagonisation, elle doit l'être aussi

régulièrement dans les suites pour s'assurer du maintien de la normocoagulation. Ce contrôle est fondamental à la 6e heure pour s'assurer du relais par la vitamine K de l'action du PPSB (71,72).

4. Recommandations concernant les modalités de reprise des AVK

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

D'une manière générale, la reprise du traitement devra faire l'objet d'une concertation multidisciplinaire au cas par cas pour évaluer le rapport bénéfice / risque de l'anticoagulation. Les situations à haut risque thrombotique (prothèse valvulaire mécanique mitrale, thrombose veineuse de moins d'un mois) devront être identifiées et une surveillance particulière pourra être instituée (échocardiographie par exemple). En cas de thrombose veineuse de moins d'un mois, la mise en place d'un filtre cave peut être discutée (18).

Soulignons la nécessité dans la grande majorité des cas de la reprise à un moment donné du traitement AVK, ce traitement ayant prouvé son bénéfice même dans les situations à faible risque thrombo-embolique.

Dans les autres cas d'hémorragie ayant nécessité l'arrêt du traitement anticoagulant, la reprise du traitement anticoagulant doit être modulée en fonction du risque hémorragique, contrôlé ou non, et du risque thrombotique.

Il s'agit donc d'une décision collégiale. Cette reprise sera d'autant plus précoce qu'un geste hémostatique a été réalisé (chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie) (71, 72).

V- Résistance aux AVK

Ce problème se pose lorsque des doses d'AVK supérieures à celles habituellement prescrites ne sont pas associées à une hypocoagulation suffisante. Cette résistance peut apparaître d'emblée ou après une certaine période d'efficacité (14, 71).

Plusieurs causes peuvent être rencontrées : (14,72)

- Compliance et observance insuffisantes au traitement,
- INR non valide du fait de problèmes pré-analytiques,
- Interactions médicamenteuses en particulier par induction enzymatique,
- Apports alimentaires importants en Vit K,
- Hypothyroïdie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie,
- Oedème, syndrome néphrotique,
- Malabsorption de l'AVK;
- Résistance génétique aux AVK de survenue exceptionnelle.

1. Résistance secondaire

1.1. Résistance biologique

Elle peut être définie comme la difficulté ou l'impossibilité d'obtenir une hypocoagulabilité malgré des doses d'antivitamine K supérieures aux doses usuelles. En pratique, le médecin s'inquiète lorsqu'il est au double des doses habituelles (14).

Avant d'augmenter encore les doses, le praticien devra rechercher les causes classiques de résistance secondaire, qui relève de trois mécanismes.

1.1.1. Concentration sérique insuffisante du médicament (rare)

Une question est de savoir si le patient prend correctement son traitement aux doses indiquées. Le problème ici relève de l'éducation des patients. Une autre cause possible serait un défaut d'absorption du médicament. Ceci peut,

théoriquement, se voir dans certaines maladies digestives. En fait, les pathologies digestives ont un effet double : elles peuvent effectivement gêner l'absorption du médicament, mais elles modifient aussi l'absorption de vitamine K, induisant une hypersensibilité aux AVK (14, 73).

1.1.2. Excès de vitamine K dans l'organisme

Cet excès peut être la conséquence d'un traitement par vitamine K1, habituellement connue du médecin, (au Maroc, les médicaments polyvitaminés ne contiennent pas de la vitamine K), ou d'un apport excessif de la vitamine K par l'alimentation (tableau 11) (14,71). Des cas de résistance vraie aux AVK ont été décrits lors de régimes très déséquilibrés : excès de brocolis, de chou ou d'autres végétaux riches en vitamine K ou lors de diète ou d'alimentation parentérale. Une enquête alimentaire peut donc être utile dans les cas de résistance. Certains suppléments vitaminiques, non médicamenteux, contiennent de la vitamine K1 (72,73).

1.1.3. Interactions médicamenteuses

Le problème des interactions a déjà été évoqué (tableau 6). Ces médicaments inhibiteurs doivent être recherchés avec soin à l'interrogatoire, qui en fera préciser le mode d'administration car celui-ci peut influencer sur l'effet biologique. L'association d'antivitamines K à de tels médicaments n'est pas une contre indication. Elle oblige à augmenter les doses d'antivitamines K pour obtenir l'hypocoagulabilité (14, 71, 72, 73).

1.1.4. Conduite à tenir devant une résistance biologique

- s'assurer, en collaboration avec le biologiste que les recommandations de bonne pratique de laboratoire sont respectées, avec une attention particulière aux variables pré-analytiques (14).
- chercher si l'un des 3 mécanismes ci-dessus est en cause.
- il est habituellement possible d'augmenter sous surveillance rapprochée,

jusqu'à 3 fois les doses, soit pour Pindione® 150 mg, pour Préviscan® 60 mg, pour Sintrom® 12 mg, pour Apegmone® 12 mg et pour Coumadine® 12 à 14mg.

- au delà de ces doses, ou avant pour des patients considérés à risque, il est préférable de s'adresser à un centre spécialisé : des cas exceptionnels de résistance constitutionnelle aux AVK ont été décrits (71).

1.2. Résistance clinique

Persistance ou récurrence d'un accident thrombotique malgré un traitement antivitamine K bien équilibré. Il s'agit en général de cas où l'on assiste à une évolution thrombotique, ou une récurrence, malgré un traitement antivitamine K bien conduit et une hypocoagulabilité, appréciée sur l'INR, conforme aux recommandations (71).

Avant de parler d'échec des antivitamines K, ou de faire une recherche de cancer, il faut évaluer la réalité de l'hypocoagulabilité :

- quel était l'INR (ou le dernier INR connu) lors de l'accident thrombotique?
- l'INR est-il applicable chez le patient?

Certains patients ont des anomalies de l'hémostase qui rendent l'INR difficilement interprétable : déficits en facteur de coagulation, en particulier déficits acquis ou congénitaux en facteur VII, X, V, II, mais aussi anomalies du fibrinogène: afibrinogénémies, dysfibrinogénémies, hypofibrinogénémies.

- les contraintes pré-analytiques ont-elles été respectées?

Les erreurs les plus fréquentes sont liées aux conditions de conservation et transfert du prélèvement (délai, température), ou aux modifications du ratio plasma/anticoagulant : tube mal rempli, patient polyglobulique, patient anémique (72,73).

Donc avant d'affirmer une réelle résistance, il faut éliminer les simples inhibitions des effets de l'AVK : interférence médicamenteuse (tableau6) et/ou alimentaire (tableau 11), non-suivi du traitement par le patient (71, 72, 73).

Tableau 11. – Teneur des aliments en vitamine K (14)

Aliments	Poids (g)	Vitamine K (µg)
lapin	220	10
agneau	300	17
poulet	150	10
boeuf	150	10
cheval	150	10
jambon	110	8
poisson (mulet)	250	10
thon	80	8
emmental	40	2
oeuf	N=1	25
pomme de terre	400	16
pain blanc	100	3
riz	80	3
beurre	10	5
huile	10	3
laitue	50	80
brocolis	200	66
épinards	60	65
tomates	200	36
asperges	250	27
choux	100	34
choux-fleur	300	10
haricots verts	100	14
carottes	100	10
fraises	100	12
pommes	240	11
oranges	250	10

2. Résistance d'origine génétique ou résistance primitive

En fait, la résistance constitutionnelle aux AVK est très rare. Décrite en 1964, il s'agit d'une résistance primaire, relative et généralisée à l'ensemble des molécules d'AVK (30,71).

Un polymorphisme du gène codant pour le cytochrome P450 hépatique (2C9) impliqué dans le métabolisme oxydatif de l'isomère S de la warfarine et un polymorphisme du gène codant pour VKORC1 seraient responsables de la variabilité de réponse au traitement (72,73).

2.1. Déterminisme génétique de la sensibilité aux AVK

2.1.1. Isoforme 2C9 du cytochrome p450

Après administration orale, les dérivés coumariniques se fixent à l'albumine. La coumarine libre est absorbée dans le foie puis elle est métabolisée par les hydroxylases cytochrome P450 (CYP). Les nombreuses variantes d'enzymes CYP possèdent des spécificités au substrat très diverses et elles sont codées par des gènes portant le même nom que l'enzyme produite. C'est le processus de dégradation qui détermine la demi-vie des dérivés coumariniques, respectivement la durée de leur activité biologique (1,15).

Les dérivés coumariniques représentent un mélange d'énantiomères S et R dont la structure tridimensionnelle est différente. Chacune de ces structures possède une activité biologique spécifique et détermine l'hydroxylation par les diverses CYP. Comparés aux énantiomères R, les énantiomères S exercent un effet anticoagulant environ cinq fois supérieur, et ils sont principalement dégradés par l'isoenzyme hépatique CYP2C9 inducteur du CYP450. Quant aux énantiomères R, ils sont dégradés par d'autres CYP.

Différentes variantes de séquences (polymorphismes) ont été décrites parmi les gènes CYP. Dans le gène CYP2C9, 30 différents polymorphismes sont

actuellement connus et chacun d'eux code pour une enzyme différente. Ces allèles sont désignés par les codes CYP2C9*2 à CYP2C9*30. Comparés au type d'allèle sauvage CYP2C9*1, certains de ces allèles présentent une activité enzymatique réduite. CYP2C9*2 et CYP2C9*3 correspondent à des mutations ponctuelles dans les positions d'acide aminé 144 resp. 359. L'activité enzymatique résiduelle de l'allèle CYP2C9*2 se monte à 12%, et celle de l'allèle CYP2C9*3 à 5% : cela entraîne une diminution de la dégradation de la warfarine et de l'acénocoumarol. Ces allèles sont fréquents dans la population caucasienne (CYP2C9*2 jusqu'à 20%, CYP2C9*3 jusqu'à 10%). Comme il a été évoqué ci-dessus, la warfarine S et l'acénocoumarol S sont principalement dégradés par le biais du métabolisme de l'enzyme CYP2C9, ce qui explique pourquoi les mutations dans ce gène peuvent entraîner des modifications importantes de la pharmacocinétique, de ces deux coumarines (20,23,30).

Quant à la phenprocoumone, ces différences constitutionnelles sont de moindre importance, car l'enzyme CYP2C9 ne joue qu'un rôle limité dans le métabolisme de ce médicament. Taube et al, ont examiné les différents polymorphismes du gène CYP2C9 chez 561 patients et ils ont constaté que la dose nécessaire de warfarine variait en fonction du génotype CYP2C9 (combinaison de deux allèles CYP2C9 différents ou identiques). La dose thérapeutique des inhibiteurs de la coagulation est plus rapidement atteinte, et le caractère homozygote de cet allèle est corrélé avec une dose observée plus faible (en général entre 1,5 mg/j ou moins per os).

La résistance aux dérivés coumariniques qui désigne l'état dans lequel les besoins quotidiens en coumarine sont relativement élevés est provoquée par des polymorphismes, comme la présence des allèles sauvages de CYP2C9 qui est par contre doué d'une activité plus élevée ce qui provoque une augmentation de la dégradation des inhibiteurs de la coagulation et par conséquent utilisation des doses plus élevées pour atteindre l'INR souhaité. En outre, l'effet

anticoagulant des AVK dépend encore de la demi-vie des facteurs de coagulation (74,75,76).

2.1.2. Polymorphismes génétiques de VKORC

L'activité anticoagulante des AVK repose sur l'inhibition d'une enzyme du cycle de la vitamine K, la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1). Le gène codant pour VKORC1 a été récemment identifié et des variants de VKORC1 ont été initialement associés à des cas de résistance à la warfarine et des déficits congénitaux de facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. Plus récemment, il est apparu que des polymorphismes génétiques de VKORC1 influençaient également le risque hémorragique et la posologie à l'équilibre des AVK (21,34).

Si l'existence de la VKORC1 était établie depuis longtemps, le gène n'a été identifié qu'en 2004, ce qui a permis de mieux comprendre la structure de la protéine et d'expliquer un mécanisme de résistance à la warfarine par l'existence de mutations dans la séquence codante : le gène VKORC1 localisé sur le bras court du chromosome 16 (16p11.2) et comportant trois exons, code pour une protéine membranaire de 163 acides aminés n'appartenant à aucune famille des protéines connues. En l'absence de données de cristallisation, la modélisation de la topologie de VKORC1 permet de prédire l'existence d'au moins trois domaines transmembranaires, l'acide aminé N-terminal serait situé dans la lumière du réticulum endoplasmique et le C-terminal dans le cytoplasme (Fig. 6 et 7) (21 77,78).

Les études d'homologie de séquences de VKORC1 entre différentes espèces ont montré la conservation de certains acides aminés en particulier les résidus cystéine : Cys43, Cys51, Cys132 et Cys135. Les résidus Cys132 et Cys135 formeraient un motif CXXC qui pourrait correspondre à un centre d'oxydoréduction et au site actif de l'enzyme. Grâce à l'identification du gène, des études *in vitro* avec des systèmes recombinants ont pu établir le rôle central de VKORC1 dans le système de γ -carboxylation vitamine K dépendant et déterminer que cette enzyme était le facteur limitant de la réaction, même en présence d'une surexpression de la γ -carboxylase.

La caractérisation du gène VKORC1 a initialement permis d'expliquer des phénomènes de résistance aux AVK chez des patients nécessitant des doses très élevées de warfarine (posologie supérieure à 15 mg par jour). Des mutations rares dans la région codante du gène ont ainsi été associées à une résistance à la warfarine. Ces mutations aboutissent à un changement d'acide aminé dans la séquence protéique : Val29Leu, Val45Ala, Arg58Gly, Val66Met et Leu128Arg. L'expression des différentes protéines mutantes dans des cellules HEK293 a permis de montrer que l'activité basale de VKORC1 était diminuée et surtout que l'enzyme mutée était moins sensible à l'inhibition par la warfarine, ce qui pourrait être à l'origine de la résistance au traitement anticoagulant (79,80).

VI- Nouveaux anticoagulants oraux

Le développement des médicaments antithrombotiques, et en particulier celui des nouveaux anti-Xa et antithrombines oraux, se fait selon un schéma très stéréotypé. Tout d'abord, ces médicaments sont testés en phase II en chirurgie orthopédique afin de définir une dose, un seuil d'efficacité, et de tolérance. Ensuite, ils font l'objet d'études de phase III dans le cadre strict de l'indication de la prothèse totale de hanche et de la prothèse totale de genou. En cas de

positivité de ces études (non infériorité ou supériorité), d'autres situations chirurgicales seront alors testées, telles que la chirurgie digestive ou éventuellement la fracture du col du fémur. Concomitamment à ce développement en chirurgie orthopédique, qui repose sur un nombre important de patients, mais sur des durées de traitement courtes (inférieures à six semaines), un large développement en médecine et en cardiologie se fait également pour le traitement au long cours de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire, pour la prise en charge des syndromes coronaires aigus, et surtout la prévention chez les patients en arythmie complète (AC) par fibrillation auriculaire (FA). C'est cette dernière indication qui, de loin, tire le développement de ces nouveaux produits vers le haut. L'objectif étant à terme, le remplacement des antivitamines K (AVK). Les premiers résultats de l'étude RELY (AC/FA) viennent d'ailleurs d'être publiés et ils sont très favorables au dabigatran (81, 82).

C'est donc en orthopédie que tout commence, aussi bien pour l'efficacité que pour la tolérance, et on voit clairement qu'il est possible de dessiner un profil de molécule en fonction des résultats des essais dans ce type de chirurgie. Mais le recul est très faible et il paraît dès lors bien imprudent de sortir de ce petit nombre de sentiers battus, des indications très précises dans lesquelles ces molécules sont étudiées, dès l'instant où les molécules sont disponibles (81, 83).

1. État des lieux

Les nouveaux anticoagulants actuellement disponibles comportent des anticoagulants oraux et parentéraux. Les anticoagulants parentéraux d'action rapide sont principalement utilisés pour le traitement ou la prévention des pathologies thrombo-emboliques artérielles ou veineuses à la phase initiale.

La principale conséquence est que les antivitamines K sont la première cause d'accidents iatrogéniques. Le suivi clinique et biologique indispensable à la

surveillance de ces traitements est contraignant pour le patient et coûteux. C'est à dire la nécessité de développer des médicaments de courte durée d'action administrables par voie orale, et sans surveillance biologique. C'est dans cette perspective que se situe le développement des petites molécules, actives par voie orale, inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur Xa. Malgré son retrait du marché en raison de son hépatotoxicité, le ximelagatran a suscité un espoir considérable pour répondre au cahier des charges. Dans le vaste champ d'indication des anticoagulants, la thromboprophylaxie chirurgicale est un modèle pour le développement de nouvelles molécules (84).

2. Vers l'anti Xa actif par voie orale

L'intérêt de disposer d'un agent actif par voie orale est évident, compte tenu de la nécessité de traitements prolongés plusieurs semaines ou mois. Il existe une dizaine de molécules en cours de développement. Elles sont toutes obtenues par synthèse chimique. La première, qui fut développée dès 1995, est le DX 9065a des laboratoires Daiichi. Son absorption digestive est limitée. En revanche, son activité antithrombotique chez l'homme a été assez bien étudiée, mais il s'agit d'une molécule réservée actuellement à la voie parentérale. Son intérêt potentiel en pathologie cardiovasculaire a fait l'objet d'une récente mise au point. L'Otamixaban est une molécule active par voie parentérale en cours de développement par les laboratoires Sanofi-Aventis. Les agents plus récents sont actifs par voie orale et les trois dont le développement serait le plus avancé sont le composé Bay 59-7939 un dérivé de l'oxazilidinone appelé Rivaroxaban des laboratoires Bayer, l'Apixaban des laboratoires BMS, et le DU-176b Daiichi. La spécificité de leur action à la fois sur le facteur Xa libre et sur celui complexé à l'intérieur de la prothrombinase a été bien démontrée. Leur PM est de l'ordre de 500 daltons. Ils ont une activité importante et spécifique vis-à-vis du site actif du FXa. Ils prolongent plus le temps de Quick que le temps de céphaline + activateur. Ils sont en phase II-III avec deux indications retenues, la prophylaxie

des accidents thromboemboliques postopératoires après PTH2 ou PTG3. Leur étude en cours dans la fibrillation auriculaire constitue l'objectif de la recherche pharmaceutique. Les premiers résultats obtenus en phase III avec le composé Bayer sont intéressants mais difficiles à interpréter (85).

En revanche, ces travaux démontrent bien que les agents actifs indirectement après liaison à l'antithrombine, sur le facteur Xa comme les dérivés du Pentasaccharide naturel présent en très faible quantité dans l'héparine sont antithrombotiques chez l'homme. Il en est de même pour les anti-Xa à action directe tels les nouveaux agents des laboratoires Daiichi, Bayer, BMS et autres. Pour tous ces agents, la posologie à utiliser est en règle générale beaucoup plus faible qu'attendue et les raisons de cette propriété ne sont pas élucidées. Une telle constatation est en contradiction avec l'opinion ancienne de spécialistes qui considéraient comme nécessaire d'exercer une inhibition importante sur les concentrations très élevées de FXa générées au cours de la coagulation pour observer une activité antithrombotique (85).

3. Exemples des anti Xa

3.1. Rivaroxaban (Xarelto®)

C'est un dérivé oxazolidone. Il a une biodisponibilité de 70 %. Il va inhiber le facteur Xa avec K_i de 0,4 nM. Il s'associe au facteur Xa libre et lié au caillot. Son T_{max} est de 2 à 4h, sa demi-vie de 9 à 13h, il est éliminé aux deux tiers par le rein. C'est un anticoagulant puissant qui a une fenêtre thérapeutique extrêmement large puisqu'en chirurgie de la hanche, quelle que soit la dose, l'efficacité est comparable, même si en augmentant la dose les complications hémorragiques se font bien sûr plus nombreuses. C'est donc une des doses les plus faibles qui a été choisie. Ainsi, dans l'étude RECORD 3, randomisée en double-aveugle incluant 2500 patients, 10 mg de rivaroxaban étaient comparés à 40mg d'énoxaparine (86,87). Le rivaroxaban fait beaucoup mieux que

l'énoxaparine sur un plan phlébographique avec 18,9 % d'événements thromboemboliques totaux dans le groupe énoxaparine contre 9,6 % dans le groupe rivaroxaban, soit une réduction de 49 %, mais pour la première fois dans l'histoire des antithrombotiques, les événements symptomatiques passent de 2,7 à 1 %, sans augmenter le risque hémorragique. Des résultats préliminaires en prophylaxie prolongée après chirurgie de la hanche semblent tout aussi prometteurs (étude RECORD 1). Le développement de ce produit continue dans de nombreuses autres indications et les utilisateurs attendent son agrément et sa mise à disposition avec impatience (89,90,91).

3.2. L'Apixaban

Développé concomitamment par Pfizer, c'est le petit frère du rivaroxaban. C'est également un anti-Xa direct, réversible actif par voie orale. Sa biodisponibilité oscille entre 51 et 85 %. Son K_i est encore meilleur puisqu'il est 0,08, sa demi-vie oscille entre 10 et 15 h, son élimination est originale puisqu'elle est seulement à 25 % rénale et 75 % par métabolisme hépatobiliaire et par excrétion intestinale. Il est actuellement en phase III et fait l'objet d'un développement avec également des doses assez faibles administrées en deux prises (86,87,88).

4. Inhibiteurs directs de la thrombine

En dehors des héparines dont l'activité est médiée par l'AT, les principales antithrombines à action directe sont l'Hirudine (Refludan® et Lepirudine®), son dérivé la Bivalirudine ou Hirulog ou Angiomax®, le Napsagatran RO 46-6240, l'Argatroban ou Novastan®, le Ximélagatran ou Exanta® et le Dabigatran. Ils viennent de faire l'objet d'une revue générale très bien documentée. L'Hirudine (Revasc®) Refludan a été obtenue par génie génétique Deux spécialités pharmaceutiques sont disponibles (Refludan®, Revasc®) (85,92,93).

4.1. Ximélagatran (retiré du marché)

4.1.1. Mode d'action

Le ximélagatran (Exanta®) est le premier représentant de la classe des antithrombines directes par voie orale et agit comme un inhibiteur réversible et compétitif du site actif de la thrombine. C'est une prodrogue qui, après administration orale (biodisponibilité d'environ 20 %), est rapidement absorbée et transformée en mélagatran, forme active de la molécule (le mélagatran peut également être administré par voie sous-cutanée). Sa demi-vie est de 3 à 4 heures et son administration doit être renouvelée toutes les 12 heures (91, 94).

4.1.2. Indications

Son ambition est de remplacer progressivement les héparines à la phase aiguë et les AVK en prévention secondaire de la thrombose. Son développement concerne 3 grandes indications :

– prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Le ximélagatran a obtenu en décembre 2003 l'AMM dans la prévention de la TVP en chirurgie orthopédique majeure (Prothèse de hanche et prothèse de genou) ;

– prévention du risque vasculaire cérébral thromboembolique dans la fibrillation auriculaire;

– traitement anti-thrombotique des syndromes coronariens aigus (94).

4.1.3. Surveillance

Le ximélagatran a l'avantage de bénéficier d'une activité anticoagulante prévisible avec une faible variabilité individuelle (environ 10 à 20 %). Il ne nécessite donc aucune surveillance biologique de son efficacité.

Une incidence accrue de l'élévation des enzymes hépatiques (transaminases, ALAT) a été observée lors de l'utilisation du mélagatran au long cours, au-delà de 2 mois. Ces élévations ont été réversibles chez la plupart des patients dans un délai d'environ 2 mois suivant l'arrêt du traitement. De fait, le mélagatran est

contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou si les ALAT sont supérieures à 2 fois la normale avant l'intervention. Un dosage des ALAT est indispensable avant la mise en place du traitement (92,94).

4.2. Dabigatran

Dabigatran étexilate est une double prodrogue inactive qui, pour sa partie résorbée par l'intestin après administration orale, est convertie en sa forme active, dabigatran, par deux hydrolyses. Dabigatran est un inhibiteur compétitif réversible de la thrombine libre et liée de sélectivité quantifiée par rapport aux autres protéinases à sérine de l'hémostase. L'augmentation des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose administrée. La biodisponibilité orale est d'environ 6,5 %. L'effet maximal est obtenu au pic de concentration plasmatique et l'action anticoagulante diminue parallèlement avec l'élimination du principe actif. L'élimination est essentiellement rénale ; la demi-vie d'élimination terminale est de 12 à 14 heures chez le sujet sain et de 14 à 17 heures chez les patients de chirurgie orthopédique. Il persiste une certaine variabilité intra- et interindividuelle. La posologie doit être réduite chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou dans le contexte de certaines associations médicamenteuses et notamment l'amiodarone. Ce médicament est contre-indiqué en cas de prise concomitante de quinidine. Aucune surveillance de la coagulation ou de la numération plaquettaire n'est préconisée. La recherche de dose a été réalisée essentiellement sur des bases cliniques, comme l'étude BISTRO II pour la prévention de la thrombose veineuse en chirurgie de prothèse de hanche ou de genou.

Enfin, il est évident que cette course vers les nouveaux antithrombotiques, passionnante mais onéreuse, a généré une amélioration de la prophylaxie antithrombotique en chirurgie tendant à faire disparaître les embolies pulmonaires fatales (93).

Une évolution comparable n'est pas observée en milieu médical, indiquant la difficulté de traduire les résultats de l'investigation clinique dans la pratique quotidienne des praticiens.

Il est certain néanmoins que les progrès de la connaissance ont été considérables et que les nombreuses coopérations entre hématologues, angiologues, chirurgiens, anesthésistes, pharmaciens sont enrichissantes et leur poursuite ne peut qu'être encouragée (93).

5. Perspectives

L'arrivée des nouveaux anticoagulants dans la pharmacopée va bouleverser la prise en charge des patients. Il faudra certainement un temps d'adaptation qui dépendra certainement du coût de ces médicaments et de l'impact sur le soin (temps infirmier, surveillance, compliance). Mais il est certain que cette adaptation ne sera pas un obstacle à la diffusion de ces traitements. Néanmoins, il faut se souvenir de la mauvaise expérience du ximelagatran, retiré du marché en raison de sa mauvaise tolérance hépatique. La prudence s'impose donc et les efforts et notre attention doivent être portés sur la pharmacovigilance et la surveillance postmarketing de ces produits (84).

CONCLUSION

Les AVK sont utilisés depuis plus d'un demi-siècle dans la prévention des accidents thromboemboliques et restent l'une des thérapeutiques les plus efficaces. Malgré tout, leur maniement en apparence facile reste encore délicat, compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses et des variations interindividuelles liées au régime alimentaire ou à la compliance du patient. De plus, les risques de complications hémorragiques restent très présents. La tendance récente de recommander une hypocoagulation plus modérée et l'utilisation de l'INR, largement admise, permettant un meilleur contrôle biologique.

L'utilisation actuelle des AVK montre la nécessité de l'adaptation du traitement au cas par cas. De plus, le respect des indications, indissociable d'une véritable éducation du patient (carnet de surveillance), permet un meilleur rapport bénéfice/risque. L'avenir d'un contrôle de la coagulation par le patient lui-même à l'aide d'appareils automatiques (home-tests) utilisant le sang capillaire ou veineux reste encore incertain. Dans cette attente, il faut organiser une surveillance biologique d'accès facile aux patients en évitant la nécessité de rendez-vous et les attentes prolongées lors du prélèvement sanguin. Cette simplification a été réalisée dans les centres spécialisés. Ceci devrait standardiser et optimiser la prise en charge de ces patients au risque vasculaire accru et au risque hémorragique potentiel.

Malgré des progrès récents, l'anticoagulant idéal n'existe toujours pas. Mais, à côté des anticoagulants dits de référence, héparines et AVK, nous disposons maintenant de nouvelles molécules. Cette diversité doit avant tout inciter le clinicien à évaluer la balance bénéfice/risque lors de la prescription d'une molécule sans céder à l'attrait de la nouveauté. Il est en effet des situations cliniques dans lesquelles un accident hémorragique sera dramatique.

De nouvelles molécules arrivent sur le marché de l'anticoagulation et de nombreuses autres sont en cours de développement. Il faut à présent attendre les

résultats des études pour apprécier l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces nouvelles molécules, ainsi que leur place dans les schémas de prescription, et leurs éventuelles indications. Notre espoir réside dans la commercialisation des autres AVK et des analogues des héparines au Maroc pour faire profiter nos patients du droit de diversité de choix dans l'arsenal thérapeutique.

Résumé

Les antivitamines K (AVK) sont des médicaments antithrombotiques très utilisés qui sont administrés per os et s'opposant au processus de gammacarboxylation de plusieurs protéines de la coagulation vitamino-K dépendantes (facteurs II, VII, IX, X et inhibiteurs C et S) les rendant inactifs.

L'objectif de ce travail est de rapporter les principales molécules antiviatamines K en insistant sur leur mécanisme d'action et leur surveillance biologique et souligner la place de la résistance thérapeutique à ces molécules.

Ce sont des composés organiques de faible poids moléculaire. Il en existe deux classes, les dérivés de la 4-hydroxycoumarine : acénocoumarol (Sintrom), tiocloमारol (Apegmone), warfarine (Coumadine), phenprocoumone (Marcoumar) et les dérivés de l'indiane-1,3-dione : phénindione (Pindione), fluindione (Préviscan).

Malgré leur apparente facilité d'utilisation, ces molécules demeurent d'un maniement difficile. Pour chaque patient, la dose nécessaire d'AVK est variable et doit être ajustée selon les résultats de l'INR (International Normalized Ratio). En cas d'incident hémorragique lié à un surdosage ou d'inefficacité liée à une dose infra-thérapeutique, une conduite à tenir permet d'ajuster la posologie et de traiter les incidents de la manière la plus efficace possible. Lorsque des doses d'AVK supérieures à celles habituellement prescrites ne sont pas associées à une hypocoagulation suffisante on parle de résistance aux AVK. Avant d'affirmer une réelle résistance génétique, phénomène très rare, il faut éliminer les interférences médicamenteuses et/ou alimentaires et le défaut de compliance du patient. Dans l'espoir de compléter l'arsenal thérapeutique par les nouveaux anticoagulants oraux, molécules en phase d'étude dont la maniement parerait plus simple, les AVK restent le traitement de choix des maladies thromboemboliques par voie orale.

ملخص

تعتبر مضادات فيتامين ك من أكثر الأدوية المضادة لتخثر الدم استعمالاً عن طريق الفم، حيث توقف آلية الكاماكريوكسلة للعديد من بروتينات التخثر التي يرتبط نشاطها بالفيتامين ك و هي (العوامل II, VII, IX, X و البروتينات C و S) لتجعلها غير فعالة.

الغاية من هذا العمل هي تسليط الضوء على هذه الأدوية من خلال التركيز على آلية عملها، وكذا المراقبة البيولوجية للعلاج بها إضافة إلى مقاومتها.

إنها عبارة عن مركبات عضوية ذات كتلة مولية جزيئية صغيرة، وتنقسم إلى نوعين: مشتقات 4-هيدروكسي كومارين و هي: اسينوكومارول (سانتروم) و تيوكومارول (ابيكومون) و الوارفارين (كومادين) و الفينبروكومون (ماركومار) و مشتقات الأنديان-1-3-ديون و هي: الفينديون (بانديون) و فلونديون (بريفيسكان).

رغم أنها تبدو سهلة الاستعمال، إلا أن العلاج بها صعب جداً، فبالنسبة لكل مريض تتغير نسبة الدواء و التي يجب تكييفها حسب نتائج الـ INR. في حالة النزيف الناتج عن جرعة مفرطة هناك إجراءات يجب اتخاذها و التي تسمح بتكييف النسبة المطلوبة و علاج الحادث بطريقة فعالة. حين تكون نسبة الدواء اكبر من النسبة العادية و لا يرافقها نقص كاف في التخثر، نتكلم حينها عن مقاومة العلاج بهذه المضادات للفيتامين ك، و لكن قبل الحديث عن مقاومة وراثية (ظاهرة نادرة) يجب استبعاد التفاعلات البيدوائية و/أو الغذائية و كذلك عدم تتبع المريض للتعليمات.

في انتظار توفر أدوية مضادة لتخثر الدم سهلة الاستعمال (عن طريق الفم) و التي ما تزال في طور الدراسة، تبقى مضادات فيتامين ك هي الأكثر فعالية.

Abstract

The Vitamin K antagonists (VKA) are widely used antithrombotic drugs that are administered orally and opposing the process gamma-carboxylation several protein coagulation vitamin K-dependent factors (II, VII, IX, X and inhibitors C and S) rendering it inactive.

The objective of this work is to report the key molecules anti-vitamin K incipient on their mechanism of action and biological monitoring and emphasize the resistance to these therapeutic molecules.

These are organic compounds of low molecular weight. There are two classes, derivatives of 4-hydroxycoumarin: acenocoumarol (Sintrom) ticlopidine (Apegmone), warfarin (Coumadin), phenprocoumon (Marcoumar) and derivatives of the indane-1,3-dione: phenindione (Pindione) fluindione (Préviscan).

Despite their apparent ease of use, these molecules remain difficult to handle. For each patient, the dose of VKA required varies and should be adjusted according to the results of the INR (International Normalized Ratio). Incidents hemorrhagic associated with overdose or inefficiencies related to a sub-therapeutic dose, an action to be taken to adjust dosage and treat incidents of the most effective way possible. When doses of AVK higher than those usually prescribed are not associated with sufficient hypo coagulation talking about resistance to AVK. Before you say a real genetic resistance, a phenomenon very rare, it is necessary to eliminate interference drug and / or food and lack of patient compliance. Hoping to complete the armamentarium for new oral anticoagulants, molecules in the study phase in which the handling easier parry, the AVK remain the preferred treatment of thromboembolic disease by oral route.

Références Bibliographiques

- 1) Bernard Le Bonniec, « La cible de la warfarine identifiée / The VKOR target for warfarin identified », médecine sciences, vol. 20, n° 5, 2004, p. 512-514
- 2) Torn M, Bollen WL, et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. Arch Intern Med. 2005;165: 1527–32.
- 3) Schulman S, Beyth RJ. Risk of bleeding with long-term anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation. EHJ. 2005;Suppl 7:C34–C40.
- 4) Schofield FW. Hemorrhagic sweet clover disease in cattle. Can Vet Rec 1922; 3:74-5
- 5) Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci 1935; 190:501-11.
- 6) Butt HR, Allen EV, Bolman JL. A preparation from spoiled sweet clover [3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies. Proc Staff Meet, Mayo Clin 1941;16:388-95
- 7) Writch IS, Marple CD, Beck DF. Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. Am Heart J 1948;36:801-15
- 8) Link KP. The discovery of dicoumarol and its sequels. Circulation 1959;19:97-107.
- 9) Bezeaud A et Guillin MC. Physiologie de la coagulation. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-019-A-20, 2001, 7 p.
- 10) Revel T, Doghmi K, Physiologie de l'hémostase, 2004, page 71–81.
- 11) Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. Br J Haematol 1999 ; 107 : 468-484
- 12) Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization and functions. Blood Coagul Fibrinol 1999 ; 10 (suppl 1) : S45-S48

- 13) Zhou Q, Zhao J, Al-Zoghaibi F, Zhou A, Wiedmer T, Silverman RH et al. Transcriptional control of the human plasma membrane phospholipid scramblase 1 gene is mediated by interferon-alpha. *Blood* 2000 ; 95 : 2593-2599.
- 14) Elalamy I et Samama MM. Anticoagulants oraux. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Angéiologie*, 19-3550, 2001, 7 p.
- 15) Benzakour O, Aurore Gely, Romain Lara, Valérie Coronas, Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S ; Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM, *MEDECINE/SCIENCES* 2007 ; 23 : 826-33
- 16) Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 2118-2132.
- 17) Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005 ; 10 : 24-35.
- 18) GEHT – HAS, recommandations professionnelles, Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier, Avril 2008, 21p.
- 19) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:381-453.
- 20) Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1873-8.

- 21) Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537–41.
- 22) Siguret V ; vitamine K : métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K ; *Hématologie Revue* 2006 ; 12(6) :389-99
- 23) Darghouth D, Hallgren K, Shtofman R, Mrad A, Gharbi Y, Maherzi A, Kastally R, LeRicousse S, Berkner K, Rosa JP. Compound heterozygosity of novel missense mutations in the *ccarboxylase* gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency. *Blood* 2006 ; (e-pub).
- 24) Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr* 2005 ; 25 : 127-49.
- 25) Mariana M. Bonduel, Oral anticoagulation therapy in children, *Thrombosis Research* (2006) 118, 85—94
- 26) Pr. TAOUFIK. J, Précis de chimie thérapeutique, Groupe collection MEDIKA®, Mars 2007.
- 27) Giovanna D'Andrea, Rosa D'Ambrosio, Maurizio Margaglione ; Oral anticoagulants: Pharmacogenetics Relationship between genetic and non-genetic Factors ; *Blood Reviews* (2008) 22, 127–140
- 28) Boneu. B, Léger. P; Le traitement anticoagulant oral : modalités pratiques et intérêt des cliniques d'anticoagulant ; *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 51 (2002) 164–168
- 29) WHO technical report series. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy. In WHO expert committee on biological standardization. WHO Annex 3, 1999; 889: 64-93
- 30) Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali F. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004 ; 124 : 348-54.

- 31) Simonnet V, Cambus JP, Léger P et Boneu B. Antivitamines K : utilisation pratique. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Hématologie, 13-022-D-50, 2003, 10 p.
- 32) Gadisseur AP, Van Der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. Br J Haematol 2002 ; 117 : 940-946
- 33) Boneu B. Anticoagulants – utilisation pratique. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cardiologie, 11-913-A-10, 2000, 8 p.
- 34) Lorient M.-A., Beaune P, La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux, 2006 Elsevier Masson SAS, 979–982
- 35) Debray. M, Pautas. E, Couturier. P, Franco. A, Siguret. V, Anticoagulation orale en pratique gériatrique, La Revue de Médecine Interne, Volume 24, Issue 2, 1 February 2003, Pages 107-117
- 36) Helft.G, Leger.P, Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, Volume 58, Issue 4, 2009, Pages 230-235.
- 37) Gentric.A, Estivin.S, Jestin.C, Indications des antivitaminesK et de l'aspirine chez les sujets âgés en fibrillation atriale, La Revue de Médecine Interne, Volume 30, Issue 8, 2009, Pages 671-677.
- 38) Trimeche.B, Bouraoui.H, Mahdhaoui.A, Ernez-Hajri.S, Jeridi.G Anticoagulation orale et fibrillation auriculaire, La Revue de Médecine Interne, Volume 30, Issue 4, April 2009, Pages 311-315.
- 39) Bounameaux. H , QUELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DANS L'EMBOLIE PULMONAIRE ? Journal des Maladies Vasculaires, Volume 30, Supplement 1, March 2005, Page 4
- 40) Reller MD. Congenital heart disease: current indications for antithrombotic therapy in pediatric patients. Curr Cardiol Rep 2001; 3:90–5.

- 41) Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Bucher H. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest* 2001; 119:3S-7S.
- 42) Lévesque. H; L'histoire des traitements anticoagulants ; La revue de médecine interne 25 (2004) S315-S317
- 43) Delsart D., Girard G., Moulin N., Rivron-Guillot K., Décousus H. Thrombose veineuse : diagnostic et traitement. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urgences, 24-038-B-10, 2008,14p
- 44) Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulant : mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001 ; 119 (suppl) : 8S-21S
- 45) Lagrange.F, Prescription d'un traitement antivitamin K, Volume 44, Issue 3, September 2009, Pages 152-157.
- 46) Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004;427:541- 4.
- 47) Schved JF, De Moerloose P, Jude B, Toulon P. Utilisation des antivitaminés Ken pratique médicale courante. *Sang Thromb Vaiss* 2000 ; 12 : 26-39
- 48) Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119 (suppl 1): 122S-131S
- 49) Fédération italienne des cliniques d'anticoagulants. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 1ère partie. *STV* 1998 ; 10 : 291-313
- 50) Mahé .I, Bosquet. A , Medjkane.A , Bal dit Sollier. C , Drouet. L, Surveillance des traitements anticoagulants chez les patients atteints de cancer, avril 2008, page 239-244
- 51) Kortke H, Minami K, Breymann T, Seifert D, Baraktaris A, Wagner O et al. INR self-management after mechanical heart valv replacement: ESCAT(Early Self-Controlled Anticoagulation Trial). *Z Kardiol.* 2001 ; 90 (Suppl 6) : 118-24

- 52) De Moerloose P, Boneu B. Traitement anticoagulant et éducation du patient : une nécessité. STV 1999 ; 11 : 36-41
- 53) Ageno W, Johnson J, Nowacki B, Turpie AG. A computer generated induction system for hospitalized patients starting on oral anticoagulant therapy. *ThrombHaemost* 2000; 83 (6): 849-52
- 54) Gérard Potron, Philippe Nguyen ; antivitamines K ; *Hématologie* (1992) ; [13-022-D-50]
- 55) Gadisseur AP, Van Der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the shortacting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol* 2002 ; 117 : 940-946
- 56) Zini. JM ; Antagonistes de la vitamine K. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0210, 1998, 4 p
- 57) Afssaps. Antivitamines K : fiche de transparence et texte utilisé pour la rédaction des AMM, 22 janvier 2001.
- 58) Steg PG. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. *Arch Mal Coeur* 1997; 90:1289–306.
- 59) Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamine K antagonists. The seventh ACCP conférence of antithrombotic therapy. *Chest* 2004; 204S-233S.
- 60) Labrosse.H, Vantard.N, Garcia.K, Leboucher.G, Charpiat.B, Consultation de pharmacie et niveau de connaissance des patients hospitalisés traités par des médicaments anti-vitamine K, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 64, Issue 5, 2006, Pages 344-349
- 61) Potier de Courcy G, Frelut ML, Fricker J, Martin A et Dupin H. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. *Encycl Méd-Chir, Endocrinologie-Nutrition*, 10-308-A-10, 2003, 32 p.

- 62) Monagle M, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119 (suppl): 344S-370S
- 63) Conard J, Utilisation des antithrombotiques chez la femme enceinte, *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 34, Issue 8, December 2005, Pages 757-762
- 64) Voa Ratsimbazafy , Recommandations professionnelles ; Prise en charge des surdosages en antivitamine K, des situations à risques hémorragiques et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et en milieu hospitalier, *Actualités pharmaceutiques hospitalières* novembre 2008 , Vol 4, N° 16 , 46-53
- 65) Piquet P, Doubine S. Utilisation des héparines de bas poids moléculaire et des antivitamines K en pédiatrie. *STV* 2002; 14: 99-106
- 66) Piquet P, Losay J, Doubine S. Fluindione (Previscant) and Acenocoumarol (Sintromt) in pediatrics. Experience in cardiac surgery and normogram. *Thromb Haemost* 2001 (suppl July); abstract P793
- 67) Dehours. E, Bounes. V, Marsollier. N, Boularan. J, Bura-Rivière. A, Ducassé. J.-L, Surdosage en AVK : e'valuation de la mise en application des recommandations aux urgences, *Journal Européen des Urgences*, Volume 22, Supplement 2, June 2009, Page 65
- 68) Miot. S, Marteau. A.-T, Simard. G, Lavigne . C; Accident hémorragique sous antagonistes de la vitamine K: adaptation de la détermination de l'International Normalized Ratio (INR) dans les hypertriglycémies majeures ; *La Revue de Médecine Interne*, In Press, Corrected Proof, Available online 6 February 2009
- 69) Von Kries R, Shearer MJ, Haug M, Harzer G, Göbel U. Vitamin K deficiency and vitamin K intake in infants. In : Suttie JW ed. *Current advances in vitamin K research*. Elsevier. New York. 1988; pp 515-523

- 70) Fournier B, Sann L, Guillaumont M, Leclercq M, Variations of phylloquinone concentration in human milk at various stages of lactation and in cow's milk at various seasons. *Am J Clin Nutr* 1987 ; 45 : 551-558
- 71) Tremey. B, Prise en charge des hémorragies sous antivitamine K en 2008 : Enfin des recommandations !; *Journal Européen des Urgences*, Volume 22, Supplement 1, April 2009, Pages S5-S10
- 72) Cosserrat. F, Colnat-Coulbois. S, Klein. O, Audibert. G, Petitpain. N, Tréchet. P, Auque. J; Approche du coût des hémorragies intracrâniennes survenant chez des patients traités par antivitamines K: pertinence ou impertinence ?; *La Revue de Médecine Interne*, Volume 30, Issue 7, July 2009, Pages 646-647
- 73) Virginie Siguret , Hypersensibilité et résistance aux antivitamines K, *Revue francophone des laboratoires*-février 2008- Supplément au n° 399 : 15-18
- 74) D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105:645–9.
- 75) Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211–21.
- 76) Taube J, Halsall D, Baglin T. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood*. 2000;96:1816–9.
- 77) Tie JK, Nicchitta C, von Heijne G, Stafford DW. Membrane topology mapping of vitamin K epoxide reductase by in vitro translation/cotranslocation. *J Biol Chem* 2005;280:16410–6.
- 78) Bernadette Satger, Sophie Blaise, Michèle Fontaine, Jacqueline Yver, Benoît Allenet, Magali Baudrant, Gilles Pernod, Jean-Luc Bosson, Éducation

thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K, La Presse Médicale, Available online 7, 2009.

79) Wajih N, Hutson SM, Owen J, Wallin R. Increased production of functional recombinant human clotting factor IX by baby hamster kidney cells engineered to overexpress VKORC1, the vitamin K 2,3-epoxidoreducing enzyme of the vitamin K cycle. *J Biol Chem* 2005; 280:31603–7.

80) Linder MW, Valdes R. Genetic mechanisms for variability in drug response and toxicity. *J Anal Toxicol* 2001; 25:405–13

81) Hanf W, Duntze J, Hida H, Blanc Q, Reynaud C. Imputabilité d'une mise en jeu du pronostic vital à un inhibiteur spécifique de la thrombine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28.

82) Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J. The RE-LY Steering Committee and Investigators: Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361

83) Samama. C.-M, Rosencher. N, Nouveaux anticoagulants : tout n'est pas permis pour l'instant, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, In Press, Corrected Proof, Available online 19 September 2009

84) Albaladejo. P, Synthèse et perspectives, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, Volume 27, Supplement 3, December 2008, Pages S28-S31

85) Samama. M.M, Gerotziafas. G, Les nouveaux anticoagulants, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Volume 65, Issue 2, March 2007, Pages 85-94

86) Samama. C.-M, Anti-Xa directs oraux, *journal des Maladies Vasculaires*, Volume 34, Issue 2, March 2009, Page 116

87) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776—86.

- 88) Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.) Chest 2008; 133(Suppl. 6):234S—56S.
- 89) Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358:2765—75.
- 90) Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. J Thromb Haemost 2007;5:2368—7515.
- 91) Aurélie Conte, À propos de deux nouveaux anticoagulants, Option/Bio, Volume 20, Issue 417, April 2009, Pages 8-9
- 92) Samama. M.M, XIMELAGATRAN/MELAGATRAN L'AVENIR DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTITHROMBINE ORAUX, Journal des Maladies Vasculaires, Volume 29, Issue 2, May 2004, Pages 61-62
- 93) Lecompte. T, Toussaint-Hacquard. M, Devignes. J, Les anticoagulants inhibiteurs directs de la thrombine, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 28, Issue 9, Supplement 1, September 2009, Pages S3-S7
- 94) Sophie Leclerc-Foucras, Les nouveaux anticoagulants : indications, surveillance et mode d'action, Le Praticien en Anesthésie Réanimation, Volume 9, Issue 2, April 2005, Pages 131-135

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

العنوان

مضادات الفيتامين ك آخر المستجدات

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد الاله هشمان

المزاد في: 20 غشت 1981 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضادات الفيتامين ك - المراقبة البيولوجية - النزيف - المقاومة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: يحيى الشراح أستاذ في علم الصيدلة
مشرف	السيد: عز العرب مسرار أستاذ مبرز في علم الدم
أعضاء	السيد: عبد القادر بلمكي أستاذ مبرز في علم الدم
	السيد: حميد بنزيان أستاذ مبرز في الصيدلة السريرية