



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N :431

# LA PLACE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS DANS LA CHIRURGIE VASCULAIRE :

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Maroua BERREZOUK.**

*Née Le 30 Septembre 1995 à Safi*

**De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat**

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Médecine*

**Mots Clés** : Anticoagulants oraux directs, Chirurgie vasculaire, Antivitamin k, thromboembolie veineuse, maladie artérielle périphérique.

**Membres du Jury :**

**Mr Brahim LEKHEL**

Professeur de chirurgie vasculaire

**Mr Hassan CHTATA**

Professeur de chirurgie vasculaire

**Mr Abdelkader BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie biologique

**Mr samir KHALOUFI**

Professeur de chirurgie vasculaire

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك  
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur 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  
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Taoufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général :***

Mr. Mohamed KARRA

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

## Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

## Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

## Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

## Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique

## Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

## Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BENRAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
\*Enseignant militaire

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

\*Enseignant militaire

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie – Obstétrique

Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami

\*Enseignant militaire

Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

\*Enseignant militaire

Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
**Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique ***V-D chargé Aff Acad. Est.***  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
\*Enseignant militaire  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

## **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
\*Enseignant militaire  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

## **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
\*Enseignant militaire

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie

Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
\*Enseignant militaire

Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale

Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
\*Enseignant militaire

Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

## **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

## **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
\*Enseignant militaire

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie

Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
*Enseignant militaire	

Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale\*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass\*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. MAKRAM Sanaa\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham\*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Gynécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

\*Enseignant militaire

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## **2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques

\*Enseignant militaire

Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

***Mise à jour le 09/04/2021***  
***KHALED Abdellah***  
***Chef du Service des Ressources Humaines***  
***FMPR***

\*Enseignant militaire



*Dédicaces*



*A dieu*

*En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de  
m'avoir donné la force, ainsi que l'audace pour dépasser toutes  
les difficultés.*

*Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à  
Allah le tout puissant.*



**À  
FEU SA MAJESTE LE ROI  
HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À  
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI  
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL DES FORCES  
ARMÉES ROYALES  
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ TERRITORIALE**



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

À

**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

**À**

**Monsieur le Général de Corps d'Armée**

**Abdelfattah LOUARAK**

**Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud**

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**

**Mohammed ABBAR**

**Professeur d'Urologie.**

**Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.**

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade El Mehdi ZBIR**  
**Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.**

*En témoignage de notre grand respect*  
*Et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**  
**Abdelatif BOULAHYA**  
**Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital**  
**Militaire Avicenne de Marrakech**

*En témoignage de notre grand respect*  
*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ**

**Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.**

*En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Colonel FILALI Karim**

**Professeur d'Anesthésie-Réanimation**

**Directeur de l'E.R.S.S.M.**

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR**  
**Commandant du groupement formation et instruction ERSSM**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



### *Je dédie ce travail*

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et  
de remerciement :*

*A ceux qui me sont les plus chers, à ceux qui ont toujours cru en  
moi, à ceux qui m'ont toujours encouragée, à ceux qui ont fait de  
moi la personne que je suis aujourd'hui, et à tout ceux qui ont  
participé à l'élaboration de ce modeste travail.*





*A Ma chère maman «Kabira»*

*Source de tendresse et l'exemple de la patience qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, et de me soutenir dans les moments où je me sentais au plus bas.*

*Tu m'as appris la persévérance, que l'impossible n'existait pas.*

*Et tu m'as transmis le courage de ne jamais abandonner, je t'aime.*

*A Mon cher père «Omar».*

*Celui qui a tout fait pour me voir meilleur que lui, m'as donné sa jeunesse et ses rêves. je te remercie pour tous tes sacrifices.*

*Je sais qu'être père n'est pas toujours facile, mais je sais que t'as fait de ton mieux, tu m'as donné tous ce que tu pouvais m'offrir de tendresse comme de rigueur pour faire de moi une femme forte, libre que je suis aujourd'hui. Je t'aime.*





*A mes chères soeurs et adorable frère : hajar, doha, nazih*

*Vous êtes ma richesse, ma force, mon soutien. J'apprends de  
chaqu'un de vous des valeurs qui m'accompagnent dans ma vie ;*

*Hajar : sa présence et son soutien inimaginable, son intelligence  
et sa force sa capacité a prendre des décisions et toujours dépasser*

*sa zone de confort, j'apprécie la maman que t'es devenu, je te  
remercie pour le sentiment de sécurité que ta présence m'offre*

*Doha : sa folie et sa joie de vivre son pouvoir d'avancer malgré  
les difficultés de la vie, je t'admire.*

*Nazih : sa maturité et sa détermination et son courage d'affronter*

*l'autre, d'exprimer avec liberté ses idées, je suis fiere de toi*

*nazouhti.*





*A toutes ma famille,*

*Merci de tout ce que vous m'apportez, de votre générosité et de  
votre tendresse.*

*A Mes chers cousins et cousines,*

*Pour tous nos moments de complicité et de bonheur. Veuillez  
trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus  
profond et mon affection la plus sincère.*





*A tous mes enseignants*

Depuis primaire jusqu'à mon cursus universitaire, Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond, avec tous mes voeux de bonheur et santé.

*Un grand merci A mehdi Didi, ayoub Bouchama, Mesfioui achraf, amine Essalih et bassam Bencharfa*

*Qui m'ont accompagné dans cette aventure de 2 ans l'internat.*

*A mes ami(e)s :*

*Chaimaa Maatallaoui, yassmina Sassi, yasmine Lazrak, rabab Bettach , achraf Bahi , hajar Kanoune, chaimaa Benchouikh , salah Anadi merci pour votre présence dans ma vie et la joie que vous m'offrez. La vraie amitié c'est comme un roseau. Elle peut se plier, se tordre mais ne se brise jamais.*

*A Doha :*

*L'amie qui a été là pour moi durant toutes ces longues années.*

*Celle que je compte toujours sur elle. Malgré la distance, malgré les occupations de la vie notre amour l'une pour l'autre restera pur.*





*A Ahlam :*

*Mon ami, je te remercie de tolérer chaque jour mes idioties et mes folies ! Tu ne le sais peut être pas, mais sans toi je ne serais pas la personne si ouverte et si libre que je suis aujourd'hui ! merci d'être toujours là à écouter mes plaintes et me reconforter.*

*A Mariam :*

*Avoir une amie sur qui compter dans les moments difficiles est comme un cadeau de l'existence. Je suis chanceuse de profiter des toutes tes qualités, ton altruisme sans faille, disponibilité, générosité, écoute sincère et ta fidélité.*

*A Mimi :*

*C'est quand on est dans la difficulté que l'on reconnaît les vrais amis. Merci de m'avoir accordé ta confiance et d'avoir accepté la mienne.*

*Je remercie la vie de t'avoir mis sur mon chemin, avec toi j'ai appris que l'amitié n'est pas proportionnelle avec le nombre des années mais plutôt avec l'amour, la présence et la profonde sincérité*





*A Umer :*

*Tu as toujours cru en moi et je tenais à t'en remercier. Tu sais toujours me faire rire. Merci de m'avoir aimé et de m'avoir épaulé. j'espère que tu es heureux là où tu es maintenant, et si un jour je te croise je souhaite te voir heureux et en paix*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer :*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Je souhaite à vous tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*





*Remerciements*



*À notre maître et président de thèse,  
Mr Lekhel Brahim,  
Professeur de chirurgie vasculaire*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de  
présider ma thèse et de siéger parmi cet honorable jury.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et  
professionnelles ainsi votre modestie qui reste exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre  
reconnaissance et notre grand estime.*





*À notre maître et rapporteur de thèse,  
Mr Ehtata Hassan,  
Professeur de chirurgie vasculaire*

*Nous vous remercions pour la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu encadrer ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*





*A notre maitre et juge de thèse,  
Mr Abdelkader belmekki,  
Professeur d'Hématologie biologique*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.*





*A notre maitre et juge de thèse,  
Mr khaloufi samir,  
Professeur de chirurgie vasculaire*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre disponibilité seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect*





*A notre maitre et juge de thèse,  
Mr lakhal Zouhair,  
Professeur de cardiologie*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance*



## LISTE DES ABREVIATIONS :

Vwf : facteur de von willebrand ;	dTT : temps de thrombine dilué ;
F : facteurs de coagulation ;	MAP : La maladie artérielle périphérique ;
Vd : volume de distribution ;	NIVL : La lésion de la veine iliaque non thrombotique ;
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire ;	TIMI : Thrombolyse dans l'infarctus du myocarde ;
HNF : Héparine non fractionnée ;	SPT : le syndrome post-thrombotique ;
IDM : Infarctus du myocarde ;	TVSI : Thromboses veineuses de siège inhabituel ;
INR : International normalized ratio ;	CDT : thrombolyse dirigée par cathéter ;
PFC : Plasma frais congelé ;	CAD : dissection de l'artère cervicale ;
TCA : Temps de céphaline activé ;	AAA : l'anévrisme de l'aorte abdominale ;
TP : Taux de prothrombine ;	Ang II : angiotensine II ;
TQ : Temps de quick ;	SCA : syndrome coronarien aigu ;
VKOR1 : Vitamin K epoxid reductase complex subunit 1 ;	DD : Double dose ;
AVK : Anti- vitamine k ;	DU : Dose unique ;
AOD : Anticoagulants Oraux Directs ;	EVLA : L'ablation au laser endoveineux ;
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux ;	EHIT : La thrombose endoveineuse induite par la chaleur ;
L'ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis ;	MGP : protéine Gla matricielle ;
WRN : nephropathy related-warfarin ;	SAPL : syndrome des antiphospholipides ;
IDT : L'inhibiteur direct de la thrombine ;	ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire ;
aPT : temps de prothrombine activé ;	

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ;  
AMM : Autorisation de mise sur le marché ;  
AVC : Accident vasculaire cérébral ;  
CCP : Complexe prothrombinique humain ;  
Clcr : Clearance de créatinine ;  
FA : Fibrillation atriale ;  
FT : Facteur tissulaire ;  
TVP : Thrombose veineuse profonde ;  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral ;  
CYP : Cytochrome P ;  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ;  
EP : Embolie pulmonaire ;

**Unités :**

g/(kg) : gramme par (Kilogramme)  
h : heur  
J : Jour  
mg : milligramme  
ml/min : millilitre par minutes  
 $\mu$ , m(M) : micro, milli(Molaire)  
ng/ml : nanogramme par millilitre  
UI/ml : Unité International par millilitre

FANV : Fibrillation Atriale Non Valvulaire ;  
FAV : Fibrillation Atriale Valvulaire ;  
MTEV : Maladie Thrombo Embolique  
Veineuse ;  
RE-LY : Randomized Evaluation of Long-term  
anticoagulation therapy ;  
ROCKET AF : Rivaroxaban once daily Oral  
direct factor Xa inhibition Compared with  
vitamin K antagonism for prevention of stroke  
and Embolism Trial in Atrial Fibrillation ;  
FDA : Food and Drug Administration ;  
t-PA : Activateur tissulaire du Plasminogène ;

A decorative rectangular frame in a dark brown color. The frame is composed of solid lines on the top, bottom, and right sides, while the left side is replaced by a vertical floral scrollwork design. The top-right and bottom-left corners are also adorned with intricate floral and leaf motifs that extend slightly beyond the frame's corners.

*liste des illustrations*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: les étapes de l'hémostase .....	5
Figure 2: Formation de l'agrégat plaquettaire et du réseau de fibrine à la surface de la plaque rompue.[4].....	7
Figure 3: Concept actuel de la coagulation .....	11
Figure 4: Régulation de la coagulation [9].....	12
Figure 5: L'évolution de l'arsenal anticoagulant.[14].....	18
Figure 6: gestion du traitement AVK en préopératoire.....	44
Figure 7: Evolution annuelle de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2007 et 2013 ....	53
Figure 8: Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AVK ou AOD .....	54
Figure 9: Structures chimiques des DOACs. Les cases orange mettent en évidence les parties chimiques de la prodrogue de dabigatran hydrolysé par les estérases .....	55
Figure 10: Vue schématique du mécanisme d'action des DOACs.....	57
Figure 11: pourcentage d'hémorragies intracrâniennes par an selon les AOD[68] .....	74
Figure 12: Sélection de possibilités pour augmenter l'adhésion aux NOACs.....	82
Figure 13: conduite à tenir devant une hémorragie chez un patient sous dabigatran :[85].....	89
Figure 14: Gestion des NOAC dans le cadre d'une intervention chirurgicale non planifiée. aPTT, temps de prothrombine activé ; dTT, temps de thrombine dilué ; PT, temps de prothrombine. ....	102
Figure 15: Thrombus flottant fixé à la paroi aortique ascendante.....	124
Figure 16: Le thrombus de l'aorte ascendante est complètement dissous, et une surface intimale aortique irrégulière est montrée .....	124
Figure 17: relais des AVK vers les AOD :.....	137
Figure 18: relais des AODs vers les AVK .....	138

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: facteurs de coagulation.....	9
Tableau 2: les principales caractéristiques des antivitamines K .....	18
Tableau 3: les principales molécules du marché.....	19
Tableau 4: principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK[19].....	22
Tableau 5: la teneur en vitamine k de certains aliments .....	24
Tableau 6: interactions médicamenteuses[22] .....	24
Tableau 7: Mesures correctives en cas de surdosage en AVK.....	36
Tableau 8: Traitement recommandé en cas d'hémorragie grave .....	38
Tableau 9: score de Beyth : .....	40
Tableau 10: Éducation des patients sur le traitement anticoagulant : liste de contrôle[37] .....	41
Tableau 11: Pharmacocinétique et pharmacodynamique des DOAC .....	62
Tableau 12: principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD[19].....	63
Tableau 13: Aliments et médicaments à base de plantes qui modulent l'activité des NACO..	64
Tableau 14: interactions médicamenteuses avec les AOD[19].....	67
Tableau 15: Indications des AODs en fonction de l'anticoagulant et son dosage .....	70
Tableau 16: Efficacité et tolérance des anticoagulants oraux directs de type anti-Xa dans la prévention des évènements thromboemboliques au cours de la fibrillation atriale non valvulaire dans différents essais cliniques et registres internationaux. AOD : anticoag.....	73
Tableau 17: Contre-indications des AOD [15] .....	76
Tableau 18: posologies des AOD et adaptation des doses selon les terrains [74] .....	79
Tableau 19: Caractéristiques pharmacologiques et pratiques des antidotes ciblant les AOD en cours de développement. IV : intraveineux ; FDA : food Drug and administration ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation. EMA : European Medicines Agency. *Absence de d ..	88

Tableau 20: Classification des interventions chirurgicales électorives en fonction du risque de saignement.....	96
Tableau 21: recommandations sur la gestion des AOD avant et après un geste chirurgical invasif programmé [92].....	99



*Sommaire*

Introduction .....	1
1. Physiologie de l'hémostase .....	4
1.1. L'hémostase primaire .....	5
1.1.1. Partenaires de l'hémostase primaire.....	5
1.1.2. Différentes étapes de l'hémostase primaire .....	6
1.2. Coagulation.....	8
1.2.1. Déroulement de la coagulation.....	8
1.2.2. Régulation .....	11
1.2.3. Exploration.....	12
1.3. Fibrinolyse .....	13
1.3.1. Facteurs .....	13
1.3.2. Mécanismes.....	14
1.3.3. Exploration.....	14
2. Anticoagulant oraux (antivitamine k) .....	16
2.1. Historique .....	16
2.2. Molécules disponibles et leurs caractéristiques.....	18
2.3. Pharmacologie .....	20
2.3.1. Mécanisme d'action .....	20
2.3.2. Pharmacocinétique .....	20
2.3.2.1. Absorption.....	20
2.3.2.2. Distribution .....	21
2.3.2.3. Métabolisme.....	21
2.3.2.4. Élimination.....	21
2.4. Interactions .....	23
2.4.1. Apports alimentaires .....	23
2.4.2. Interactions médicamenteuses.....	24
2.4.3. Facteurs génétiques .....	26
2.4.4. Autres situations .....	26

2.5.	Effets indésirables.....	27
2.5.1.	Effets indésirables vasculaire .....	27
2.5.2.	Effets indésirable non vasculaire.....	28
2.5.2.1.	Effet immuno allergique .....	28
2.5.2.2.	Autres effets .....	28
2.6.	Contres indications .....	29
2.7.	Accompagnement du patient sous AVK .....	30
2.7.1.	Indications des AVK .....	30
2.7.2.	Surveillance d'un traitement AVK.....	32
2.7.2.1.	Méthodes d'exploration de la coagulation.....	32
2.7.2.1.1.	Le temps de céphaline activé .....	32
2.7.2.1.2.	Le temps de quick (le taux de prothrombine) .....	32
2.7.2.1.3.	L'INR .....	33
2.7.2.2.	INR cible.....	34
2.7.2.3.	Rythme de surveillance.....	34
2.7.3.	Conduite à tenir devant un surdosage, hémorragie et dose oublié .....	35
2.7.3.1.	Classification de la gravité des saignements.....	35
2.7.3.2.	Prise en charge des hémorragies non sévères et surdosage asymptomatique 36	
2.7.3.3.	Prise en charge de l'hémorragie grave .....	37
2.7.3.4.	Gestion de l'hémorragie chez un patient traumatisé .....	38
2.7.3.5.	Reprise des AVK après une hémorragie grave .....	39
2.7.3.6.	Prise en charge d'une dose oubliée .....	39
2.7.4.	Facteurs de risque prédictifs de saignement sous AVK.....	40
2.7.5.	Education thérapeutique .....	40
2.7.6.	Initiation d'un traitement par AVK.....	42
2.7.7.	Recommandations lors d'une chirurgie ou d'actes invasifs sous AVK.....	43
2.7.7.1.	Particularité de la chirurgie vasculaire.....	44
2.8.	Limite des antivitamines k : pourquoi les nouveaux anticoagulants ? .....	45
3.	Généralité sur les anticoagulants oraux directs.....	49

3.1.	Histoire .....	49
3.2.	Appellation .....	50
3.3.	Molécules disponibles .....	50
3.3.1.	Les AOD sur le marché marocain, leur prix et remboursement (tableau 13 ) ...	52
3.4.	Epidémiologie.....	53
3.5.	Pharmacocinétique et pharmacodynamique des DOAC .....	54
3.5.1.	Propriétés physico-chimiques .....	54
3.5.2.	Mécanisme d'action .....	55
3.5.3.	Absorption.....	57
3.5.4.	Distribution.....	59
3.5.5.	Métabolisme .....	60
3.5.6.	Excrétion .....	61
3.6.	Interactions avec les aliments et herbes médicales.....	64
3.7.	Interactions médicamenteuses .....	65
3.8.	Indications .....	68
3.9.	Effets indésirables.....	70
3.10.	Contre indications .....	74
3.11.	Posologie, adaptation de posologie et conduite si erreur de dosage .....	77
3.11.1.	Comment faire face aux erreurs de dosage .....	78
3.12.	Considérations pratiques pour l'initiation des AOD .....	80
3.13.	Assurer le respect de la prise d'anticoagulants oraux (éducation thérapeutique)..	81
3.14.	Surveillance du traitement .....	82
3.14.1.	Surveillance clinique .....	82
3.14.2.	Surveillance biologique.....	82
3.14.3.	Que faire en cas d'overdose (suspectée) sans saignement? .....	84
3.14.4.	Conduite à tenir devant une hémorragie .....	84
3.14.5.	Antidotes .....	85
3.15.	Avantages et inconvénients des anticoagulants oraux directs (AOD) (tableau 22)	
	90	
	Place des NACOS dans la chirurgie vasculaire .....	91

4.	La place des NACO dans la chirurgie vasculaire .....	92
4.1.	Quel est le rôle des anticoagulants oraux et des inhibiteurs de plaquettes en chirurgie vasculaire ? .....	92
4.2.	Gestion des aod chez un pt qui va subir une chirurgie vasculaire.....	96
4.2.1.	Gestion préopératoire .....	97
4.2.2.	Gestion postopératoire.....	98
4.2.3.	Chirurgie vasculaire .....	99
4.2.4.	Les patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente .....	101
4.3.	Gestion des hémorragies en chirurgie vasculaire chez des patients sous AOD .....	102
4.4.	L'apport des AOD dans la pathologie artérielle périphérique.....	104
4.4.1.	Le rivaroxaban dans la maladie vasculaire athérosclérotique : (étude COMPASS).....	104
4.4.2.	Etudes sur l'apport des AOD dans la MAP après intervention artérielle périphérique .....	105
4.4.2.1.	Efficacité du Rivaroxaban dans la MAP après revascularisation (l'essai VOYAGER PAD).....	105
4.4.2.2.	Etudes Comparant rivaroxaban et AVK (warfarine) .....	107
4.4.2.3.	Impact des AOD en postopératoire après des procédures de pontage artériel périphérique ouvert .....	109
4.4.2.4.	L'utilisation du Rivaroxaban après une angioplastie pour une ischémie critique des membres. (RIVAL-PAD) .....	110
4.5.	Apport des AOD dans la thromboembolie veineuse .....	111
4.5.1.	Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.....	111
4.5.1.1.	Dabigatran.....	111
4.5.1.2.	Rivaroxaban .....	112
4.5.1.3.	Apixaban .....	113
4.5.1.4.	Edoxaban.....	113
4.5.2.	Comparaison de l'efficacité des différents AODs entre eux et par rapport aux AVK dans le traitement de la TVP et la prévention du syndrome post-thrombotique...	114

4.5.3.	L'apport des AODs dans les Thromboses veineuses de siège inhabituel (TVSI)	115
4.5.3.1.	Thromboses splanchniques .....	116
4.5.3.2.	Thrombophlébite cérébrale .....	116
4.5.3.3.	Thrombose rénale.....	116
4.5.3.4.	Thrombose gonadique.....	116
4.5.3.5.	Thromboses veineuse profonde des membres supérieurs (hors thrombose sur cathéter et cancer).....	117
4.5.4.	Rôle des AODs dans la prophylaxie de la thromboembolie veineuse après des interventions de chirurgie vasculaire .....	117
4.5.5.	Innocuité des AODs après une thrombolyse dirigée par cathéter chez les patients atteints de TEV .....	118
4.5.6.	Résultats de la pose d'un stent veineux par voie endovasculaire chez des patients recevant des AODs .....	119
4.5.7.	TEV chez les patients atteints de cancer : Les DOAC sont-ils toujours le meilleur choix ?.....	120
4.5.7.1.	Prévention primaire de la TEV chez les patients atteints de cancer .....	120
4.5.7.2.	Traitement de la TEV chez les patients atteints de cancer.....	121
4.6.	Apport des AODs dans la pathologie des gros vaisseaux .....	123
4.6.1.	AOD comme alternative à la chirurgie pour le traitement d'un thrombus flottant dans l'aorte ascendante.....	123
4.6.2.	Le rôle de rivaroxaban pour supprimer la progression de l'anévrisme de l'aorte abdominale.....	125
4.6.3.	Les AODs dans les dissections des artères cervicales et cervico-cérébrales ...	125
4.6.4.	Efficacité du Rivaroxaban par rapport à l'aspirine dans l'athérosclérose carotidienne.....	127
4.7.	Les DOAC chez les patients atteints du syndrome coronarien aigu.....	128
4.8.	Choix et durée du traitement antithrombotique après une PCI (intervention coronarienne percutanée).....	128
4.9.	L'apport des AODs dans L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRALE.....	129

4.9.1.	Avci artériel AVC ischémique aigu sans fibrillation auriculaire .....	130
4.9.2.	Thrombose veineuse cérébrale .....	131
4.10.	Autres utilisation des AOD dans la chirurgie vasculaire .....	132
4.10.1.	Rivaroxaban pour la thromboprophylaxie après ablation au laser endoveineux 132	
4.10.2.	le rivaroxaban atténue la formation de néointima après une blessure vasculaire provoquée par un fil et prévient la resténose .....	133
4.10.3.	Calcification vasculaire et les anticoagulants oraux .....	134
4.10.4.	Rôle des AODs chez les patients présentant des malformations vasculaires à débit lent.....	135
4.10.5.	Utilisation des AODs dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL) .....	136
4.11.	Relais du traitement .....	137
4.11.1.	AVK vers AOD.....	137
4.11.2.	AOD vers AVK.....	137
4.12.	Considérations spéciales pour l'utilisation des NOAC pendant la pandémie de "coronavirus de 2019" (COVID-19).....	139
4.13.	Dans quel cas les AVK sont préférables.....	140
4.14.	L'avis des patients traités par les anticoagulants oraux directs .....	142
4.15.	Noms des études cliniques sur les anticoagulants oraux directs.....	143
5.	Conclusion .....	1
6.	Résumé.....	2
7.	Référence .....	5

## Introduction :

L'anticoagulation est une option thérapeutique importante pour prévenir et traiter la formation de thrombus dans divers contextes cliniques. Alors qu'il existe plusieurs options pour la thérapie parentérale, le traitement oral se limite aux antagonistes de la vitamine K. Cependant, ils présentent plusieurs limites, notamment la nécessité de se situer dans une fourchette thérapeutique et de sécurité relativement étroite, ce qui nécessite une surveillance fréquente, ainsi que des effets à long terme et de nombreuses interactions. Ceci a motivé la nécessité de trouver des agents alternatifs. Deux nouvelles classes d'anticoagulants oraux ont été développées dans le but d'améliorer la surveillance et la sécurité : les inhibiteurs du facteur Xa (rivaroxiban, apixaban, edoxaban) et les inhibiteurs directs de la thrombine ITD (dabigatran). Ces agents, appelés anticoagulants oraux directs (AOD), ont un début et une fin d'action rapides et ont une demi-vie qui permet une administration uni- ou biquotidienne. Conçus pour produire un niveau d'anticoagulation prévisible, les AOD sont plus faciles à administrer que les AVKs car ils sont administrés à doses fixes sans surveillance systématique de la coagulation.

L'innocuité et l'efficacité des DOACs ont été prouvées par des essais randomisés pour de multiples indications. Il s'agit notamment de la prévention périopératoire de la thromboembolie veineuse (TEV), de la prévention de l'embolie et la prévention des événements emboliques dans la fibrillation auriculaire, le traitement de la thrombo-embolie veineuse, la thrombo-prophylaxie dans la chirurgie orthopédique majeure et le syndrome coronarien aigu. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des DOAC dans le traitement de la TEV associée au cancer ou au syndrome des antiphospholipides, ainsi pour évaluer l'impact de cette nouvelle classe au sein de la chirurgie vasculaire qui dépend dans une large mesure de l'utilisation de médicaments qui influencent la coagulation du sang.

En effet, dans la chirurgie vasculaire, L'utilisation peropératoire des anticoagulants oraux vise à réduire ou à empêcher la thrombose sur le site de l'intervention chirurgicale et les

événements thromboemboliques en aval. En postopératoire, l'objectif principal du traitement antithrombotique est d'augmenter les taux de perméabilité de la reconstruction vasculaire et du pontage. Cependant, les stratégies optimales d'anticoagulation et d'antiplaquettage pendant et après une chirurgie vasculaire sont encore débattues.

Les inconvénients des DOAC par rapport aux AVK sont surtout l'absence de protocole d'inversion efficace connu avec des antidotes connus et l'absence d'un test de laboratoire simple pour évaluer l'efficacité.[1]



*L'hémostase*

## 1. Physiologie de l'hémostase :

L'hémostase est un processus physiologique qui contrôle la fluidité du sang à l'intérieur de l'arbre vasculaire ainsi maintenir l'intégrité du vaisseau lors d'une blessure vasculaire. Ce système vise à prévenir à la fois la thrombose et l'hémorragie.

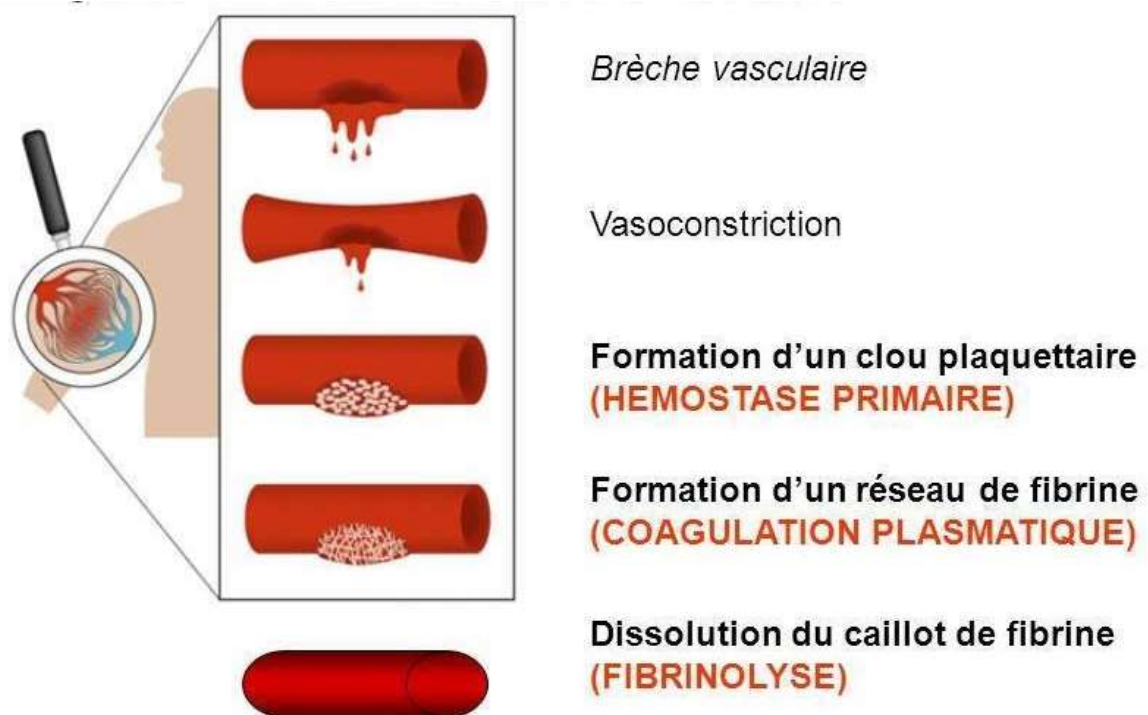
Cet équilibre peut être altéré par différents anomalies ou des agents thérapeutiques.

L'hémostase se déroule simultanément et de façon imbriquée en trois phases : l'hémostase primaire, la coagulation, et la fibrinolyse.

- ❖ L'hémostase primaire : permet d'avoir des agrégats plaquettaires qui constituent un thrombus blanc (ou clou plaquettaire), obturant la brèche vasculaire ;
- ❖ La coagulation: vise à consolider l'agrégat plaquettaire par la fibrine ;
- ❖ La fibrinolyse: permet la dissolution du caillot de fibrine, ou la limitation de son extension et donc rétablir la fluidité sanguine.

Les principaux acteurs sont :

- ❖ la paroi vasculaire
- ❖ les plaquettes
- ❖ les protéines activatrices ou inhibitrices de la coagulation.[2]



*Figure 1: les étapes de l'hémostase*

### 1.1. L'hémostase primaire :[3]

Première étape d'urgence pour obstruer la brèche vasculaire et contrôler l'hémorragie, par la constitution d'un thrombus plaquettaire, « clou plaquettaire », ou thrombus blanc en une durée de 3 à 5 minutes.

Se caractérise par la rapidité de sa génération et sa fragilité.

Quatre acteurs principaux dominent cette phase :

- ❖ Les composants de la paroi vasculaire,
- ❖ les plaquettes sanguines,
- ❖ Deux protéines plasmatiques sont le fibrinogène et le facteur Willebrand (VWF).

#### 1.1.1. Partenaires de l'hémostase primaire :

- ❖ Paroi vasculaire :

Sa propriété fondamentale est l'hémocompatibilité de la cellule endothéliale qui est thrombo résistante au repos. Par contre, une fois activée elles sont très thrombogènes (surtout les structures sous endothéliales). Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale, met ainsi à nu les structures sous endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, vont être à l'origine des phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation.  
Sans oublier le rôle des cellules musculaires lisses qui assurent le tonus vasomoteur.

❖ Plaquettes :

Deux fonctions essentielles : l'adhésion à l'endothélium et l'autoagrégation

❖ Facteur von Willebrand :

Synthétisée par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes.

Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium.

❖ Fibrinogène :

Protéine synthétisée par le foie.

Il assure les ponts moléculaires interplaquettaires produisant des agrégats plaquettaires.

### 1.1.2. Différentes étapes de l'hémostase primaire :

❖ Temps vasculaire

Début une fois l'apparition de la brèche vasculaire.

Il en résulte une vasoconstriction ⇨ réduction du calibre vasculaire ⇨ ralentissement du débit sanguin ⇨ réduction des pertes et stase circulatoire ce qui favorise la mise en œuvre des différentes étapes de l'hémostase.

❖ Temps plaquettaire :

• Adhésion plaquettaire :

Induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale.

L'adhésion se produit en grande partie par la glycoprotéine membranaire (GPIb), cette dernière se colle au sous endothélium par le facteur Willebrand .

Une première couche monocellulaire de plaquettes s'est donc formée.

• Activation plaquettaire :

Se caractérisée par deux phénomènes : changement de forme et leur activation métabolique.

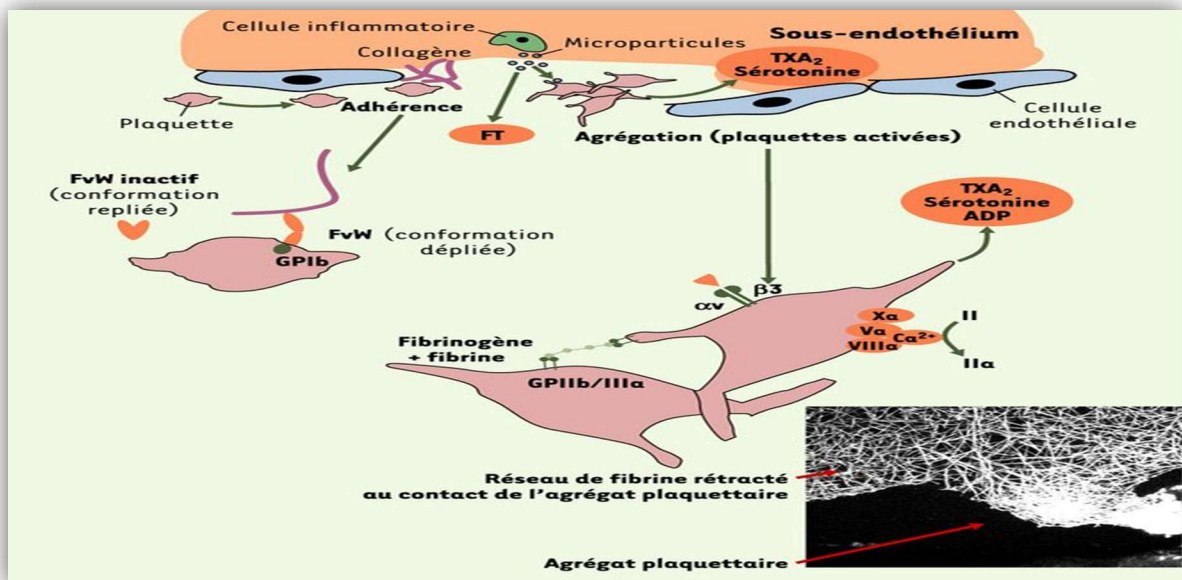
À l'état de repos les plaquettes sont discoïdes ; activées prennent une forme sphériques, émettent des pseudopodes et s'étalent sur la surface d'adhésion.

Les granules intracytoplasmiques déversent leur contenus dans le plasma : ce qui libère des substances proagrégantes, procoagulantes ou vasomotrices et donc l'amplification de l'hémostase primaire et la favorisation de la coagulation.

- Agrégation plaquettaire :

Le fibrinogène crée des ponts adhésifs interplaquettaires par sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la gpIIb/IIIa en présence de calcium. Ce qui contribue à l'accotement des plaquettes entre elles créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible).

Le caillot se solidifie (agrégation irréversible) grâce aux enzymes et le contenu granulaire des plaquettes pour former le thrombus blanc.



*Figure 2: Formation de l'agrégat plaquettaire et du réseau de fibrine à la surface de la plaque rompue.[4]*

## 1.2. Coagulation :

L'hémostase assurée par le clou plaquettaire est temporaire, donc elle doit être renforcée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente.

La cascade de la coagulation est maintenant reconnue comme une série d'événements protéolytiques principalement localisés à la surface des plaquettes activées.

Une fois que les plaquettes sont activées par l'exposition à un endothélium activé, elles libèrent des médiateurs tels que la sélectine P et le facteur de von Willebrand qui favorisent la formation de microvésicules et l'adhésion des plaquettes.

Les microvésicules fusionnent avec la membrane de la plaquette activée, fournissant le facteur tissulaire et son ligand, le facteur VIIa.

Les facteurs de coagulation se lient aux récepteurs adjacents de la membrane, ce qui permet les clivages protéolytiques en cascade des zymogènes en enzymes actives, aboutissant à la production de thrombine.

La formation de fibrine se produit donc dans l'environnement protégé de la membrane plaquettaire, localisée sur le site de la blessure et protégée des inhibiteurs circulants.[5]

### 1.2.1. Déroulement de la coagulation [6]

Les protéines de coagulation sont les principaux composants du système de coagulation.

Le système de coagulation est l'ensemble d'interaction complexe et de réactions aboutissant à la conversion du fibrinogène soluble en brins de fibrine insolubles.

*Tableau 1: facteurs de coagulation*

<b>FT</b>	<b>Facteur tissulaire ou Thromboplastine</b>
<b>I</b>	<b>Fibrinogène</b>
<b>II*</b>	<b>Prothrombine (active I, V, XIII, C, Plaquettes)</b>
<b>III</b>	<b>Co-facteurVIIa</b>
<b>IV</b>	<b>Ca<sup>++</sup></b>
<b>V</b>	<b>Proaccélerine, co-facteur X</b>
<b>VII*</b>	<b>Proconvertine, active IX et X</b>
<b>VIII</b>	<b>Facteur antihémophilique A, co-facteur IX</b>
<b>IX*</b>	<b>Facteur antihémophilique B, active X</b>
<b>X*</b>	<b>Facteur de Stuart, active II (prothrombine)</b>
<b>XI</b>	<b>Facteur Rosenthal ou PTA, active XII, IX et PK</b>
<b>XII</b>	<b>Facteur Hageman, active PK et fibrinolyse</b>
<b>XIII</b>	<b>Facteur stabilisant de la Fibrine</b>
<b>PK</b>	<b>Facteur de Fletcher ou Prékallicroïne, active XII</b>
<b>KHPM</b>	<b>Kininogène, active PK</b>

\* Facteurs vitamine K-dépendants

- Elle a été traditionnellement classée en voies intrinsèque et extrinsèques, qui toutes les deux convergent vers l'activation du facteur X.
  - ❖ Voie extrinsèque : elle est considérée comme la première étape de l'hémostase à médiation plasmatique. Activée par le facteur tissulaire, qui est exprimé dans le tissu sous-endothélial. La brèche vasculaire expose le TF qui se lie au facteur VIIa et au calcium pour favoriser la conversion du facteur X en Xa.
  - ❖ Voie intrinsèque : c'est la voie la plus longue. L'agent déclenchant est le système contact, composé de 4 facteurs : le facteur XII, le facteur XI, la prékallicroïne, et le kininogène de HPM. L'activation du système contact aboutit à l'activation du facteur XI capable d'activer le facteur IX qui, en présence de son co-facteur (facteur VIII activé), active le facteur X en facteur Xa.
- Les données actuelles permettent de comprendre que voie intrinsèque n'est pas une voie parallèle, mais qu'en fait elle augmente la génération de thrombine initiée principalement par la voie extrinsèque.

Un modèle plus récent décrit la coagulation avec les étapes suivantes :

❖ Initiation :

Elle se produit par l'expression du TF dans le vaisseau endommagé qui se lie au facteur VIIa pour activer le facteur IX et le facteur X.

Cette activation du facteur IX par le complexe TF-VII sert de pont entre les voies extrinsèque et intrinsèque classiques.

Le facteur Xa se lie ensuite au facteur II pour former de la thrombine (facteur IIa). La génération de thrombine par cette réaction n'est pas robuste et peut être inhibé par un inhibiteur de la voie du TF.

❖ Amplification :

Puisque la quantité de thrombine générée n'est pas suffisante, de nombreuses boucles de rétroaction positive sont présentes qui lient la thrombine aux plaquettes. La thrombine générée au cours de la phase d'initiation active ensuite le facteur V et le facteur VIII.

Le facteur V et le facteur VIII, qui sert de cofacteur au complexe de la prothrombinase et accélère l'activation du facteur II par le F Xa et du F Xa par le F IXa, respectivement.

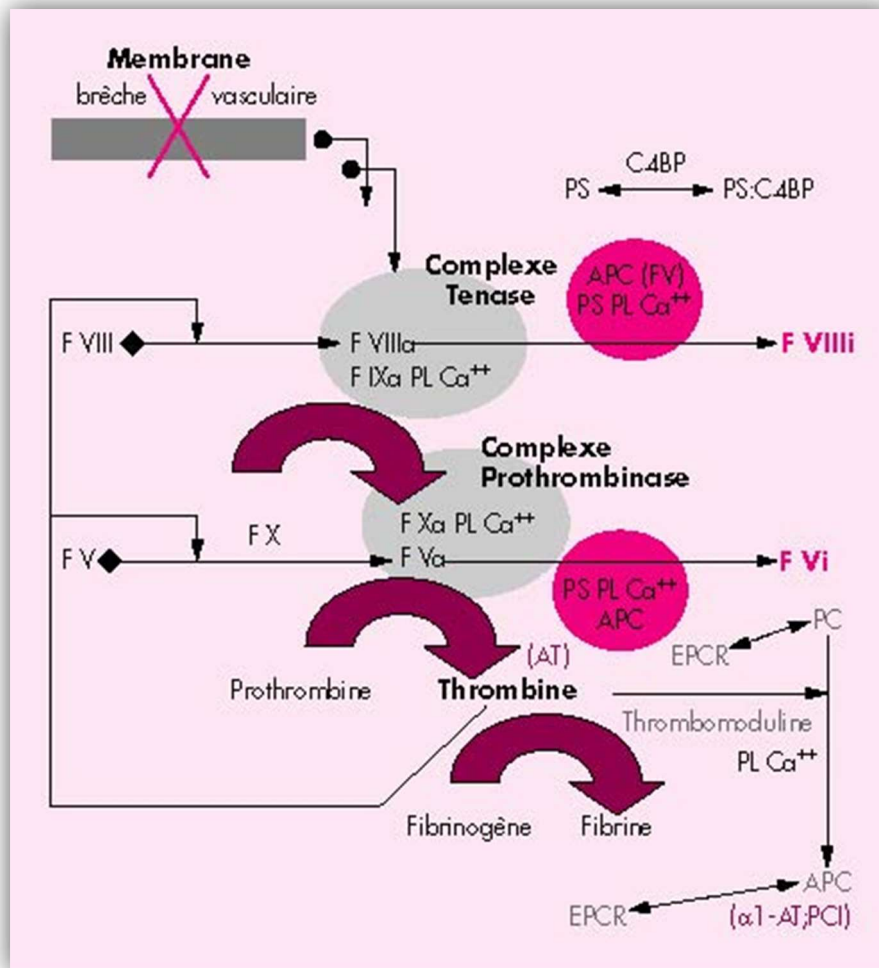
❖ Propagation :

Les complexes enzymatiques accumulés à la surface des plaquettes favorisent la génération d'une quantité importante de thrombine et l'activation plaquettaire. Ceci assure une génération continue de thrombine et ensuite de fibrine pour former un caillot de taille suffisante

❖ Stabilisation :

La production de thrombine entraîne l'activation du facteur XIII (facteur de stabilisation de la fibrine) qui lie de manière covalente les polymères de la fibrine et confère force et stabilité à la fibrine incorporée dans le clou plaquettaire, assurant la résistance et la stabilité du caillot.

De plus, la thrombine active l'inhibiteur de la fibrinolyse (TAFI) qui protège le caillot de la fibrinolyse.



*Figure 3: Concept actuel de la coagulation*

[7]

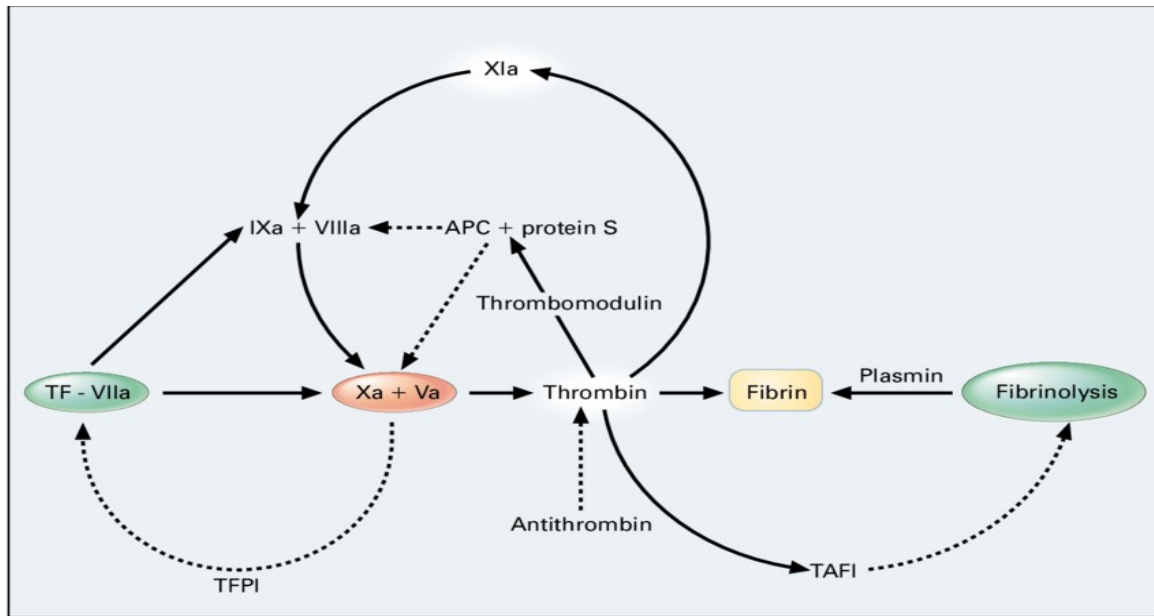
### 1.2.2. Régulation :

La production d'une trop grande quantité de thrombine entraîne une thrombose à l'origine d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux, d'embolies pulmonaire et de thrombose veineuse.

La compréhension des mécanismes qui régissent la formation des thrombus est donc d'un intérêt considérable.

Chaque facteur activé a son inhibiteur. Ces inhibiteurs sont :

- L'anti-thrombine III : Inhibe principalement la IIa et Xa. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine.
- Le système protéine C - protéine S (vitamine K dépendant) : La protéine C est un inhibiteur très puissant des facteurs VIIIa et Va. Son activité anticoagulante augmente par la protéine S.
- TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor) : Inhibiteur de la voie extrinsèque.[8]



*Figure 4: Régulation de la coagulation [9]*

### 1.2.3. Exploration [3] :

❖ Voie intrinsèque : temps de céphaline activée (TCA) :

Le TCA explore les facteurs contacts (facteurs XII, XI, ) et les facteurs IX, VIII, X, V, II et le fibrinogène.

La valeur normale moyenne du TCA chez l'adulte est de 30 à 40 secs.

On considère que le TCA est anormal lorsque le rapport temps du malade / temps du témoin est supérieure à 1,2.

❖ Voie extrinsèque : Taux de prothrombine (TP) :

C'est le temps de quick exprimé en %

Le TQ explore le facteur VII, facteur de la voie extrinsèque, et les facteurs de la voie commune, X, V, II et le fibrinogène.

Le TP normal = 70% à 100% et le temps de Quick normal = 12 à 13 sec.

Le TQ pratiqué pour la surveillance d'un traitement anticoagulant à l'antivitamine K ; s'exprimer en INR (international normalized ratio) calculé selon un index international  
 $INR = \text{temps de Quick du malade} / \text{temps de Quick du témoin}$ .

❖ Phase terminale :

– Temps de thrombine : normal = 15 à 20s, son allongement traduit une anomalie de la fibrino-formation.

– Temps de reptilase.

– Dosage du fibrinogène : le taux normal est de 2 à 4 g/l.

❖ Autres tests :

– Dosage séparés des facteurs de coagulation.

– Dosage des inhibiteurs de la coagulation.

### 1.3. Fibrinolyse :[10]

Phénomène physiologique, qui permet la dissolution des caillots de fibrine ou la prévention de son extension.

Rôle important dans la reperméabilisation vasculaire.

#### 1.3.1. Facteurs :

- Plasminogène : synthétisé par le foie, et circulant sous forme inactive dans le plasma. Le plasminogène se transforme en plasmine sous l'effet d'activateurs.
- La plasmine est l'acteur principal de la fibrinolyse, capable d'hydrolyser le caillot de fibrine ainsi que le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.
- Activateurs du plasminogène :

- Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) : est une sérine protéase d'origine endothéliale qui le libère lorsqu'elle est en état d'hypoxie, d'acidose, stress ou lors des phénomènes d'agression...

- Urokinase (u-PA) : la forme circulante est la pro-urokinase, présente dans de nombreux tissus mais dont le rôle physiologique est moins connu que celui de la t-PA. Elle s'active en urokinase au contact du caillot de fibrine.

- Inhibiteurs de la fibrinolyse : on distingue 02 types d'inhibiteurs

- Inhibiteurs de la plasmine :  $\alpha$  2 antiplasmine,  $\alpha$  2 macroglobuline

- Inhibiteurs des activateurs du plasminogène : PAI-1 et PAI-2.

### 1.3.2. Mécanismes :

- Dès que se forme des traces de fibrine, la cellule endothéliale libère l'activateur tissulaire de plasminogène qui active le plasminogène en plasmine, uniquement au niveau du caillot de fibrine.
- La présence de fibrine favorise aussi l'activation de la pro-urokinase en urokinase.
- Au niveau du caillot, la plasmine dégrade la fibrine en PDF (produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène) dont certains sont spécifiques de la fibrine : les D-Dimères.
- Lorsque la plasmine est en excès, elle est aussitôt neutralisée par les inhibiteurs de la plasmine.

### 1.3.3. Exploration :

- Temps de lyse des euglobulines (TLE) : diminué en cas d'hyperfibrinolyse.
- Dosage du plasminogène : n'a pas de grand intérêt.
- Dosage des PDF et des D-Dimères : Le dosage des PDF n'est pas spécifique à l'inverse du dosage des D-Dimères (produits de dégradation spécifiques de la fibrine) qui a une valeur prédictive négative dans le diagnostic d'exclusion de thromboses veineuses (> 95%).



*Anticoagulant oraux  
(antivitamine K)*

## 2. Anticoagulant oraux (antivitamine k) :

### 2.1. Historique :

- ✓ Hippocrate pourrait avoir été le premier clinicien à prescrire un traitement anticoagulant. IL croyait que prescrire l'utilisation de sangsues médicinales pour enlever le sang de ses patients permet de traiter la plupart des maladies.

La salive sécrétée par les sangsues médicinales contenait une protéine anticoagulante l'hirudine, un inhibiteur très puissant de la thrombine, qui a été identifié plus tard par le physiologiste John Berry Haycraft en 1884. Puis un certain nombre d'anticoagulants à base d'hirudine ont été développés, tels que la lépirudine.[11]

- ✓ L'anticoagulation moderne a pris forme au début du 20e siècle, lorsque le physiologiste William Henry Howell a isolé une protéine du foie qui induisait des propriétés anticoagulantes telles que des saignements excessifs chez les animaux de laboratoire.

En 1918, on a isolé un autre composé similaire avec des propriétés anticoagulantes, et Howell a inventé le terme "héparine" du grec "hepar", ou foie, à partir duquel il a été isolé.

L'héparine a ensuite été testée chez l'homme en avril 1937. Elle est ensuite devenue le premier anticoagulant à être largement appliqué au traitement des maladies thrombotique.

Plus de 80 ans se sont écoulés depuis, et l'héparine, tant dans sa formulation non fractionnée et de faible poids moléculaire (HBPM) telles que l'énoxaparine, développée bien plus tard en 1987 - reste un agent thérapeutique anticoagulant indispensable.

- ✓ L'histoire derrière la découverte des premiers antagonistes de la vitamine K (AVK) par voie orale, dont la warfarine et l'acénocoumarol est encore plus captivante.

Pendant la Grande Dépression, dans les années 1920, les agriculteurs du Canada et des Grandes Plaines du Nord ont laissé leur bétail et leurs moutons brouter du foin de trèfle doux lorsque les finances étaient serrées. On a observé par la suite que ces bovins ont développé une maladie hémorragique mortelle. L'agent responsable, la coumarine, ait été isolé, elle s'oxyde en dicoumarol, qui est un inhibiteur compétitif de la vitamine K.

La vitamine K dans sa forme active est nécessaire pour la synthèse hépatique des protéines de coagulation dépendant de la vitamine K.

En 1948, Karl Paul Link a mis au point un dérivé plus puissant dans l'intention de l'utiliser comme rodenticide et l'a appelé warfarin. En 1954, l'utilisation de la warfarine a été approuvée chez l'homme en tant que anticoagulant pour le traitement de l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux. [12]

Si les héparines et les AVK sont restés le pilier du traitement anticoagulant depuis leur création, leurs inconvénients perçus ont poussé l'industrie pharmaceutique à mettre au point des anticoagulants plus spécifiques et plus faciles à utiliser.

Les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT) ont été introduits dans les années 1990.

Le premier inhibiteur synthétique indirect du Xa, le fondaparinux, a été approuvé au début des années 2000, mais présentait toujours la limite d'être disponible uniquement en formulation parentérale.

Le dabigatran, un autre ITD, a été autorisé en Europe en 2008, devenant ainsi le premier anticoagulant oral "nouveau" autorisé depuis la warfarine.

Les Inhibiteurs directs du facteur Xa par voie orale, qui inhibent la génération de thrombine au lieu d'inhiber la thrombine elle-même, comprennent des agents tels que le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Le dabigatran et les inhibiteurs directs du facteur Xa forment ce qu'on appelle les anticoagulants oraux directs (AOD), dont l'utilisation est autorisée dans le monde entier. Les DOAC ont continué à gagner une utilisation significative, notamment suite à l'élargissement récent de leurs d'indications pour le traitement de la thromboembolie veineuse.[13]

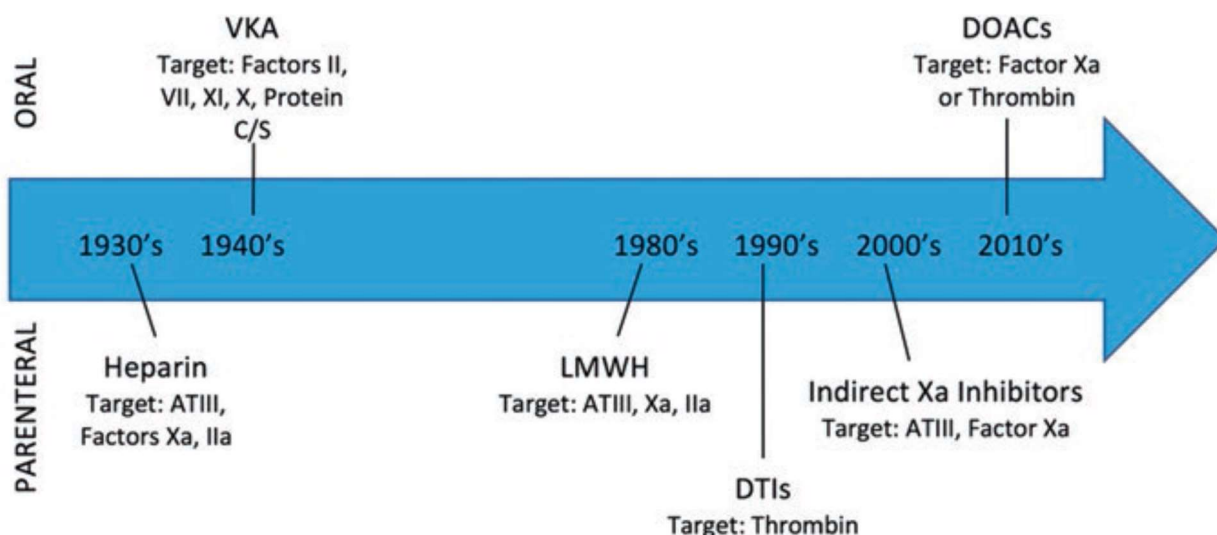


Figure 5: L'évolution de l'arsenal anticoagulant.[14]

## 2.2. Molécules disponibles et leurs caractéristiques :[15]

Les antivitamines K commercialisés appartiennent à deux familles chimiques :les dérivés de la coumarine et les dérivés de l'indanedione .ces deux familles contiennent plusieurs molécules avec des délais et des durées d'action différents .

Tableau 2: les principales caractéristiques des antivitamines K

DCI *	Spécialités	Dose/comprimé (mg)	Posologie moyenne (mg/j)	Demi-vie plasmatique (heures)	Délai moyen de stabilisation du traitement (jours)	Durée d'action (heures)	Persistence de l'action anticoagulante après l'arrêt du traitement (jours)
<b>Dérivés coumariniques</b>							
Acénocoumarol	Sintrom <sup>®1</sup>	4 mg	2 – 10	8 – 10	1 – 1,5	48 – 96	
	Minisintrom <sup>®</sup>	1 mg					
Biscoumacetate d'éthyle	Tromexane <sup>®</sup>	300 mg	?	2 – 2,5	1 - 2	24 – 48	2 – 4
Phenprocoumone	Marcoumar <sup>®</sup>	3 mg	3	150	?	170 – 240	
Ticloamarol	Apegmone <sup>®</sup>	4 mg	4 – 8	24	8 – 10	48 – 72	2 – 4
Warfarine	Coumadine <sup>®</sup>	2 et 5 mg	2 – 12	35 – 45	3 – 5	96 – 120	4
	Marevan <sup>®</sup>	5 mg					
<b>Dérivés de l'indanedione</b>							
Fluindione	Previscan <sup>®</sup>	20 mg	5 – 40	30	3 – 5	48	3 – 4
Phénindione	Pindione <sup>®</sup>	50 mg	50 – 100	5 – 10	2 – 3	24 - 48	2 – 3

\* Dénomination Commune Internationale.

<sup>1</sup> seul commercialisé au Maroc.

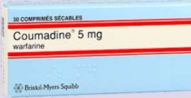



NB. Les spécialités APEGMONE® et PINDIONE® ne sont plus commercialisées en France de puis 2004

L'acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) est le seul AVK disponible au Maroc.

En France on trouve surtout :

- fluindione (Previscan®) ;
- acénocoumarol (Sintrom®) et warfarine (Coumadine®).

**Tableau 3: les principales molécules du marché**

DCI	Nom commerciale et dosage	Photos	Présentation
warfarine	Coumadine 2mg coumadine 5 mg		Boite 20cp sécables boite 30cp sécables
Fluindione	Previscan 20 mg		Boite 30cp quadrisécables
Acenocoumarol	Mini sintrom 1 mg sintrom 4 mg	 	Boite de 30cp quadrisécable

## 2.3. Pharmacologie :

### 2.3.1. Mécanisme d'action :

Au niveau du foie, la vitamine K est un cofacteur essentiel dans la  $\gamma$ -carboxylation de l'acide glutamique qui est nécessaire pour la transformation des facteurs procoagulants : II, VII, IX et X, La vit k est essentielle également pour la synthèse des protéines anticoagulantes C et S.

Les AVK interfèrent avec le recyclage de la vitamine K en inhibant la vitamine K époxyde réductase (VKOR), l'enzyme qui convertit l'époxyde de vitamine K en vitamine K.

L'accumulation d'époxyde de vitamine K réduit la concentration efficace de la vitamine K et réduit la synthèse des facteurs de coagulation fonctionnels. Ces facteurs diminuent progressivement à des taux correspondant à leurs demi-vies d'élimination.

Comme il n'a aucun effet sur les facteurs de coagulation circulants fonctionnels préexistants, l'apparition de l'effet anticoagulant est retardée.[16]

Il faut environ 5 à 7 jours pour atteindre un état d'anticoagulation stable après l'instauration du traitement ou après une modification de la dose.

En raison de sa demi-vie plus courte, l'activité de la protéine C diminue plus rapidement que celle des facteurs de coagulation vit k dépendant ce qui peut conduire à un état paradoxal d'hypercoagulabilité au cours des premiers jours de traitement. Ce phénomène peut être géré en évitant les doses de "chargement" excessives et/ou l'utilisation d'un traitement parentéral chevauchant pendant les 5 à 7 premiers jours de l'initiation.

Les variations génétiques (polymorphismes) sont des déterminants majeurs de la réponse aux AVK. Les deux principaux gènes impliqués : l'un codant pour la vitamine K époxyde réductase, VKORC1, et l'autre codant pour le cytochrome P450 2C9, responsable du métabolisme des AVK coumariniques en dérivés inactifs. Les patients porteurs de ces polymorphismes sont hypersensibles aux AVK, donc une dose faible à l'équilibre, une réponse précoce au traitement et un risque de surdosage majoré par rapport aux autres patients (sauvage).[14]

### 2.3.2. Pharmacocinétique : [17]

#### 2.3.2.1. Absorption :

La biodisponibilité orale des AVK est de presque 100%.ils sont rapidement absorbés dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 02 à 06 heures (celle de warfarine en 90 min).

#### **2.3.2.2. Distribution :**

Ils sont liés à environ 90% à l'albumine, ce qui explique leur volume de distribution (Vd) relativement faible. La fraction liée représente un réservoir ; l'activité anticoagulante dépend de la fraction libre. Aussi, en raison de leur liaison importante aux protéines, les AVK présente une pharmacocinétique non linéaire, et de petits ajustements de la dose peuvent entraîner de grands changements dans la réponse anticoagulante.

#### **2.3.2.3. Métabolisme [18]**

Les AVK sont largement métabolisés dans le foie par l'intermédiaire de plusieurs isoenzymes dont les CYP 1A2, 3A4, 2C9, 2C19, 2C8 et 2C18.

2C18. En raison de variations génétiques de ces isoenzymes, le métabolisme hépatique des AVK varie grandement d'un patient à l'autre, entraînant des différences potentiellement importantes entre les patients concernant les doses.

#### **2.3.2.4. Élimination :**

Les AVK et leurs métabolites sont principalement excrétés essentiellement dans les urines, rénale (60 %) et biliaire (40 %).

L'acénocoumarol est peu dégradé et excrété alors sous forme inchangée dans les urines

Les AVK à élimination lente se caractérise par : stabilité des résultats biologiques et un risque hémorragique moindre. Par contre il pose des problèmes en urgence.

le choix entre les différents AVK reste difficile, du fait du manque de données dans la littérature, surtout que les grandes études cliniques intéressent une seule molécule: la warfarine.

**Tableau 4: principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AVK[19]**

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol	
Paramètres PK	Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide importante (60 %) 2-3h
	Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
	Distribution Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg  Oui
	Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
	Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
	Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
	Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
	Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale - 29 % fécale Surtout après métabolisation
	t <sub>1/2</sub> moyen	31h	35-45h	8-11h
	Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale
Paramètres PD	Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)		
	Délai d'action	36-72h		
	Durée d'action	3-4 jours	4 jours	2-4 jours
	Surveillance biologique	INR		
	Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K (Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique		

## **2.4. Interactions :**

L'effet anticoagulant des AVK est influencé par plusieurs médicaments aliments et plantes... Il est donc important de prendre ceci en considération car ils sont habituellement prescrits pour une longue durée.

En effet l'équilibre entre vitamine K et les AVK au niveau du foie peut être atteint par tout facteur susceptible d'agir sur le cycle de la vitamine k ; ainsi la diminution de la quantité absorbée devient un facteur de surdosage et vice versa.

Le médecin doit avoir une parfaite connaissance de ces interactions et donc intensifier les dosages d'INR dès l'apparition d'un de ces facteurs.

On distingue quatre niveaux de contrainte : La contre-indication ; L'association déconseillée ; La précaution d'emploi.

### **2.4.1. Apports alimentaires[20]:**

Certains aliments sont riches en vitamine K et pourraient interagir avec les AVK ; en limitant l'effet de ces derniers. Certes, ces aliments ne sont pas interdits à la consommation par le patient mais autorisés avec modération.

Il faut absolument conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps afin d'éviter toute perturbation du traitement : Un défaut d'apport en vitamine K ou un jeûne prolongé potentialise l'effet des AVK.

Une consommation irrégulière ou faible de cette vitamine sera responsable de l'instabilité de l'INR ; d'où la nécessité d'une éducation nutritionnelle des patients pour un apport quotidien en vitamine K régulier et stable,

L'alcool est capable de modifier l'effet anticoagulant des AVK dans les deux sens. En cas d'alcoolisme chronique, l'alcool antagonise l'effet du traitement, agit comme inducteur enzymatique des cytochromes p450. Par contre l'intoxication éthylique aiguë a l'effet inverse (potentialisation), par un mécanisme inconnu.

**Tableau 5: la teneur en vitamine k de certains aliments**

Teneur élevée en vitamine K	Teneur moyenne en vitamine K	Teneur faible en vitamine K
<p><b>Très riches en vitamine K :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile de colza, huile de soja</li> <li>• Brocoli, chou vert, chou de Bruxelles, choucroute</li> <li>• Laitue, cresson, persil</li> <li>• Épinard</li> <li>• Fenouil</li> </ul> <p><b>Riches en vitamine K :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Margarine, huile d'olive</li> <li>• Chou rouge, chou-fleur</li> <li>• Asperge</li> <li>• Concombre avec peau</li> <li>• Poireau</li> <li>• Haricot vert, fève, pois</li> <li>• Poulet avec peau</li> <li>• Foie et abats</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile de maïs, palme, tournesol</li> <li>• Crème, beurre, fromage</li> <li>• Orge, avoine, son de blé</li> <li>• Pain complet, céréales petit déjeuner</li> <li>• Pomme</li> <li>• Datte, figue, raisin</li> <li>• Pêche, prune</li> <li>• Rhubarbe</li> <li>• Myrtille, fraise</li> <li>• Carotte, céleri</li> <li>• Tomate</li> <li>• Aubergine, courgette</li> <li>• Bœuf</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lait de vache, yaourt</li> <li>• Maïs, pétale de maïs</li> <li>• Pain blanc, farine blanche</li> <li>• Spaghetti, riz complet</li> <li>• Melon, pastèque, mangue</li> <li>• Orange, pomelo</li> <li>• Pomme de terre</li> <li>• Champignons</li> <li>• Navet</li> <li>• Concombre sans peau</li> <li>• Œuf, poisson</li> </ul>

**2.4.2. Interactions médicamenteuses :[21]**

**Tableau 6: interactions médicamenteuses[22]**

Association	Contre-indiquées	Déconseillées	Nécessitant des précautions d'emploi	A prendre en compte	Types d'interaction
Augmentant l'effet anticoagulant et/ou le risque hémorragique	Miconazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique : des doses antalgiques ou antipyrétiques et en l'absence d'UGD ; des doses antiagrégantes (de 50 à 375 mg par jour) et en si UGD. Nécessité d'un contrôle le cas échéant, en particulier du temps de saignement</li> </ul>	Allopurinol Aminogluthétimide Cimétidine Propafénone Econazole Fluconazole Itraconazole Voriconazole Griséofulvine Nitro-5-imidazolés Sulfaméthoxazole Sulfafurazole Sulfaméthizol ISRS Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) contrôle biologique au 8e jour,		Pharmacocinétique

		<ul style="list-style-type: none"> <li>AINS</li> </ul>	puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt		
	Acide acétylsalicylique des doses anti-inflammatoires ( $\geq 1$ g par prise et/ou $\geq 3$ g/jour - doses antalgiques ou antipyrétiques ( $\geq 500$ mg par prise et/ou $< 3$ g/jour) Et si UGD	AINS	Danazol Glucocorticoïdes HBPM et apparentés N.B. La période de relais HBPM/AVK est une situation à risque hémorragique augmentée. HNF Hormones thyroïdiennes Tibolone Tramadol Androgènes Tamoxifène	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiagrégants plaquettaires</li> <li>Acide acétylsalicylique avec: • des Doses anti-agrégantes Thrombolytiques</li> </ul>	Pharmacodynamique
	AINS avec la phénylbutazone (y compris les formes locales	Fluorouracile Capécitabine	Amiodarone Benzbromarone Fibrates Statines Céphalosporines Cisapride Cyclines Fluoroquinolones Vitamine E Macrolides Orlistat Paracétamol		Mécanisme inconnu
<b>Diminuant l'effet anticoagulant</b>	Millepertuis		Carbamazépine Fosphénytoïne Phénytoïne Phénobarbital Primidone Azathioprine Ritonavir Sucralfate Névirapine Rifampicine		Pharmacocinétique
<b>Modulant l'effet anticoagulant</b>				alcool	Pharmacocinétique
			phénytoïne		Pharmacodynamique
					Mécanisme inconnu

N.B : Le paracétamol est nécessite une précaution d'emplois, donc des contrôles plus fréquents de l'INR ; surtout lorsqu'il est utilisé aux doses maximales qui sont 4g par jour pendant plus de 4 jours.

### 2.4.3. Facteurs génétiques :[23]

Les AVK sont utilisés depuis longtemps, mais leur variabilité interindividuelle et leur rapport thérapeutique/sécurité étroit rendent leur dosage difficile.

Les GWA (Genome Wide Association Studies) ont été utiles pour trouver des variantes génétiques associées à la réponse aux AVK.

Les principaux gènes impliqués dans la pharmacogénétique des AVK sont : VKORC1, CYP2C19 et CYP4F2. Les variantes de ces gènes ont été incluses dans les algorithmes pharmacogénétiques pour prédire la dose d'AVK individuellement pour chaque patient en fonction de leur génotype et des variables cliniques.

VKORC1 code pour la sous-unité catalytique du complexe de la vitamine K époxyde réductase, qui réduit la vitamine K inactive pour la recycler en forme active.

Le gène CYP2C9 code pour un membre de la superfamille des cytochromes, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des médicaments et la synthèse des lipides.

Le CYP4F2 est un autre membre de la superfamille des enzymes du cytochrome P450. Cette enzyme est une vitamine K1 oxydase importante dans le métabolisme de la vitamineK.

Les variations génétiques dans VKORC1, CYP2C9 et CYP4F2 sont associées à des modifications de la dose d'acénocoumarol stabilisé, de la dose d'entretien, du premier INR, le temps jusqu'à l'obtention de la dose stable, le temps nécessaire pour atteindre le rang thérapeutique correct et du risque hémorragique de l'acénocoumarol.

Ces variantes génétiques sont associées à la variation de la dose d'AVK entre les individus.

La pharmacogénétique pourrait être utile pour identifier l'anticoagulant le plus approprié pour chaque patient.

### 2.4.4. Autres situations :[20]

Plusieurs autres facteurs peuvent modifier l'effet anticoagulant des AVK :

- Facteurs physiologiques: L'âge, le poids, l'indice de masse corporelle
- Certaines pathologies:

- insuffisance hépatocellulaire,
  - insuffisance rénale sévère,
  - dysthyroïdie
  - sepsis,
  - poussée d'insuffisance cardiaque,
  - diarrhées,
  - Les maladies intestinales graves,
  - Cancer,
  - fièvre
- La grossesse: la réaction aux antivitamines K sera plus rapide.
  - Les facteurs de la coagulation peuvent varier d'un individu à l'autre en l'absence de toute pathologie; responsable de variation individuelles des constantes cinétiques.

Tous ces facteurs modifient l'équilibre du traitement et doivent faire intensifier les surveillances d'INR.

## **2.5. Effets indésirables :**

### **2.5.1. Effets indésirables vasculaire :**

Les accidents hémorragiques sont les complications les plus fréquentes reflétant une hypocoagulabilité ,peuvent être sans gravité mais doivent alerter le patient (hématome, épistaxis, gingivorragie, purpura ,pétéchies, une ménorragie, une métrorragie ou une hématurie etc. ) ou grave engageant le pronostic vital (hémorragie ou hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire) ;parfois l'hémorragie se manifeste par des symptôme comme la pâleur , la fatigue, des maux de têtes résistant au traitement

L'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) a défini les critères d'une hémorragie majeure :

- Hémorragie fatale
- Hémorragie touchant un organe critique : rétropéritonéal ; intracrânien ;intra-auriculaire ;intra-oculaire, intrarachidien ;péricardique
- une chute de l'hémoglobine de plus de 2g/dL, ou une hémorragie nécessitant la transfusion de deux unités de concentré de globules rouges.

Les AVK présentent une marge thérapeutique étroite. Donc un surdosage augmente le risque hémorragique. À l'inverse, un sous dosage, provoque des thromboses.

Les AVK seraient responsables du décès de milliers de patients chaque année, dont un grand nombre est évitable ; d'où la nécessité d'un suivi biologique de l'éducation du malade.[24]

### **2.5.2. Effets indésirable non vasculaire :**

#### **2.5.2.1. Effet immuno allergique :[25]**

L'acénocoumarol et la warfarine peuvent être responsable d'éruptions cutanées (urticaire ; prurit)

Concernant la fluindione : il est décrit un état d'hypersensibilité humorale ou cellulaire se manifestant par différents symptômes :

- œdème local, œdème de Quincke,
- cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire,
- insuffisance rénale (des cas d'aggravation d'insuffisance rénale préexistante ont été également rapportés. ,
- vascularite cutanée,
- autres : eczéma, éruption maculo-papuleuse, désquamante, vésiculo-bulleuse, fièvre, hyperéosinophilie et
- Rarement, une dyspnée, qui peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle

Ces effets immuno-allergiques sont plus rares que les hémorragies, non-dose-dépendants. L'arrêt du traitement est imposé, suivi d'une guérison sans séquelles.

Une ré-administration d'un dérivé de l'indanedione est contre indiqué.[26]

#### **2.5.2.2. Autres effets :[27]**

- troubles digestifs : une diarrhée avec ou sans stéatorrhée ; nausées, vomissements, gastralgies
- Ulcération buccales (acénocoumarole), Urticaire, alopecie (nécessitant l'arrêt du traitement, mais sont alors réversibles)
- des nécroses cutanées ou une gangrène en cas de déficit en protéine c ou s par thromboses capillaires
- le "syndrome des embolies de cholestérol" par formation d'une plaque de cholestérol instable ;

- arthralgies isolées
- Le syndrome des orteils pourpres est extrêmement rare, touche surtout les hommes. Une coloration violacée apparaît sur les orteils et les bords latéraux des pieds. Ces zones sont sensibles et froides à la palpation et le malade exprime une sensation de brûlure.
- « nephropathy related-warfarin » (WRN) est une insuffisance rénale congestive en cas de surdosage en antivitamines K (INR supérieur à 3)[26]

## 2.6. Contres indications (tableau 7) : [24]

Absolue	Relative	Précaution d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hypersensibilité</li> <li>-ulcère gastroduodéal évolutif</li> <li>-varices oesophagiennes,</li> <li>-Cirrhose hépatique décompensée</li> <li>-insuffisance hépatique sévère</li> <li>-accidents hémorragiques graves récents</li> <li>-insuffisance rénale sévère</li> <li>-hémopathie avec troubles de l'hémostase</li> <li>- interventions neuro-chirurgicales ou oculaires récentes</li> <li>-AVC récent</li> <li>- grossesse (tératogène ,1er et 3eme trimestre)</li> <li>- allaitement pour fluidione,</li> <li>- injection intramusculaire (hématome).</li> <li>-Allergie connue au médicament ou à l'un des excipients</li> <li>-Hypertension artérielle sévère non stabilisée (pression artérielle systolique &gt;173 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique &gt; 110 mm Hg) ; traumatisme crânien récent ;</li> <li>-En cas d'intolérance au gluten. Certains AVK (ex. Previscan®) sont contre-indiqués, car ils contiennent de l'amidon de blé comme excipient ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-allaitement pour warfarine et acenocoumarol qui passent dans le lait maternel en faible quantité</li> <li>-Intervention chirurgicale récente ;</li> <li>-Sujets âgés (hypocoagulabilité modérée et surveillance fréquente recommandée) ;</li> <li>-Insuffisances rénale et hépatique modérées</li> <li>-Troubles psychiques graves ;</li> <li>-En cas de rétinopathie diabétique hémorragique ;</li> <li>-En cas de pancréatite aiguë ;</li> <li>-Pour l'acénocoumarol : si</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'ulcère,</li> <li>- insuffisance hépatique ou rénale modérée ;</li> <li>- poly médication</li> <li>- le sujet âgé et très âgé, vu qu'il y'a beaucoup de risques particuliers liés à ce terrain (Présence de pathologies associées et d'associations thérapeutiques)</li> </ul>

-L'inaptitude du patient à assurer le suivi clinique et biologique de son traitement peut constituer une contre-indication majeure.

galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

N .B : AVK peuvent être responsable de syndromes malformatifs, de pertes embryonnaires ou fœtales. Il est fortement recommandé de veiller sur une contraception efficace. Chez la femme enceinte, l'AVK est exclusivement réservée aux cas où l'héparine ne peut être utilisée.

## **2.7. Accompagnement du patient sous AVK :**

### **2.7.1. Indications des AVK :**

Les AVK ont plusieurs indications, peuvent être prescrit soit au long cours ou à courte durée (3 à 6 mois).

Ils sont indiqués dans la prévention de la formation / extension d'une thrombose ou d'une embolie artérielle et veineuse. Utile en cas des arythmies cardiaque par fibrillation auriculaire et en cas des prothèses valvulaires en particulier mécaniques qui sont responsables de plusieurs pathologies thrombo-emboliques. Ils permettent aussi : traitement et prévention des récurrences thrombo-emboliques chez les patients ayant une embolie pulmonaire (EP) et/ou une thrombose veineuse profonde (TVP)[16]

INDICATIONS	RECOMMANDATIONS INR - DUREE DE TRAITEMENT
<p><b>PREVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES ARTERIELLES ET VEINEUSES DES CARDIOPATHIES EMBOLIGENES, DANS LES SITUATIONS SUIVANTES</b></p> <p><b>Fibrillations auriculaires (FA) selon les conditions suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 65 ans avec facteurs de risque *</li> <li>- 65 à 75 ans</li> <li>- &gt; 75 ans **</li> </ul> <p>* <i>antécédent d'accident cérébral ischémique transitoire ou constitué, HTA, insuffisance cardiaque, diabète, rétrécissement mitral.</i>  <i>En l'absence de facteur(s) de risque avant 65 ans, la prescription d'aspirine est recommandée.</i></p> <p>** <i>après évaluation soigneuse du rapport bénéfice /risque</i></p> <p><b>Valvulopathies mitrales</b>  <i>(particulièrement le rétrécissement mitral) si facteur(s) favorisant(s) :  dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelé en échographie transoesophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche  l'échocardiogramme.</i></p> <p><b>Prothèses valvulaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prothèses mécaniques en position mitrale</li> <li>- prothèses mécaniques en position aortique <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec autre facteur de risque embolique (dysfonction ventriculaire gauche</li> <li>- sévère, antécédent thromboembolique, FA....) ou de 1ère génération</li> </ul> </li> <li>- sans autre facteur de risque ou de 2ème génération</li> <li>- prothèses mécaniques en position tricuspide</li> <li>- prothèses biologiques</li> </ul>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie ou tant que dure la fibrillation auriculaire</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 3.7 ; INR 3 à 4.5 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; à vie</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 ; 3 mois</p>
<p><b>INFARCTUS DU MYOCARDE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...</li> <li>- Prévention de la récurrence d'infarctus du myocarde en cas d'intolérance à l'aspirine.</li> </ul>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 1-3 mois</p> <p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 à vie</p>
<p><b>TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE AINSI QUE LA PREVENTION DE LEUR RECIDIVES, EN RELAIS DE L'HEPARINE</b></p> <p><i>* Traitement prolongé si persistance du risque thromboembolique (certaines anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation, thromboses récidivantes, cancer en évolution).</i></p>	<p>cible 2.5 ; INR 2 à 3 3-6 mois*</p>
<p><b>PREVENTION DES THROMBOSES VEINEUSES ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE EN CHIRURGIE DE HANCHE.</b></p>	<p>cible 2,5 ; INR 2 à 3 durée en fonction du risque thromboembolique</p>
<p><b>PREVENTION DES THROMBOSES SUR CATHETER (à faible doses).</b></p>	<p>L'INR ne doit pas être modifié. Pas de contrôle, sauf à J8 pour éliminer une hypersensibilité.</p>

## 2.7.2. Surveillance d'un traitement AVK :

### 2.7.2.1. Méthodes d'exploration de la coagulation :

Le suivi biologique de l'anticoagulation des AVK est indispensable ; permet de vérifier l'efficacité du traitement et l'observance du patient, d'adapter la dose optimale pour chaque sujet, de détecter tout surdosage asymptomatique ou symptomatique, d'ajuster le traitement si modification des traitements associés ou apparition d'une situation particulière et sans oublier l'utilité du suivi biologique en période pré et postopératoire.

En pratique, la surveillance s'effectue par la mesure du temps de quick converti en INR.

#### 2.7.2.1.1. Le temps de céphaline activé :[29]

Le TCA est un test peu sensible aux déficits en facteurs vitamine-K dépendants (sauf pour le facteur IX) (le TCA explore la voie intrinsèque) c'est pourquoi il n'est pas utilisé pour la surveillance des AVK, mais Il est utile dans deux cas : essentiellement dans le relais de l'héparinothérapie (surveille le traitement par l'héparine) ; et il permet de mieux préjuger du risque hémorragique en situation de zone d'anti coagulation forte (INR > 4)

En effet La plupart du temps les AVK sont prescrits en relais de l'héparine pour prévenir les accidents thrombotique (ch.mécanisme d'action). C'est rare de les prescrire en première intention.

#### 2.7.2.1.2. Le temps de quick (le taux de prothrombine) :

Le TQ explore la voie extrinsèque de la coagulation : reflète l'activité de trois facteurs vitamine k dépendants : II, VII, et le X ainsi que les facteurs V et le fibrinogène.

Selon les pays le résultat peut être exprimé différemment :

- Amérique du Nord : en seconde, se situe entre 12 et 13 secondes pour un individu sain.
- Grande-Bretagne, Hollande et Scandinavie: en ration, rapport du temps du malade/temps du témoin
- Maroc et dans les pays latins : en taux de prothrombine, il s'agit du pourcentage d'activité( le TP est supérieur ou égal à 70 %).

Le TP, le temps en secondes, est mesuré dans le plasma pour former un caillot en présence d'une concentration suffisante de calcium et de thromboplastine tissulaire en activant la coagulation par la voie extrinsèque

L'expression du temps de Quick est affectée par plusieurs facteurs :

- Le mode de prélèvement ;
- La technique d'étalonnage et la qualité du témoin utilisé
- le mode de réalisation (automatique ou manuelle);
- le mode de détection du caillot (optique ou mécanique) ;
- et essentiellement la sensibilité du réactif utilisé : les thromboplastines (ce réactif comporte du facteur tissulaire et des phospholipides, donc il va induire la coagulation).

On peut conclure que cette variabilité d'un laboratoire à l'autre, rend difficile la définition des zones thérapeutiques ainsi que le suivi efficace des AVK par le TQ. C'est pourquoi afin de minimiser cette variabilité liée à la sensibilité des réactifs utilisés, le TQ sera exprimé en INR (International Normalized Ratio)

#### 2.7.2.1.3. L'INR :[30]

Le rapport normalisé international (INR) est le test de choix pour les patients prenant des antagonistes de la vitamine K (AVK). Il peut également être utilisé pour évaluer le risque de saignement ou l'état de coagulation des patients. Les patients prenant des anticoagulants oraux doivent surveiller l'INR pour ajuster les doses d'AVK car celles-ci varient d'un patient à l'autre. L'INR est dérivé du temps de prothrombine (TP) qui est calculé comme un rapport entre le TP du patient et un TP de contrôle standardisé pour la puissance du réactif de la thromboplastine développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon la formule suivante :

$$\text{INR} = \text{TP du patient} \div \text{TP de contrôle}$$

L'optimisation de la plage thérapeutique de l'INR du patient peut être un défi car une plage thérapeutique étroite a été observée avec les AVK et peut être affectée par les caractéristiques du patient, les conditions de comorbidité, le régime alimentaire et d'autres interactions médicamenteuses.

La surveillance de l'INR est le plus souvent nécessaire pour les patients qui prennent les AVK. La dose des AVK est adaptée aux besoins de chaque patient. La dose des AVK est adaptée en fonction des scores INR afin qu'elle reste dans la fourchette thérapeutique pour

prévenir les thromboses dues à un INR sous-thérapeutique ou les complications hémorragiques dues à un INR supratherapeutique. L'effet anticoagulant des AVK, indiqué par un INR dans la fourchette cible, nous indique également quand arrêter l'héparine.

- Résultats normaux et critiques :

Chez les patients normaux qui ne sont pas sous anticoagulation, l'INR est généralement de 1,0, quel que soit le laboratoire qui l'effectue. Pour les patients sous traitement anticoagulant, l'INR thérapeutique se situe entre 2,0 et 3,0. Les niveaux d'INR supérieurs à 4,9 sont considérés comme des valeurs critiques et augmentent le risque d'hémorragie. La plage de l'INR thérapeutique diffère chez un patient porteur d'une prothèse valvulaire.

#### **2.7.2.2. INR cible :**

**Voir tableau indication des AVK et INR cible**

#### **2.7.2.3. Rythme de surveillance :[14]**

Avant l'initiation de tout traitement antithrombotique, une évaluation de l'état de coagulation de base est nécessaire. Le clinicien doit obtenir une numération plaquettaire de base, une hémoglobine (Hgb) et/ou l'hématocrite (Hct), et évaluer l'intégrité des voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation avec le temps de prothrombine (TP) et le temps de temps de thromboplastine partielle activée (TCA).

Les AVK ayant un index thérapeutique étroit et une importante variabilité inter- et intrapatient, elle nécessite une surveillance fréquente en laboratoire pour garantir des résultats optimaux et minimiser les complications.

Après l'instauration du traitement par les AVK, l'INR doit être surveillé au moins tous les 2 ou 3 jours pendant la première semaine de traitement. Une fois que l'INR cible est atteint, la surveillance de l'INR peut être effectuée moins fréquemment, une fois par semaine pendant les 1 à 2 premières semaines, puis toutes les 2 semaines, et enfin tous les mois par la suite quand l'INR est équilibré. Les patients très stables peuvent voir leur surveillance prolongée jusqu'à toutes les 12 semaines. Les patients très motivés et bien entraînés peuvent être de bons candidats à l'autosurveillance.

Si il y'a un changement de posologie, il faudra effectuer un contrôle après 03 jours.

Lors de chaque rencontre, le patient doit être interrogé à l'aide de questions ouvertes sur tous les facteurs qui peuvent avoir un impact sur l'INR, y compris l'état de l'état de santé général, l'utilisation d'autres médicaments, l'adhésion au traitement, les écarts alimentaires et tout problème de saignement ou de coagulation. Chaque changement pouvant créer un déséquilibre obligera un contrôle de l'INR dans les 2 à 3 jours suivants.

Les ajustements de la dose des AVK doit tenir compte non seulement du résultat de l'INR mais aussi des facteurs liés au patient qui influencent le résultat.

### **2.7.3. Conduite à tenir devant un surdosage, hémorragie et dose oublié :**

#### **2.7.3.1. Classification de la gravité des saignements :[31]**

Plusieurs classifications de la sévérité des saignements, principalement conçues pour les essais cliniques, ont été publiées. La classification de la gravité des saignements a été adaptée à la pratique actuelle en France.

Une hémorragie sévère ou potentiellement sévère pendant un traitement par AVK est défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :

- un saignement externalisé qui ne peut pas être arrêté en appliquant les mesures conventionnelles ;
- instabilité hémodynamique définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg, ou inférieure de 40mmHg à la normale, ou une pression artérielle moyenne < 65 mg Hg, ou des signes d'instabilité, ou des signes de choc ;
- nécessité d'une procédure d'urgence pour arrêter l'hémorragie, telle que la chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ;
- nécessité d'une transfusion de culots globulaires ;
- saignement mettant en danger la vie du patient ou saignement compromettant une fonction, par exemple, hémorragie intracrânienne ou intraspinale, hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire, hémothorax, hémorétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond et/ou syndrome de compression neurale, hémorragie gastro-intestinale aiguë et hémarthrose.

N.B : Les saignements qui ne répondent à aucun de ces critères sont définis comme non graves.

**2.7.3.2. Prise en charge des hémorragies non sévères et surdosage  
asymptomatique** :[32]

Aucune étude n'est disponible sur la prise en charge de l'hémorragie non grave. Par conséquent, nos recommandations proviennent d'un consensus professionnels.

Une prise en charge dans le cadre des soins primaires est recommandée si l'environnement médical et social du patient, et le type de saignement, le permettent (par exemple, une épistaxis qui peut être rapidement maîtrisée).

L'INR doit être mesurée immédiatement. Si la valeur est excessive, les mesures correctives décrites dans le tableau ci-dessus doivent être prises. Le site cause du saignement doit être recherché. La prise en charge ultérieure dépendra du type de saignement et de la réponse aux premières mesures thérapeutiques. Si l'hémorragie ne peut pas être rapidement contrôlée (absence d'arrêt complet ou récurrence), elle ne doit plus être considérée comme une maladie "non grave" et nécessite une admission à l'hôpital pour une inversion rapide des anticoagulants.

**Tableau 7: Mesures correctives en cas de surdosage en AVK**

Mesuré INR	INR cible	
	2,5 (intervalle 2 - 3)	$\geq 3$ (intervalle 2,5-3,5 ou 3-4,5)
$3 < \text{INR} < 4$	Pas d'omission d'AVK Pas de vitamine K	Sans objet
$4 \leq \text{INR} < 6$	Omission d'une dose Pas de vitamine K	Pas d'omission d'AVK Pas de vitamine K
$6 \leq \text{INR} < 10$	Interrompre l'AVK Vitamine K, 2 mg par voie orale (grade A, niveau 1)	Omettre une dose discuter d'un éventuel traitement par la vitamine K 1-2 mg par voie orale selon l'indication (c.-à-d. valve cardiaque mécanique).
$\text{INR} \geq 10$	Interrompre les AVK Vitamine K 5 mg par voie orale (grade A, niveau 1)	Consulter immédiatement le spécialiste responsable du traitement par AVK immédiatement ou le référer à l'hôpital

### **2.7.3.3. *Prise en charge de l'hémorragie grave* :[33]**

Le modèle d'hémorragie grave liée aux AVK est l'hémorragie intracrânienne. L'objectif est de rétablir l'iso-coagulation (INR<1,5) dans le délai le plus court possible.

Le médicament le plus approprié pour inverser l'effet des AVK est le concentré de complexe prothrombique (PCC, dose exprimée en unités de facteur IX) en association avec la vitamine K. L'administration de PCC induit une correction plus rapide de l'INR que la vitamine K seule. Le PCC ramène l'INR entre 1,2 et 2 en moins de 10 minutes dans 79 % à 100 % des cas, sans relation dose-effet claire pour des doses comprises entre 25 et 50 U/kg. Aucune complication thrombotique n'a été signalée dans ces essais. Le PCC est plus efficace que le plasma frais congelé en ce qui concerne le délai de correction de l'INR

Bien que le facteur VII activé recombinant (rFVIIa, NovoSeven®) se soit avéré efficace pour inverser une anticoagulation excessive, ce médicament ne peut pas être recommandé en raison de données de sécurité insuffisantes et du manque d'informations sur la dose appropriée.

Les patients présentant une hémorragie grave doivent être admis à l'hôpital.

Les chirurgiens et les radiologues doivent rapidement discuter de l'opportunité d'une intervention chirurgicale, endoscopique ou endovasculaire pour arrêter l'hémorragie.

L'INR doit être mesurée dès l'admission du patient à l'hôpital. Cependant, le temps nécessaire pour obtenir le résultat ne doit pas retarder le traitement.

En cas d'hémorragie sévère, le retour à une valeur normale de l'INR (INR<1,5) doit être obtenu le plus rapidement possible, c'est-à-dire en quelques minutes. Outre l'arrêt des AVK, le PCC doit être administré immédiatement en association avec un supplément de 10 mg de vitamine K (grade C, niveau 3), et la prise en charge urgente d'une hémorragie massive si elle est présente (correction de l'hypovolémie, transfusion de culots globulaires si nécessaire, etc).

Le plasma frais congelé ne doit être utilisé que lorsque les PCC ne sont pas disponibles (grade B, niveau 2).

L'utilisation du facteur VII activé recombinant n'est pas recommandée (grade C, niveau 3).

L'inversion de l'anticoagulation est décrite dans le tableau ci-dessus. L'INR doit être mesurée dans les 30 minutes suivant l'administration du PCC. S'il reste  $\geq 1,5$ , une nouvelle dose de PCC doit être administrée. La deuxième dose doit être ajustée en fonction de l'INR et du poids

corporel. INR doit être mesuré à nouveau après 6 à 8 heures et ensuite quotidiennement tant que la situation reste critique

**Tableau 8: Traitement recommandé en cas d'hémorragie grave**

Produit	Valeur INR	Dose	Voie d'administration
PCC	INR réel inconnu	25 U/kg de facteur IX équivalent (grade C,niveau 3)	4 ml/min IV (recommandé par le fabricant) ou bolus de 3 minutes (grade C, niveau 4)
	INR réel connu	Ajuster à l'INR et au poids corporel, comme recommandé dans le CPS	
Vitamin K	Indépendamment de la valeur initiale de l'INR	10 mg (grade C niveau 3)	Orale ou IV lente

IV : Intraveineux ; RCP : Résumé des caractéristiques du produit ; INR : International Normalized Ratio.

#### **2.7.3.4. Gestion de l'hémorragie chez un patient traumatisé :[31]**

On dispose de peu de données sur la prise en charge des patients traumatisés recevant des AVK. Les recommandations sont issues d'un consensus professionnel

L'INR doit être mesurée immédiatement. En fonction du traumatisme, la prise en charge sera celle proposée pour une hémorragie spontanée non grave ou grave.

En cas de traumatisme crânien, le patient doit être hospitalisé en observation pendant au moins 24 heures et subir un scanner cérébral, soit immédiatement si des symptômes neurologiques sont présents, soit dans les 4 à 6 heures dans les autres cas.

#### **2.7.3.5. Reprise des AVK après une hémorragie grave :**

Les directives de la Société européenne de cardiologie recommandent, dans les cas impliquant des valves cardiaques mécaniques, que les AVK soient arrêtés pendant une semaine après une hémorragie intracrânienne.

Dans le même cas, les lignes directrices de l'European Stroke Initiative recommandent d'arrêter les AVK pendant deux semaines. Les deux recommandations sont fondées sur un consensus professionnel et des rapports de cas.

Chez les patients chez qui l'hémorragie est contrôlée et si l'indication d'un AVK est toujours présente, des doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée (HNF) ou d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) doivent être administrées en même temps que la reprise de l'AVK.

Le mode de reprise des AVK dépend du site de l'hémorragie et de l'indication.

Chez les patients présentant une hémorragie cérébrale, 3 situations spécifiques doivent être considérées :

Les patients porteurs d'une valve cardiaque mécanique sont éligibles à la reprise des AVK au long cours (La période de transition recommandée est de 1 à 2 semaines (grade C, niveau 3)

Les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire doivent définitivement arrêter de prendre des AVK après une hémorragie de l'hémisphère cérébral.

Chez les patients atteints de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), la période de transition doit être de 1 à 2 semaines. En cas d'hémorragie sévère autre qu'une hémorragie cérébrale, la période de transition est de 48 à 72 heures.

#### **2.7.3.6. Prise en charge d'une dose oubliée :[32]**

Il faut surtout ne pas prendre de dose double pour compenser la dose manquée ; tout oubli doit être signalé lors du prochain contrôle et marqué dans le carnet de suivi.

Le patient peut prendre la dose oubliée dans un délai de 8 heures après l'heure habituelle ; si ce délai s'achève, c'est préférable de sauter cette prise et de prendre la suivante à l'heure habituelle.

#### 2.7.4. Facteurs de risque prédictifs de saignement sous AVK :

En raison de l'importance clinique de l'identification des patients qui présentent un risque particulièrement élevé de complications liées aux AVK, de nombreuses études ont tenté d'identifier les facteurs associés aux hémorragies

Bien que de nombreux facteurs de risque aient été associés à un risque de saignement plus élevé, la constatation de la présence de ces facteurs de risque n'est pas suffisamment instructive pour aider les cliniciens à évaluer le risque d'hémorragie d'un patient.

En réponse, un certain nombre d'outils de stratification du risque ont été développés pour essayer de mieux quantifier le risque d'hémorragie d'un patient donné et d'aider à distinguer les patients à faible ou à fort risque.[34]

Le score de Beyth est un score clinique de prédiction de survenue d'accidents hémorragiques graves chez les patients sous antivitamine K basé sur 4 critères :

**Tableau 9: score de Beyth :**

Tableau 2 : Le score de Beyth	
Facteurs de risque	
• Age $\geq$ 75 ans	1 point
• Antécédent d'accident vasculaire cérébral	1 point
• Antécédent de saignement gastro-intestinal	1 point
• Un parmi : infarctus récent, hématokrite <30%, insuffisance rénale ou diabète.	1 point
Evaluation du risque :	
Risque faible :	0
Risque intermédiaire :	1-2
Risque élevé :	3-4

Le risque hémorragique est jugé faible si le score est nul, modéré s'il est égal à 1 ou 2 et élevé s'il est égal à 3 ou 4.

Le score de Beyth apparaît comme un score clinique pratique et simple qui permet d'évaluer le risque de saignement majeur des patients mis sous AVK au long cours. L'application de ce score en début de traitement nous paraît donc intéressante afin de préserver l'équilibre de la balance bénéfique risque de l'anticoagulation orale.[35]

#### 2.7.5. Education thérapeutique :

L'éducation des patients est un élément essentiel de la qualité des soins d'anticoagulation de haute qualité. Des patients informés sont plus susceptibles de s'engager dans leurs soins.

Les documents imprimés et publiés doivent être rédigés à un niveau de lecture, mais il est prouvé que le matériel d'enseignement dépasse fréquemment le niveau de compréhension des patients. D'autres méthodes d'éducation peuvent inclure des sessions de groupe, des audiovisuelles, la formation en ligne et les documents imprimés [36]. Les éléments à inclure dans la liste de contrôle de l'éducation du patient sont présentés dans le tableau suivant :

***Tableau 10: Éducation des patients sur le traitement anticoagulant : liste de contrôle[37]***

Raison de l'anticoagulation
Nom du médicament anticoagulant (nom commercial et générique)
Mode d'action du médicament
Début et durée de l'activité
Dosage, fréquence, conservation et durée du traitement
Signes/symptômes courants de saignement et instructions de suivi lorsqu'ils surviennent
Signes/symptômes courants de thrombose et instructions pour le suivi lorsqu'ils surviennent
Implications pour la grossesse et nécessité d'un contrôle des naissances
Renforcer l'utilisation appropriée de l'équipement de sécurité pour les loisirs et la conduite de véhicules à moteur
Éviter les comportements à haut risque de blessure traumatique.
Effets secondaires courants autres que les saignements
Quand informer le prestataire de services d'AMS (par ex. procédures invasives, nouvelles habitudes alimentaires, hospitalisation récente)
Options pour l'identification de l'anticoagulation (par exemple, bracelet ou carte de médicaments)
Utiliser une seule pharmacie pour tous les médicaments prescrits afin de faciliter le dépistage des interactions médicamenteuses
Le risque de non-observance ou de prise d'une trop grande quantité de médicaments anticoagulants
Limiter ou éviter l'alcool
Instructions concernant le moment de l'administration et la dose manquée

La raison et le moment de la surveillance en laboratoire

La signification de l'INR, de la fourchette d'INR cible

L'influence de la vitamine K et la raison d'être d'une cohérence alimentaire

*AMS* anticoagulation management service, *INR* international normalized ratio

### 2.7.6. Initiation d'un traitement par AVK :

Plusieurs troubles de l'hémostase peuvent contre indiquer les AVK d'où la nécessité d'un bilan d'hémostase préthérapeutique avant l'initiation du traitement.

Les AVK sont contre-indiqués en cas : d'insuffisance hépatique sévère. Déconseillés en cas : d'insuffisance rénale sévère

- ✓ Un bilan biologique rénale et hépatique pré-thérapeutique est indispensable [35].

L'acénocoumarol (Le Sintrom®) est administré en une ou deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle.

L'administration de la warfarine ou de la fluindione s'effectue en une seule prise par jour. La posologie des AVK est strictement individuelle ; en raison d'une importante variabilité interindividuelle.

Les doses initiales d'AVK administrées sont, en général, de 4, 5 ou 20 mg pour, respectivement, l'acénocoumarol, la warfarine et la fluindione ; par contre, Chez les sujets à risque hémorragique élevé (poids > 50kg ; sujet âgé ; insuffisance hépatique) , la dose initiale est habituellement divisée par deux. Les doses doivent être ajustées par paliers respectifs de 1,1 ou 5 mg.

l'acénocoumarol (Sintrom® 4 mg) est le seul AVK disponible au Maroc ; ce traitement est initié à 1/4 de cp et l'augmentation de la dose se fait par pallier de 1mg

Les AVK sont administrés préférentiellement le soir pour limiter les accidents emboliques qui surviennent le plus souvent au matin. Sans oublier que la prise vespérale permet de modifier la posologie en fonction des résultats du suivi biologique le lendemain.

Une surveillance biologique est indispensable en début de traitement pour prévenir le risque de surdosage. Ce suivi biologique est réalisé à l'aide de l'INR.

La surveillance de l'INR est débutée après la troisième prise d'AVK (au matin du quatrième jour), puis effectuée tous les 03 jours jusqu'à l'équilibre. Ainsi le suivi est réalisé une fois toutes les semaines, puis tous les 15 jours, et enfin tous les mois. [24]

### **2.7.7. Recommandations lors d'une chirurgie ou d'actes invasifs sous AVK :**

Dans la gestion périopératoire des AVK, la première question doit être "Le patient nécessite-t-il l'interruption du traitement ?" la difficulté est d'évaluer le risque hémorragique par rapport au risque thrombotique lié à l'arrêt du traitement.[14]

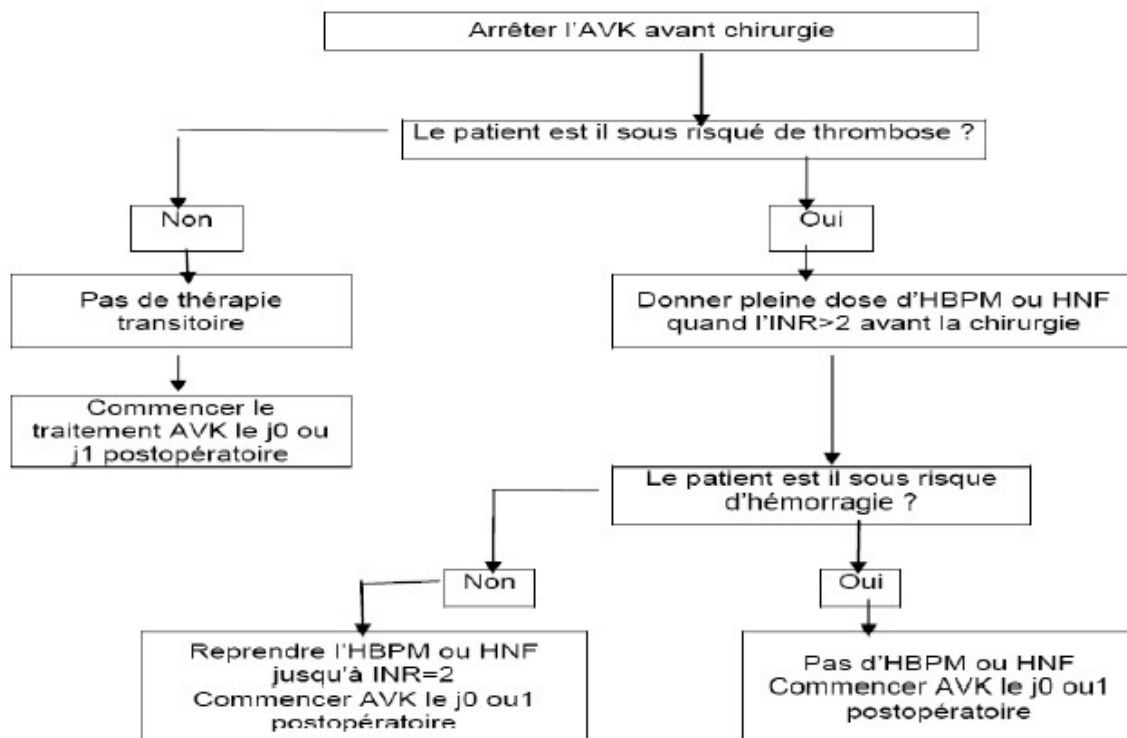
En cas d'acte chirurgical, ces attitudes thérapeutiques sont possibles :

- en cas d'actes sans hémorragie Les interventions peu invasives telles que les interventions dentaires mineures, chirurgie de la cataracte, retrait d'un tube thoracique, ablation d'un cathéter l'ablation d'un cathéter, les interventions dermatologiques mineures, cataracte, endoscopie digestive ; avec possibilité d'hémostase locale par compression ou application de médicaments hémostatiques locaux : poursuivre l'AVK [16]
- Si chirurgie programmée, relais pré- (J-4) et post-opératoire par héparine à dose curative ; il est nécessaire de contrôler l'INR 7 à 10 jour avant l'opération. Si l'INR respecte la zone thérapeutique, l'AVK est arrêté 4 à 5 jours avant l'intervention ainsi l'HBPM introduite à dose curative ( 48 heures après la dernière prise de fluindione ou de warfarine , 24 heures après la dernière administration d'acénocoumarol) ; L'HBPM est débutée 36 heures après l'arrêt des antivitamines K et sera arrêtée 12 à 18 heures avant l'intervention.

INR doit être vérifiée à la veille de l'intervention pour s'assurer qu'il est à l'objectif pour l'intervention. Si l'INR est supérieur à l'objectif, une faible dose de vitamine K orale de 1 à 2,5 mg peut être administrée et puis contrôler l'INR le jour de l'intervention.

Après le geste chirurgical, l'héparine est reprise (les plaquettes doivent être surveillées deux fois par semaine). Un relais héparine-AVK est entrepris une fois que l'équipe chirurgicale décide que le risque hémorragique est écarté. [24]

- Si intervention chirurgicale urgente, on utilise du PPSB (Kaskadil®) pour restaurer une coagulabilité normale immédiatement.



**Figure 6: gestion du traitement AVK en préopératoire**

### **2.7.7.1. Particularité de la chirurgie vasculaire :**

Chez le patient qui subit une chirurgie vasculaire, la coagulation doit être suffisamment efficace pour assurer l'hémostase. En contrepartie, il est nécessaire de disposer d'une adéquate anticoagulation pour prévenir la formation de caillots sur les surfaces thrombogènes (telles que les artères endartériectomisées ou les matériaux de greffe prothétique) ou la thrombose du sang relativement statique dans les vaisseaux clampés.

Ces objectifs peuvent être atteints par une évaluation et une correction minutieuses de la coagulation en péri-opératoire et par l'utilisation d'anticoagulants locaux et systémiques et de leurs antagonistes pendant l'opération.

Pour les patients qui sont déjà sous antithrombotiques avant l'intervention chirurgicale, le risque de thromboembolie périopératoire des antithrombotiques doit être stratifié.

Les patients présentant au moins l'une des caractéristiques du tableau sont à haut risque et doivent arrêter les antagonistes de la vitamine K (AVK) 5 jours avant l'intervention et une anticoagulation de transition avec une HBPM SC ou une héparine non fractionnée IV (HNF), à partir d'un INR <2.

Cette anticoagulation peut être arrêtée 2 heures avant chirurgie et reprise dans les 2 heures suivant la fin de l'intervention, à condition que l'hémostase soit satisfaisante.

Les AVK peuvent être repris le jour suivant, à condition que l'hémostase soit satisfaisante et qu'aucune autre intervention chirurgicale ne soit prévue.

- Les patients à faible risque ne nécessitent qu'une prophylaxie de la TVP avec une LMWH.
- Chez les patients à risque intermédiaire, l'utilisation d'une anticoagulation de transition doit être basée sur l'évaluation des facteurs individuels liés au patient et à la chirurgie.[38]

#### **Patients présentant un risque élevé de thrombose**

- **Ceux qui ont une valve mitrale mécanique.**
- **Ceux qui ont une valve aortique à boule en cage ou à disque basculant.**
- **Les patients A F ayant un score CHADS2 >4 ou un accident vasculaire cérébral/ATC récent.**
- **Patients présentant une thrombo-embolie veineuse récente.**
- **Les patients atteints de thrombophilie sévère.**

#### **Patients présentant un faible risque de thrombose**

- **Ceux qui ont subi un remplacement mécanique de la valve aortique par un bileaflet (prothèse à deux valves), sans tout autre facteur de risque d'AVC.**
- **Les patients en FA avec un score CHADS2 <2 et sans antécédent d'AVC ou d'AIT.**
- **Patients ayant subi un événement thromboembolique veineux il y a plus de 2 mois.**

## **2.8. Limite des antivitamines k : pourquoi les nouveaux anticoagulants ?**

Jusqu'à récemment, les antagonistes de la vitamine K, étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles depuis plus de 60 ans pour une anticoagulation à long terme.

Bien que très efficaces pour la prévention et le traitement des thromboembolies veineuses et artérielles, les AVK ont un index thérapeutique étroit ; de nombreuses interactions avec des médicaments, des maladies et des aliments nécessite une surveillance et des ajustements de dose fréquents.[14]

Les AVK présentent des inconvénients :

- complications hémorragiques non graves et graves notamment cérébrales,
- nécessitent une surveillance biologique répétée pour vérifier l'efficacité de l'anticoagulation et éviter le surdosage,
- représentent la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables.
- Chez le sujet âgé, l'anticoagulation optimale (INR cible entre 2 et 3) est souvent difficile à obtenir en raison d'interactions médicamenteuses plus fréquentes, d'interactions alimentaires et de la présence fréquente d'une insuffisance rénale.
- des risques thrombotiques en cas de sous-dosage
- les patients âgés ont un capital veineux fragile, ce qui rend parfois la surveillance biologique ardue

Toutes ces limites expliquent que 50 % des patients âgés ne reçoivent pas ce traitement malgré l'indication.[39]

Les anticoagulants directs (DOACs) ont considérablement changé les approches de l'anticoagulothérapie, plus pratiques et plus faciles à utiliser.

Au cours de la dernière décennie, l'arrivée des anticoagulants oraux directs (AOD), y compris les inhibiteurs du facteur Xa apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban, ainsi que l'inhibiteur direct de la thrombine (IDT), le dabigatran, a ouvert une nouvelle ère d'options d'anticoagulants oraux pour les patients et les cliniciens.[40]

Il est tout à fait probable qu'ils seront bientôt prêts pour le "prime time", c'est-à-dire l'utilisation à long terme de ces médicaments.

Les nombreux avantages de ces médicaments sont les suivants :

- ✓ l'administration orale (qui élimine ainsi le besoin d'injections),
- ✓ leur utilisation possible à dose fixe chez la grande majorité
- ✓ leur pharmacocinétique largement prévisible
- ✓ Moins de risques d'accident,

- ✓ moins d'interactions médicamenteuses et peu d'interactions alimentaires,
- ✓ efficacité indépendante des résultats des tests de coagulation,
- ✓ absence de surveillance biologique requise,
- ✓ demi-vie courte permettant l'élimination rapide du produit en cas de saignements ou d'opération.

Cependant, il existe de réels freins à leur prescription :

- ✓ absence d'antidote disponible en cas d'événements hémorragiques et
- ✓ l'absence de contrôle de la compliance au traitement par absence de dosage biologique

A decorative rectangular frame with ornate floral and scrollwork motifs at the corners. The text is centered within the frame.

*Anticoagulant oraux*

*direct*

### **3. Généralité sur les anticoagulants oraux directs :**

L'anticoagulation est une option thérapeutique importante pour prévenir et traiter la formation de thrombus dans divers contextes cliniques.

Alors qu'il existe plusieurs options pour la thérapie parentérale, le traitement oral se limite aux antagonistes de la vitamine K. Cependant, ils présentent plusieurs limites, notamment la nécessité de se situer dans une fourchette thérapeutique et de sécurité relativement étroite, ce qui nécessite une surveillance fréquente.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont une pharmacothérapie anticoagulante conçue pour surmonter les limites des AVK. En fonction de leur mécanisme d'action on distingue: les inhibiteurs directs du facteur Xa par voie orale (rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban) et les inhibiteurs directs de la thrombine (dabigatran).

Les avantages du traitement par DOAC par rapport aux AVK sont l'absence de nécessité de surveillance, l'action plus immédiate du médicament et l'absence de nécessité de surveillance, ce qui a d'importantes répercussions sur la qualité de vie des patients.

Au cours de la dernière décennie, depuis que les DOAC ont été approuvés, il y a eu une pléthore d'études sur la sécurité et l'efficacité des DOAC.[41]

#### **3.1. Histoire :**

Si les héparines et les AVK sont restés le pilier du traitement anticoagulant depuis leur création, leurs inconvénients perçus ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer des anticoagulants plus spécifiques et plus faciles à utiliser.

Les inhibiteurs directs de la thrombine (IDT) ont été introduits dans les années 1990.

Le premier inhibiteur synthétique indirect du Xa, le fondaparinux, a été approuvé au début des années 2000, mais présentait toujours la limite d'être disponible uniquement en formulation parentérale.

Le Ximelagatran, le premier ITD oral, n'a jamais été approuvé par la Food and Drug Administration américaine et a finalement été retiré du marché européen en 2006 en raison d'une toxicité hépatique grave chez certains patients.

Le dabigatran, un autre ITD, a été autorisé en Europe en 2008, devenant ainsi le premier anticoagulant oral "nouveau" autorisé depuis la warfarine. Inhibiteurs directs du facteur Xa par voie orale, qui inhibent la génération de thrombine au lieu d'inhiber la thrombine elle-même, comprennent des agents tels que le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Avec l'inhibiteur direct de la thrombine par voie orale, le dabigatran, ces inhibiteurs directs du facteur Xa forment ce qu'on appelle les anticoagulants oraux directs (AOD), dont l'utilisation est autorisée dans le monde entier pour la prophylaxie et le traitement des maladies thromboemboliques artérielles et veineuses.

Les DOACs ont continué à gagner une utilisation significative, notamment suite à l'élargissement récent de leurs d'indications pour le traitement de la thromboembolie veineuse.[42]

### **3.2. Appellation**\_[43]

En anglais, D'abord appelés NOAC : New Oral Anti-Coagulants ensuite Non-vitamin K antagonist Oral Anti-Coagulants (pour les différencier des antivitaminés k).

La Sous-Comité : Control of Anticoagulant du Congrès de l'ISTH (International society on Thrombosis and Haemostasis) a choisi en 2015 le terme «Direct oral Anticoagulants » DOAC.

En Français : l'appellation NACO (Nouveaux Anti-Coagulants Oraux) était remplacée par AOD (Anticoagulants oraux Directs).

Actuellement, le terme Anglais est « DOAC » ; Français est « AOD »

### **3.3. Molécules disponibles:**

Au cours des dernières années, plusieurs anticoagulants oraux à action directe (DOAC) ont été développés pour surmonter certaines de ces limites on trouve :

- l'inhibiteur direct de la thrombine par voie orale dabigatran etexilate (Pradaxa; Boehringer Ingelheim)
- les inhibiteurs directs du facteur X (FXa) activé par voie orale rivaroxaban (Xarelto ; Bayer HealthCare), apixaban (Eliquis; Bristol-Myers Squibb), et l'edoxaban (Lixiana/Savaysa ; Daiichi-Sankyo) sont actuellement autorisés

dans l'Union européenne (UE), en Amérique du Nord et dans d'autres régions pour une utilisation dans plusieurs indications [44]

- Le dabigatran : a été le premier DOAC à être approuvé par la FDA américaine pour un usage clinique en 2011, commercialisé en France depuis juillet 2008.

Il s'agit d'un inhibiteur non peptidique, réversible et compétitif des formes libre et liée de la thrombine (II) dans la cascade de coagulation.

Son activité entraîne une inhibition en aval de la fibrine et une perturbation de la formation de caillots stables.

- Le rivaroxaban a été le deuxième DOAC approuvé par la FDA en 2011.

Commercialisé depuis 2009 en France. C'est un inhibiteur direct du FXa dans la cascade de la coagulation et inhibe l'activité de la prothrombinase.

- L'apixaban a été le troisième DOAC approuvé par la FDA en 2012.

Commercialisé en France depuis 2012. Il s'agit d'un inhibiteur réversible et sélectif de la FXa libre et du FXa lié au caillot, et il inhibe l'enzyme prothrombinase.

- L'edoxaban a été approuvé par la FDA pour un usage clinique en 2015.

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif du FXa, qui entraîne en aval une réduction de la formation de thrombus ; il inhibe également l'activité de la prothrombinase et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine.

L'Edoxaban n'a pas de promédicament et a été créé à partir du DX-9065a, qui est l'un des premiers inhibiteurs de la FXa par voie parentérale.

- Le betrixaban est le DOAC le plus récent approuvé par la FDA en juin 2017.

Il inhibe directement l'activité du FXa libre et de la prothrombinase, ce qui entraîne une réduction de la production de thrombine, et l'agrégation des plaquettes et ne nécessite pas de cofacteur (c'est-à-dire l'antithrombine III) [45]

### 3.3.1. Les AOD sur le marché marocain, leur prix et remboursement (tableau 13

) :[46]

Substance active	Nom commerciale	dosage	Présentation	PPV	statut	remboursement
Dabigatran Etexilate	Pradaxa	75 mg	30 gel	530 dhs	princeps	Oui
		110 mg	30 gel	531 dhs		
			60 gel	1026 dhs		
		150 mg	60 gel	1002 dhs		
Apixaban	Eliquis	2.5 mg	20 cp	960 dhs	princeps	oui
			60 cp	380 dhs		
Rivaroxaban	Xarelto	2.5 mg	14 cp	330 dhs	Princeps	oui
			10 mg	5 cp		
		10 cp		347 dhs		
		100 cp (retiré du marché)		2622 dhs		
		15 mg	14 cp	314 dhs		
			42 cp	909 dhs		
		20 mg	14 cp	314 dhs		
			28 cp	629 dhs		
	Rexaban	15 mg	14 cp	210 dhs	Générique	Non remboursable
			28 cp	350 dhs		
			42 cp	498 dhs		
		20 mg	14 cp	210 dhs		
			28 cp	370 dhs		
			56 cp	649 dhs		

### 3.4. Epidémiologie :

En France ; Même si la prescription des AVK reste majoritaire, on constate actuellement un recours accru aux AOD en initiation de traitement, par conséquent la consommation des AVK commence à décroître depuis 2013.[47]

En 2013, 80% de patients sous AVK et 20% sous AOD (1 millions sous AVK et 265 000 sous AOD)

Les sujets âgés >75 ans sont les plus exposés avec près de 12 % de cette tranche d'âge sous AVK en 2011.

L'utilisation des ADO continue d'augmenter au cours des dernières années (un doublement des ventes entre 2000 et 2012).

Depuis leur introduction sur le marché français en 2009, Les ventes des AOD ont progressé très rapidement.

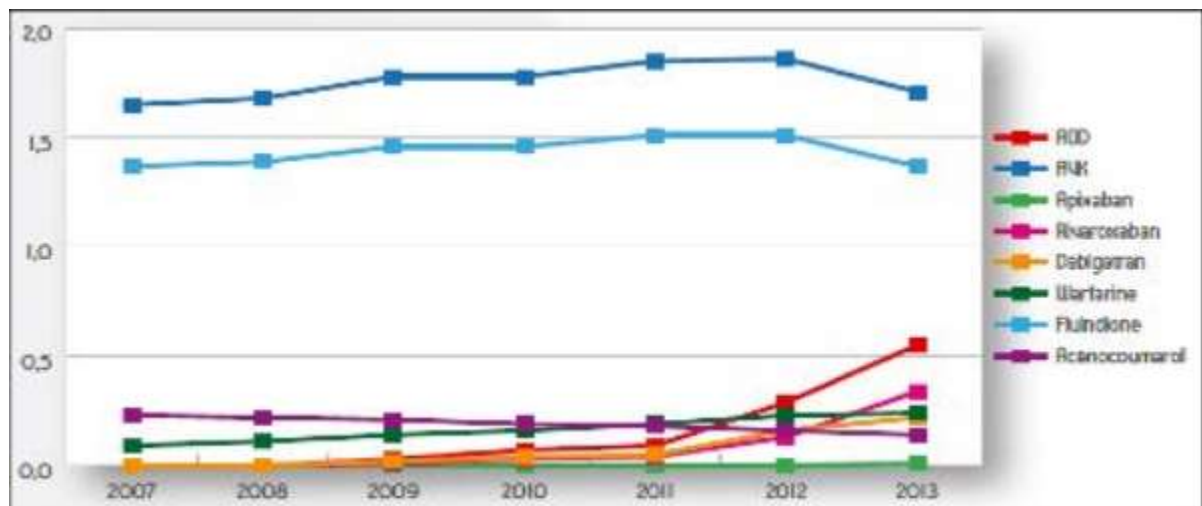


Figure 7: Evolution annuelle de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2007 et 2013

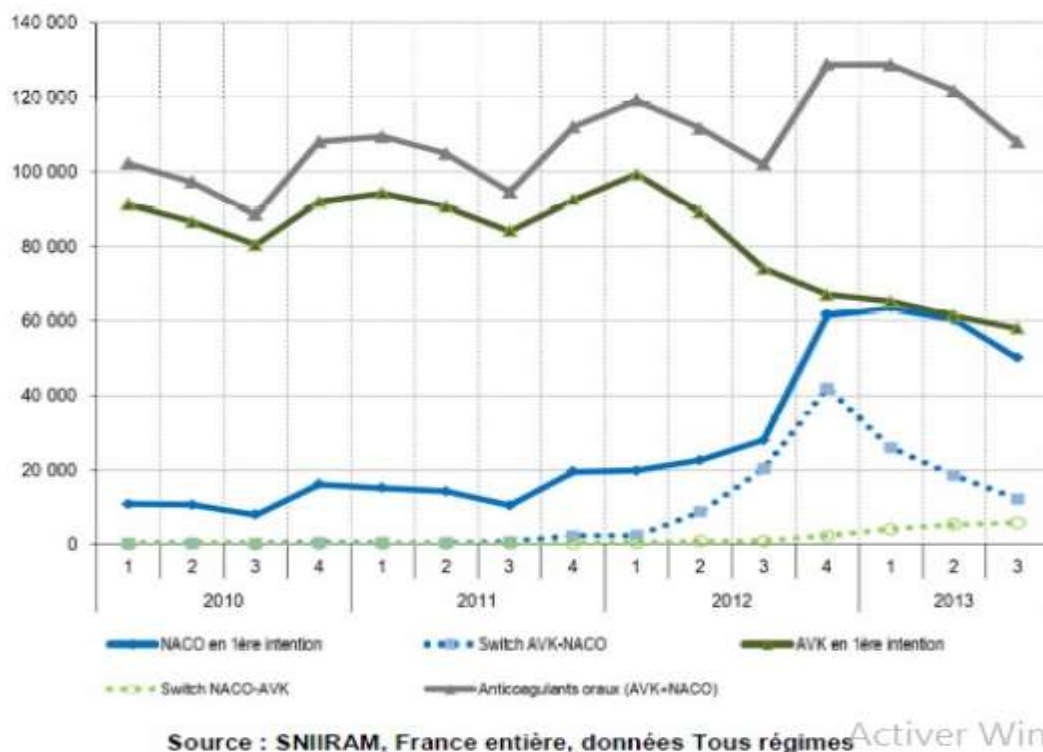


Figure 8: Evolution des effectifs de patients débutant un traitement par AVK ou AOD

### 3.5. Pharmacocinétique et pharmacodynamique des DOAC :

#### 3.5.1. Propriétés physico-chimiques :

La structure chimique des DOACs actuellement approuvés au niveau international est présentée dans la figure ci-dessous. Le dabigatran est un amide aromatique obtenu par la condensation formelle du groupe carboxy de l'acide 2-[[[(4-carbamimidoylphényl) amino] méthyl]-1-méthyl-1Hbenzimidazole 5-carboxylique avec le groupe amino secondaire de la N-pyridin-2-yl-bêta-alanine.

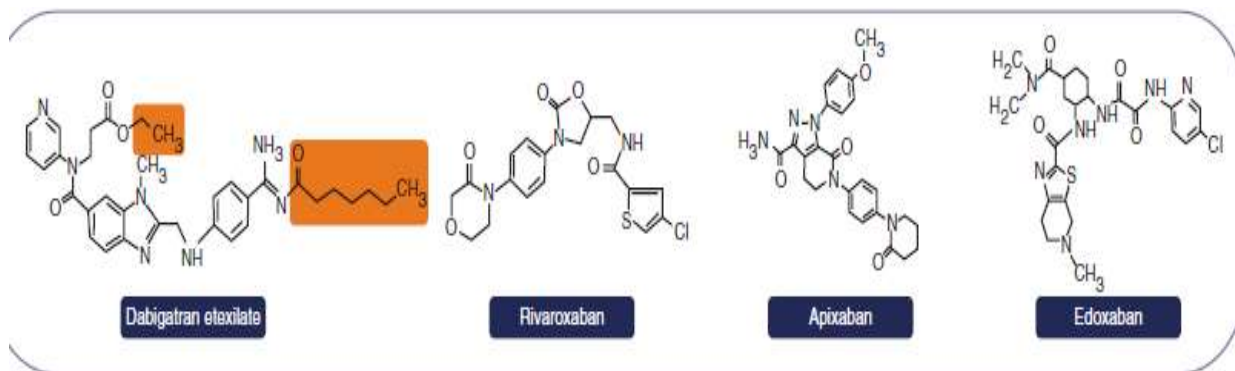
Le dabigatran peut être administré par voie orale sous forme de promédicament ; le dabigatran etexilate, qui se distingue du dabigatran par un groupe éthyle sur l'acide carboxylique et par une chaîne latérale hexyloxy-carbonyl sur l'amidine. Le dabigatran etexilate est rapidement et complètement métabolisé, via deux intermédiaires, en dabigatran

par les estérases carboxyliques hépatiques et intestinales et les estérases plasmatiques dans le sang portal.

Rivaroxaban (5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)méthyl) thiophène-2-carboxamide) et apixaban (1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide) sont tous deux administrés par voie orale comme médicaments actifs.[48]

Enfin, le dernier DOAC dont l'utilisation clinique a été approuvée est l'edoxaban (N'-(5-chloropyridin-2-yl)-N-[(1S,2R,4S)-4(diméthylcarbamoyl)-2-[(5-méthyl-6,7-dihydro-4H-[1,3]thiazolo[5,4-c] pyridine-2carbonyl)amino]cyclohexyl] oxamide ; acide 4-méthyl benzènesulfonique).

A la différence des autres DOACs l'edoxaban est le seul qui est métabolisé pour former des molécules actives avec une puissance similaire à celle du médicament parental.



**Figure 9: Structures chimiques des DOACs. Les cases orange mettent en évidence les parties chimiques de la prodrogue de dabigatran hydrolysé par les estérases**

### 3.5.2. Mécanisme d'action :

Les AVK agit en inhibant le complexe de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1), qui génère la forme réduite de la vitamine K qui est un cofacteur essentiel pour la carboxylation des résidus glutamate sur des protéines comme les facteurs de coagulation II, VII, IX et X par la gamma glutamyl carboxylase . La carboxylation de ces protéines est essentielle pour leur activité biologique.[49]

De manière différente, les DOACs inhibent directement l'activité biologique du facteur Xa (fXa) ou de la thrombine (facteur IIa), protéases clés de la cascade de la coagulation.

En particulier, l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban inhibent de manière réversible le fXa, tandis que le dabigatran est un inhibiteur sélectif de la protéase en aval, la thrombine.

Le fXa étant l'enzyme commune aux deux voies de coagulation extrinsèque et intrinsèque, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban peuvent inhiber la production de thrombine dans les deux voies, ce qui conduit à un blocage complet de la coagulation.

Différemment, le dabigatran agit au niveau d'une étape en aval de la cascade de la coagulation, c'est-à-dire en inhibant l'activité de la thrombine.[50]

Le FXa est également apparu comme une cible particulièrement prometteuse pour une anticoagulation efficace car une seule molécule de fXa entraîne la génération de plus de 1000 molécules de thrombine. Ainsi, l'inhibition du fXa peut bloquer cette poussée de génération de thrombine, diminuant ainsi l'activation de la coagulation et des plaquettes par la thrombine. L'apixaban est l'inhibiteur du fXa le plus puissant.

L'effet antithrombotique des DOACs est principalement attribué à l'inhibition du fXa sans effet significatif in vitro sur l'agrégation plaquettaire.

Cependant, ces médicaments peuvent diminuer l'activation plaquettaire in vivo indirectement via l'inhibition de la génération de thrombine et peuvent ainsi affecter l'agrégation induite par la thrombine.

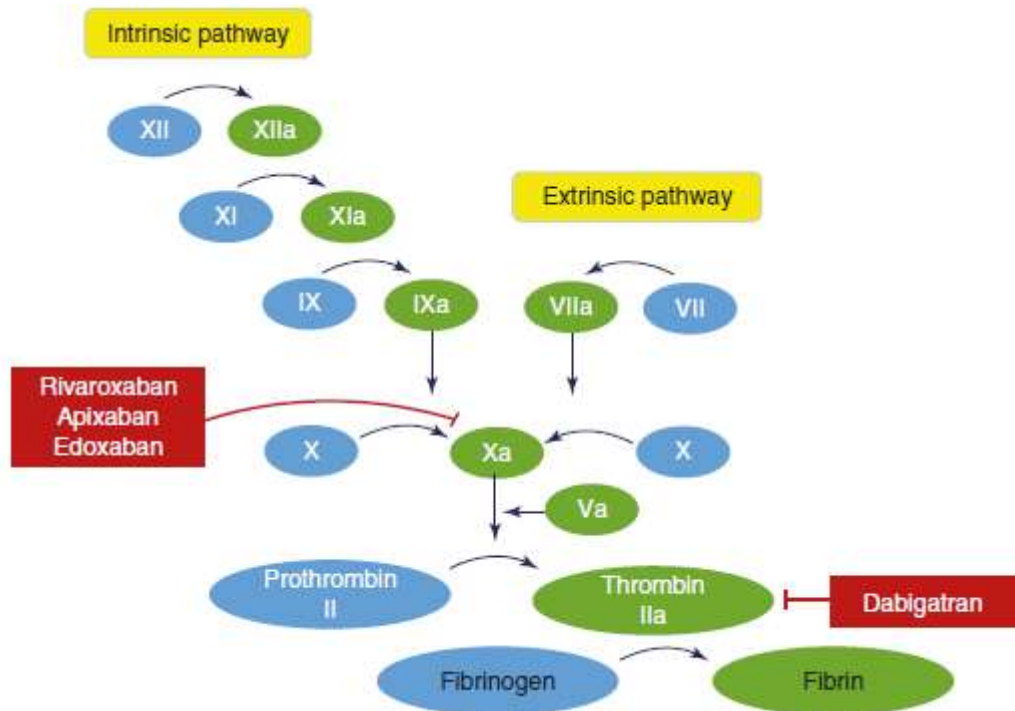
D'un point de vue pharmacodynamique, les DOACs ont un effet direct qui est maximal après 2 à 3 heures après leur administration, conformément au temps jusqu'au pic de concentration (Tmax) et à la corrélation directe entre les concentrations plasmatiques et l'effet anticoagulant.

Ces caractéristiques distinguent ces médicaments des AVK, qui, par l'inhibition de l'activation de plusieurs facteurs de coagulation, prend 3 à 5 jours pour agir.

Une situation similaire est observée pour la réversibilité de l'effet pharmacologique, qui est beaucoup plus rapide pour les DOACs, à la fois pour leur courte demi-vie et pour la réversibilité de leur mécanisme d'action par rapport aux AVK.

A partir de toutes ces considérations, il est évident que les DOACs ont des caractéristiques qui sont profondément distinctes, non seulement des inhibiteurs classiques de la vitamine K, mais

aussi entre eux. Ainsi, afin de mieux utiliser ces nouveaux agents pharmacologiques, il est important de connaître et de comprendre leurs propriétés pharmacologiques.



*Figure 10: Vue schématique du mécanisme d'action des DOACs*

***N.B : Le bétrixaban est le DOAC le plus récemment approuvé par la FDA en juin 2017.***

***Il inhibe directement l'activité du FXa libre et de la prothrombinase, ce qui entraîne une réduction de la production de thrombine.***

***Il n'affecte pas directement l'agrégation des plaquettes et ne nécessite pas de cofacteur (c'est-à-dire l'antithrombine III). Le bétrixaban est principalement éliminé dans les selles et le reste dans les urines.[51]***

### **3.5.3. Absorption :[52]**

- Le dabigatran se distingue des autres DOAC en raison de sa faible biodisponibilité (6,5%) ce qui entraîne une variabilité importante de la partie absorbée.

Afin d'obtenir une absorption orale, le dabigatran est administré sous la forme d'un promédicament (dabigatran etexilate), qui, une fois atteint le cercle systémique, il est hydrolysé par les estérases hépatiques et sériques qui produisent la forme active du médicament. Son absorption augmente dans un environnement acide.

Les gélules contenant du dabigatran etexilate sont conçues pour libérer le médicament dans l'estomac, permettant ainsi son absorption dans le l'estomac permettant l'absorption dans le duodénum. En effet, on pense que le dabigatran être absorbé dans la partie inférieure de l'estomac et le duodénum en raison du délai rapide pour atteindre les pic de concentration.

- Le rivaroxaban semble être absorbé principalement dans l'estomac, car on observe une réduction de l'absorption lorsque le médicament est libéré dans l'intestin grêle proximal, avec une réduction supplémentaire lorsque le médicament est libéré plus distalement dans l'intestin grêle et le côlon.

Plus important encore, la biodisponibilité du rivaroxaban n'est pas linéaire avec la dose administrée.[53]

La présence d'aliments augmente significativement la biodisponibilité du rivaroxaban et réduit la variabilité interindividuelle de ses concentrations plasmatiques. Cet effet est probablement dû à un effet positif de l'alimentation sur la solubilisation et la dissolution du médicament. Pour cette raison, il est fondamental de prendre le rivaroxaban après les repas

- L'apixaban est principalement absorbé dans l'intestin grêle proximal, avec une certaine absorption gastrique et une absorption colique limitée, et atteint la concentration maximale (C<sub>max</sub>) après 2-3 h de l'administration orale. Sa biodisponibilité est d'environ 50 % et environ 35 % de la partie non absorbée est éliminée dans les selles.

L'absorption intestinale de l'apixaban n'est pas affectée par la nourriture.

- Des considérations similaires peuvent être faites pour l'edoxaban, qui atteint sa C<sub>max</sub> après 1 à 2 h de l'administration par voie orale et son profil pharmacocinétique qui n'est pas affecté par l'alimentation

L'Edoxaban a une biodisponibilité de 62 %, Son absorption se produit principalement dans l'intestin grêle proximal.

L'edoxaban a une faible variabilité intrasujet et une linéarité de la dose suggérant un profil pharmacocinétique prévisible et cohérent. [44]

#### **3.5.4. Distribution :**

Les DOAC sont caractérisés par des volumes de distribution (Vd) et des liaisons aux protéines plasmatiques différents.

- Le dabigatran est très hydrophile, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible et sa clairance rénale est prévalente, font de ce médicament le seul DOAC qui peut être hémodialysé.[54]

Cependant, la dialyse n'est efficace que si elle est effectuée dans les premières heures suivant la dernière administration, sinon le volume de distribution du médicament (60 L), une fois la distribution est complète, empêche l'élimination par dialyse.

- La liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques est élevée (environ 92 à 95 % in vitro) et réversible. L'albumine sérique est le principal composant de liaison aux protéines plasmatiques.

En raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, le rivaroxaban ne devrait pas être dialysable. Le Vd à l'état d'équilibre est d'environ 50 L, ce qui indique une affinité faible à modérée du rivaroxaban pour les tissus périphériques.[55]

- L'apixaban est caractérisé par un volume apparent de distribution réduit (21 L), suggérant une distribution principalement dans la circulation systémique, avec une localisation extravasculaire limitée. La liaison aux protéines plasmatiques est de 87 %, donc pas particulièrement élevée, en excluant les interactions possibles avec des médicaments pouvant déplacer la liaison.[56]

- Le Vd apparent moyen de l'edoxaban est d'environ 300 L et 100 L après administration orale et intraveineuse respectivement. Cette différence indique une excrétion biliaire de l'edoxaban et une possible circulation entéro-hépatique. La Vd relativement élevée de l'edoxaban par rapport à d'autres DOAC ne devrait pas avoir d'implication cliniquement pertinente sur la sécurité ou l'efficacité de l'edoxaban selon la vaste expérience acquise dans les essais de phase III, y compris chez les patients fragiles, obèses, âgés et souffrant d'une maladie rénale chronique légère ou modérée.

### 3.5.5.Métabolisme :

- En tant que promédicament ester, le dabigatran etexilate subit deux étapes d'activations séquentielles pour former son métabolite pharmacologiquement actif, le dabigatran. après administration orale, le dabigatran etexilate est d'abord métabolisé en son métabolite intermédiaire ester éthylique de dabigatran (M2) par la carboxylestérase 2 (CES2) dans l'intestin. M2 est ensuite converti en métabolite actif final, le DAB, par la carboxylestérase 1 (CES1) dans le foie. Une fois activé, le dabigatran est éliminé principalement sous forme inchangée dans l'urine, à un taux correspondant au débit de filtration glomérulaire.

Le CYP3A4 n'est pas impliqué dans le métabolisme du dabigatran, ce qui exclut les interactions médicamenteuses possibles avec les inhibiteurs ou les inducteurs des cytochromes[57].

- Environ 2/3 d'une dose de rivaroxaban subissent une transformation métabolique. Le rivaroxaban est métabolisé par les CYP3A4/5 et CYP2J2.

Environ 36 % du médicament est éliminé sous forme inchangée dans les urines : 30 % par sécrétion rénale active, 6 % via la filtration glomérulaire. Ainsi, l'élimination dépendante du CYP3A4 est impliquée de manière pertinente dans la clairance hépatique du rivaroxaban et une inhibition ou une induction forte du CYP3A4 peut affecter les concentrations plasmatiques et doit être évaluée en fonction du contexte.[48]

- La majeure partie de la clairance hépatique de l'apixaban se fait sous forme de molécule inchangée, seule une minorité étant métabolisée (en partie via le CYP3A4), ce qui fait que les interactions avec le CYP3A4 sont de faible importance pour ce médicament\$\$.

En outre, la clairance non métabolique de l'apixaban est diverse (y compris l'excrétion du médicament sous forme inchangée par l'organisme).

- Chez des sujets humains sains, six métabolites de phase 1 (M-1, M-2, M-4, M-5, M-6, M-8) et un métabolite glucuronide (M-3) de l'edoxaban ont été détectés dans le plasma. Le M-4 est le principal métabolite et il est produit à partir du CES1. Le CYP3A4 intervient dans la formation du M-5, tandis qu'un métabolite mineur M-8 dérive spontanément

(non-enzymatiquement) d'un intermédiaire, hydroxyméthyl edoxaban, formé par le CYP3A4/5.

En raison de la faible concentration plasmatique et de la forte liaison aux protéines, le métabolite le plus abondant, le M-4, ne devrait pas contribuer de manière significative à l'activité pharmacologique globale de l'edoxaban.

Ainsi, contrairement au rivaroxaban, l'élimination dépendante du CYP3A4 est marginalement impliquée dans la clairance hépatique de l'edoxaban [58].

- ***Le bétrixaban est métabolisé de façon minimale par hydrolyse (indépendante du CYP) en deux métabolites.***

***Tout comme les autres inhibiteurs du FXa, l'utilisation concomitante du bétrixaban avec les inhibiteurs de la P-gp est contre-indiquée.***

***Il ne doit également pas être utilisé avec des AVK, d'autres DOAC, de l'hémine, de la mifépristone, omacétaxine, l'urokinase ou le vorapaxar.[51]***

### **3.5.6.Excrétion :**

La warfarine est excrétée principalement par l'urine sous forme de métabolites inactifs. Pour cette raison, la warfarine peut être un anticoagulant oral de préférence chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale majeure.

Parmi les NOACs, le dabigatran est excrété principalement (85 %) sous forme active dans l'urine; il est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine(ClCr) inférieure ou égale à 30 ml/min. Chez les patients ayant une ClCr de 30 à 50 ml/min, il doit être utilisé avec précaution et un ajustement de la posologie est recommandé.

L'excrétion urinaire représente les deux tiers de l'excrétion du rivaroxaban (un tiers sous forme de métabolite inactif et un tiers sous forme active).

Le rivaroxaban à la dose de 10 mg doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (ClCr 15-29 ml/min),

15 et 20 mg sont contre-indiqués chez les patients présentant une ClCr <30 ml/min.

En revanche, l'excrétion urinaire ne représente que 27 % de l'excrétion de l'apixaban (forme active). L'apixaban doit être utilisé avec prudence chez patients dont la ClCr est comprise entre 15 et 29 ml/min.[52]

La contribution relative de l'excrétion rénale des médicaments varie considérablement entre les DOAC. La majeure partie d'une dose de dabigatran est excrétée par les reins sous forme inchangée (80 %) ou sous forme de glucuronides actifs (4 %). L'edoxaban, le rivaroxaban et l'apixaban sont excrétés sous forme inchangée de 50 %, 33 % et 27 % de la dose biodisponible, respectivement.[57]

Le rivaroxaban et l'apixaban sont tous deux contre-indiqués chez les patients ayant une ClCr < 15 mL/min, étant donné le manque de données actuelles sur leur utilisation chez ces patients.

En résumé, le dosage des NOACs est dépendant de la fonction rénale, particulièrement pour les utilisateurs de dabigatran. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min), le dabigatran, le rivaroxaban et l'edoxaban peuvent être utilisés à dose réduite.

**Tableau 11: Pharmacocinétique et pharmacodynamique des DOAC**

	Dabigatran Anti-IIa direct	Rivaroxaban Anti-Xa direct	Apixaban Anti-Xa direct
<b>Prodrogue</b>	Oui Dabigatran etexilate	Non	Non
<b>Absorption</b>	<b>Faible</b>	<b>Importante</b> Alimentation/dose dépendante	<b>Modérée</b>
Biodisponibilité	6,5 %	< 15 mg : 80-100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun 100 % avec nourriture	50 %
Influence de la nourriture	Pas d'effet sur biodisponibilité Tmax retardé de 2 heures <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>	≥ 15 mg : Biodisponibilité + 39 % <b>Prise au cours des repas uniquement</b> < 15 mg : <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>	Pas d'effet sur biodisponibilité <b>Prise possible au cours ou en dehors des repas</b>
Influence de l'intégrité de la gélule ou du comprimé	Si ouverture de la gélule : biodisponibilité + 75 % <b>Ne pas ouvrir/ croquer les gélules</b>	Pas d'influence <b>Peut être écrasé/mêlé à repas liquide (compote, eau) et administré par sonde gastrique</b>	
<b>Variabilité</b> intraindividuelle			20 %
interindividuelle		30-40 % 70 % après une prise post-opératoire	30 %

<b>Distribution</b> Volume Distribution	60-70 litres	50 litres	21 litres
Liaison protéines plasmatiques	34-35 %	92-95 %	87 %
<b>Métabolisme</b>	<b>Très faible</b>	<b>Important</b>	<b>Important</b> Voies multiples
Métabolites	Actifs	Inactifs	Inactifs
Principales voies	Conjugaison Substrat de la P-gp	CYP3A4 Substrat de la P-gp	CYP3A4/5 Substrat de la P-gp
Principales interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Inhibiteurs/inducteurs/ substrats P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp	Inhibiteurs/inducteurs CYP3A4 et P-gp
<b>Élimination</b>	<b>85 % rénale directe</b> (sous forme inchangée)	<b>2/3 après métabolisation</b> <b>1/3 rénale directe</b>	<b>Surtout fécale</b> <b>Après métabolisation</b>
Élimination rénale	+++ 85 % de la dose absorbée, soit 4 % de la dose administrée	++ 33 % sous forme inchangée 33 % sous forme de métabolites	+ 14 % de la dose administrée, soit 27 % de la dose absorbée
Élimination fécale	- 6 % de la dose absorbée	+ 33 % sous forme de métabolites	++ 25 % de la dose administrée sous forme de métabolites, soit 50 % de la dose absorbée

*Tableau 12: principales caractéristiques pharmacocinétiques des AOD[19]*

<b>Principaux paramètres PK</b> $t_{1/2\text{vie}}$	12-14h Prolongée si insuffisance rénale	5-9h chez sujets jeunes 11-13h chez sujets âgés	12h
Tmax	0,5-2h après la prise 6h après une prise post-opératoire	2-4h après la prise	3-4h après la prise
Tmin	12-24h après la prise	16-24h après la prise	12-24h après la prise
Principaux facteurs d'augmentation de l'ASC*	Insuffisance rénale Age Petit poids Femmes	Insuffisance rénale Age Insuffisance hépatique	Insuffisance rénale Age Petit poids
<b>Hémodialyse</b>	<b>Possible</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %	<b>Non dialysable</b>	<b>Peu efficace</b> Diminution de l'ASC de 50-60 %

**N.B : les caractéristiques pharmacocinétiques présentées ci-dessus, le sont à titre informatif et n'autorisent pas une hiérarchisation ou un classement préférentiel général de ces médicaments.**

### 3.6. Interactions avec les aliments et herbes médicinales :[59]

Aucune preuve directe n'est disponible concernant le risque inhérent à la coadministration de produits alimentaires ou de plantes médicinales avec les DOACs.

La P-gp (glycoprotéine p) est une protéine de transport ; permet aux molécules avec excrétion intestinale d'atteindre la lumière intestinale (le cas de dabigatran et du rivaroxaban).

Le millepertuis, un puissant inducteur de la P-gp et du CYP3A4, devrait réduire les concentrations plasmatiques du dabigatran (substrat de la P-gp) et du rivaroxaban ou de l'apixaban (substrats de la P-gp et du CYP3A4). Une telle co-administration doit être effectuée avec prudence avec le dabigatran et évitée avec le rivaroxaban ou l'apixaban. Bien qu'en théorie, les aliments ou les plantes inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 à base d'aliments ou de plantes puissent interférer avec la pharmacocinétique des DOACs, il n'existe aucune preuve directe de telles interactions.

Certains aliments et plantes médicinales modulent la P-gp in vitro mais aucune information n'est disponible pour savoir si ces substances interagissent avec les DOACs.

Enfin, à notre connaissance, aucune information n'est disponible concernant les interactions pharmacodynamiques des DOACs avec les aliments ou les plantes médicinales.

Étant donné que la prise alimentaire a un impact sur l'absorption et la biodisponibilité du rivaroxaban, il doit être pris avec de la nourriture.

Il n'y a pas d'interaction alimentaire pertinente pour les autres NOAC et ils peuvent être pris avec ou sans nourriture. De même, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de bloqueurs H2 ne constitue pas une contre-indication pour aucun des NOAC.

**Tableau 13: Aliments et médicaments à base de plantes qui modulent l'activité des NACO**

	Inhibiteurs	Inducteurs
<b>Humains</b>	Ginkgo biloba Berbéline	Millepertuis
<b>Modèles animaux</b>	Poivre noir Jus de raisin Capsaïcine	Scutellaria Lait de soja et miso Sucralose

	Apigénine	Racine de réglisse
<b>In vitro</b>	Extrait de soja	Génipine
	Curcumine	Mangue
	Thé vert	
	Fisétine	
	Honokiol	

### 3.7. Interactions médicamenteuses :

Malgré les attentes élevées concernant la réduction des interactions alimentaires avec les NOAC, les médecins devront prendre en compte les effets pharmacocinétique des médicaments d'accompagnement et des comorbidités lorsqu'ils prescrivent des NOAC.

Il existe de bonnes raisons de réduire la dose de NOACs chez les patients présentant un risque élevé de saignement et/ou lorsqu'un niveau plasmatique plus élevé du médicament peut être anticipé.

En dehors des interactions pharmacocinétiques, il est clair que l'association des NOAC avec d'autres anticoagulants, des inhibiteurs de plaquettes (aspirine, clopidogrel, ticlodipine, prasugrel, ticagrelor, et autres), et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmente le risque de saignement. Il existe des données indiquant que le risque de saignement en association avec les agents antiplaquettaires augmente d'au moins 60 % (similaire à l'association avec les AVK).

Par conséquent, de telles associations doivent être soigneusement mises en balance avec le bénéfice potentiel dans chaque situation clinique.[57]

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Amiodarone	Compétition P-gp	ASC + 60 % ETEVI: réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Dronédarone	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 70 à 140 %	Données limitées	
Digoxine	Compétition P-gp	Pas d'effet	Pas d'effet	Pas d'effet
Quinidine	Compétition P-gp	ASC + 50 % ETEVI: réduire posologie		Augmentation mineure ASC
Vérapamil	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)	ASC + 20 à 150 % ETEVI + FA: réduire posologie et prendre simultanément		Augmentation mineure ASC
AINS en traitement prolongé		Risque hémorragique + 50 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Aspirine		Risque hémorragique + 12 à 24 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Clopidogrel		ASC + 30 %	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Prasugrel			Pas de donnée	
Ticagrelor		ASC + 46 à 56 %	Pas de donnée	
Héparines de Bas Poids Moléculaire		Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté	Risque hémorragique augmenté
Héparine non fractionnée		Risque hémorragique augmenté <sup>1</sup>	Risque hémorragique augmenté <sup>1</sup>	Risque hémorragique augmenté <sup>1</sup>
Diltiazem	Compétition P-gp (et faible inhibition CYP3A4)			Augmentation mineure ASC
Atorvastatine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		Pas d'effet	
Carbamazépine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
Phénytoïne	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée

Partie 1

**Tableau 14: interactions médicamenteuses avec les AOD[19]**

	Voie	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Inhibiteurs de la protéase	Incidence sur P-gp et inhibition CYP3A4	Pas de donnée	ASC + 150 %	ASC + 100 %
Clarithromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4	ASC + 20 %	ASC + 50 % cliniquement non pertinent	
Erythromycine	Compétition P-gp et inhibition CYP3A4		ASC + 30 % cliniquement non pertinent	
Fluconazole	Inhibition modérée CYP3A4		ASC + 40 % cliniquement non pertinent	
Itraconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Kétoconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC + 140 à 150 %	ASC + 160 %	ASC + 100 %
Posaconazole	Compétition P-gp et BCRP et inhibition CYP3A4	ASC augmentée	ASC augmentée	ASC augmentée
Rifampicine	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC - 66 %	ASC - 50 %	ASC - 54 %
Ciclosporine	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Tacrolimus	Compétition P-gp	Pas de donnée		
Inhibiteurs pompe à protons		Pas d'effet	Pas d'effet	
Ranitidine		Pas d'effet		
Millepertuis	Inducteur P-gp, BCRP, CYP3A4 et CYP2J2	ASC diminuée	ASC diminuée	ASC diminuée
IRSNA		Risque hémorragique augmenté		
ISRS		Risque hémorragique augmenté		

Rouge : contre-indiqué ; Orange : non recommandé ou déconseillé ; Jaune : Prudence / surveillance / adaptation posologique

### 3.8. Indications :

#### ❖ Rivaroxabon :

Ce DOAC a été approuvé pour le traitement de la TVP et de l'EP, pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique chez les patients atteints de FANV, pour prévenir la TVP, qui peut entraîner une EP chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche ou du genou. Comparativement à la warfarine, le rivaroxaban entraîne une réduction des ICB et des hémorragies fatales chez les patients atteints de FANV[45]

#### ❖ Dabigatran :

Le dabigatran a été autorisé pour traiter la thrombose veineuse profonde et les embolies pulmonaires chez les patients qui ont reçu un anticoagulant parentéral pendant 5 à 10 jours ; pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et d'événements thromboemboliques chez les patients atteints de FANV(fibrillation atrial non valvulaire) ; pour réduire le risque de récurrence de TVP et d'EP chez les patients qui ont été traités précédemment avec un traitement anticoagulant ; pour prévenir la TVP et l'EP chez les patients qui ont déjà subi une arthroplastie de la hanche.

Par rapport à la warfarine, les patients recevant du dabigatran obtiennent des résultats plus favorables, notamment moins de récurrences d'accidents vasculaires cérébraux, d'hémorragies intracrâniennes majeures et d'autres hémorragies, d'infarctus du myocarde et de décès[60].

#### ❖ L'apixaban :

L'apixaban a été approuvé pour la prophylaxie de la TVP après une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou et pour réduire le risque d'AVC chez les patients atteints de FANV.[61]

#### ❖ L'edoxaban :

L'Edoxaban a été approuvé pour réduire le risque de d'AVC chez les patients ayant des antécédents de NVAf.

Indiqué dans le traitement des TVP et les EP après 5 à 10 jours de traitement avec des anticoagulants parentéraux [62]

❖ Le bétrixaban

Le bétrixaban est le premier anticoagulant à être autorisé pour prophylaxie thromboembolique veineuse à long terme chez les patients adultes hospitalisés, souffrant de troubles médicaux aigus et présentant un risque de complications thromboemboliques.

Ce DOAC particulier peut être utile pour les patients ayant une mauvaise fonction rénale ou hépatique, en raison de sa faible clairance rénale et de son métabolisme minimal dans le foie.[63]

❖ Date d'approbation par la FDA

Le dabigatran a été le premier DOAC à être approuvé par la FDA américaine a autorisé son utilisation clinique en 2010.

Le rivaroxaban a été le deuxième DOAC approuvé par la FDA en 2011

Apixaban a été le troisième DOAC approuvé par la FDA en 2012.

L'Edoxaban a été approuvé en 2015

Le bétrixaban est le DOAC le plus récemment approuvé par la FDA en juin 2017

*Tableau 15: Indications des AODs en fonction de l'anticoagulant et son dosage*

DCI	Nom commercial		Indication
dabigatran	Pradaxa®	75 mg	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez des adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou)
rivaroxaban		110 mg	
apixaban		10 mg	
dabigatran	Pradaxa®	2,5 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque
rivaroxaban		15 mg	
apixaban		20 mg	
dabigatran	Pradaxa®	110 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque
rivaroxaban		150 mg	
apixaban		2,5 mg	
dabigatran	Pradaxa®	2,5 mg	Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez des adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque
rivaroxaban		5 mg	
apixaban		2,5 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	15 mg	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte
rivaroxaban		20 mg	
rivaroxaban	Xarelto®	2,5 mg	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine: prévention des événements athérothrombotiques chez des adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques
		Dosage non disponible à ce jour en France	

### 3.9. Effets indésirables :

L'hémorragie est, par nature, l'effet indésirable le plus important; saignements mineurs ou majeurs (y compris des saignements mettant la vie en danger), ainsi que sous des formes

moins évidentes telles que des céphalées, une paralysie et/ou des douleurs dans la poitrine, l'abdomen, les articulations ou les muscles.

Tous les anticoagulants oraux sont contre-indiqués chez les patients présentant des saignements actifs importants (par exemple, intracrânien, intraoculaire, gastro-intestinal).

En ce qui concerne les types de saignements spécifiques l'hémorragie intracrânienne (HIC) est relativement rare (incidence : 0,7-0,8 %), bien qu'elle soit la complication la plus redoutée de l'anticoagulation [64].

En comparaison, tous les NOACs ont été signalés comme causant moins d'HIC que la warfarine, et sont donc les options préférées pour les patients ayant des antécédents d'HIC ou qui sont à risque d'HIC.

L'hémorragie gastro-intestinale est plus souvent signalée pour certains des NOACs; Le dabigatran 150 mg (mais pas la dose de 110 mg) présente des taux d'hémorragie gastro-intestinale plus élevés que la warfarine.

Le rivaroxaban (mais pas l'apixaban) est également associé à des taux plus élevés de saignements gastro-intestinaux.

Par conséquent, le dabigatran et le rivaroxaban doivent être évités chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale majeure, notamment en cas de saignement antérieur [65].

L'irritation gastro-intestinale (par exemple, saignements gastro-intestinaux, douleurs abdominales supérieures et gastrite), en particulier pour le dabigatran (doses de 110 et 150 mg), pour lequel les réactions gastro-intestinales ont été citées comme l'une des raisons les plus fréquentes l'arrêt du traitement.

Après l'instauration du traitement, l'incidence de la dyspepsie avec le dabigatran serait de 11,3 à 11,8 % (essai RE-LY) [66], résultant soit d'un effet nocif direct du médicament sur la muqueuse œsophagienne, soit d'un effet indirect favorisant le reflux du contenu gastrique.

Bien que le mécanisme spécifique soit inconnu, les facteurs de risque qui ont été associés à la dyspepsie induite par le dabigatran comprennent le fait d'être une femme, l'âge 75 ans et plus, l'appartenance à une ethnie autre que blanche et l'utilisation concomitante de médicaments spécifiques, c'est-à-dire les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (ARH<sub>2</sub>) et les AINS [67].

Bien que l'administration de doses avec de la nourriture et/ou l'utilisation d'IPP peuvent améliorer les effets gastro-intestinaux dans une certaine mesure, l'utilisation du dabigatran n'est pas recommandée chez les patients avec troubles gastro-intestinaux ou chez ceux qui prennent des AINS et/ou d'autres médicaments qui provoquent un inconfort gastro-intestinal.

Pour l'apixaban et le rivaroxaban, l'anémie (post-hémorragique) et les nausées sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés.

Cependant, comme ces plaintes proviennent d'essais cliniques majeurs sur le remplacement de la hanche/du genou, il se peut qu'elles soient dues aux effets de la chirurgie plutôt qu'au médicament lui-même.

La décision d'initier un traitement anticoagulant est basée sur risque (p. ex., hémorragie) par rapport au bénéfice (p. ex., prévention de l'AVC). Puisque le risque d'effets indésirables, notamment l'hémorragie, fait partie intégrante de cette décision ; plusieurs approches sont importantes pour réduire le risque de saignement et les résultats qui y sont liés : évaluation du risque, TDM, et gestion de la sur-anticoagulation.

D'autres effets indésirables ont été signalés :

-Une élévation des transaminases a été observée surtout avec le dabigatran et le rivaroxaban ; la fonction hépatique devrait faire l'objet d'une surveillance accrue.

-Le rivaroxaban peut être responsable de troubles de la fonction rénale qui doit être surveillé au cours du traitement anticoagulant, de vertige et céphalées.

- Concernant le Dabigatran quelques études peu significatives ont rapporté un risque d'Infarctus du myocarde.

-Parfois œdème ; prurit ; éruption ; DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ;

**Tableau 16: Efficacité et tolérance des anticoagulants oraux directs de type anti-Xa dans la prévention des évènements thromboemboliques au cours de la fibrillation atriale non valvulaire dans différents essais cliniques et registres internationaux. AOD : anticoag**

Étude	AOD anti-Xa	CHADS2 Score	Évènements TE	Risque de saignements majeurs (% évènements par patient par année)	Risque de saignements intracrâniens (% évènements par patient par année)	Risque de saignements digestifs (% évènements par patient par année)
ROCKET-AF <sup>(27)</sup>	Rivaroxaban 20 mg/j	3,5	1,7	3,6	0,5	3,2
ENGAGE AF-TIMI 48 <sup>(10)</sup>	Edoxaban 30 mg/j Edoxaban 60 mg/j	2,8 2,8	1,6 1,18	1,61 2,75	0,26 0,39	0,82 1,51
ARISTOTLE <sup>(28)</sup>	Apixaban 5 mgx2/j	2,1	1,27	2,13	0,3	0,76
XANTUS <sup>(9)</sup>	Rivaroxaban 20 mg/j	2	1,8	2,1	0,4	0,9

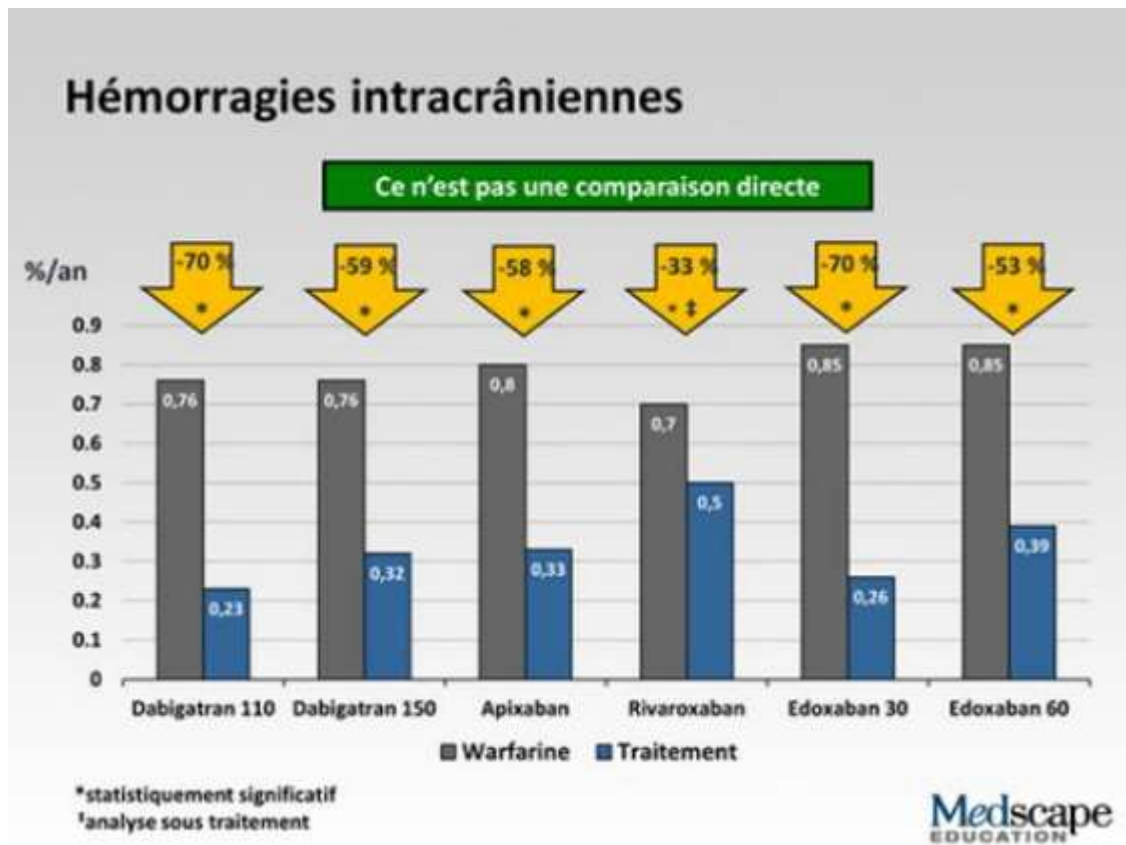


Figure 11: pourcentage d'hémorragies intracrâniennes par an selon les AOD[68]

### 3.10. Contre indications :

- Comme pour tout nouveau médicament, les DOACs n'ont pas été testés en phase III pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants, ce qui limite leur prescription dans ces populations.
- La maladie hépatique, dont les définitions varient selon les études, a également représenté un critère d'exclusion important dans les essais de phase III. Par conséquent, nous suggérons de ne pas utiliser les DOACs chez les patients atteints de cirrhose hépatique (Child-Pugh B et C), et/ou avec des tests hépatiques anormaux (taux de transaminases  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la fourchette de référence) et/ou une coagulopathie secondaire à une maladie hépatique.

- Les DOAC sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ; en effet, Le Dabigatran et le Rivaroxaban sont contre indiqué respectivement pour des clairances rénales < à 30ml/min et 15ml/min. Pour la prescription de DOACs chez les patients présentant insuffisance rénale modérée, veuillez vous référer à la section sur la posologie.
- Les patients obèses ont été sous-représentés dans les essais cliniques, avec moins de 20% des patients ayant un poids corporel >100 kg dans la plupart des essais et, par conséquent, la posologie optimale pour la sécurité et l'efficacité chez ce sous-groupe reste inconnue[69]. Nous avons arbitrairement placé un seuil à 130 kg au-dessus duquel les AVK doivent être préférés.
- D'une manière générale, pour l'instant, la prescription des DOAC ne doit pas être étendue à des indications autres que celles testées dans les essais de phase III. Par exemple, les DOACs n'ont pas été testés dans certaines situations cliniques particulières telles que le syndrome des antiphospholipides.
- Les résultats ont été décevants chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques et un syndrome coronarien aigu , et aucune autre étude n'a testé les DOAC dans la thrombose artérielle. Les études sur la TEV excluaient les patients présentant une TEV dans des sites inhabituels (thrombose splanchnique, veine cérébrale, etc.)et les thrombophlébites superficielles. De plus, pour les patients souffrant de TEV liée à un cancer actif, l'HBPM reste le traitement de référence.[70]
- Hypersensibilité au traitement
- Certaines Interactions médicamenteuse majeure ;
- Hémorragie intracrânienne, hémorragie importante ailleurs, lésion ou maladie dès considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur (comme les affections gastro-intestinales ulcératives actives ou récentes)
- l'utilisation des AOD dans le SAPL n'est pas autorisé et ceci après l'échec de l'essai TRAPS
- Chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente
- Hémorragie intracérébrale

- Varices
- Malformations artério-veineuses [71]

*Tableau 17: Contre-indications des AOD [15]*

		dabigatran	rivaroxaban	apixaban	edoxaban
Insuffisance rénale	ClCr <15	contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué
	15 < ClCr <30	contre indiqué	prudence	prudence, adaptation dans la FANV	adaptation posologique
	30 < ClCr < 50	adaptation posologique			adaptation posologique
	Cr >1 micromoles/L +âge>80 ans ou poids<60kg			prudence et adaptation	
Insuffisance/Maladie hépatique	sévère	contre indiqué		à éviter	contre indiqué
	légère à modérée			précaution	prudence
Enzymes hépatiques > 2N		contre indiqué		précaution	précaution
Atteinte hépatique + coagulopathie + risque de saignement			contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué
Patients âgés > 75 ans		adaptation posologique	Risque hémorragique augmenté	adaptation si Cr>1	Risque hémorragique augmenté
Poids	< 50kg ou > 110kg	surveillance	Risque hémorragique augmenté	micromoles/L +âge>80 ans ou poids<60kg	adaptation si poids <60kg
Femme enceinte		déconseillés	contre indiqué	déconseillés	
Femme allaitante		contre indiqué	contre indiqué	contre indiqué	

*ClCr : clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault ; FANV : FA non valvulaire*

### 3.11. Posologie, adaptation de posologie et conduite si erreur de dosage :

A noter que cette recommandation posologique est basée sur des études pharmacocinétiques.

En ce qui concerne la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, nous aimerions souligner que tous les essais de phase III ont exclu les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, le seuil d'exclusion étant presque toujours basé sur l'estimation de la clairance de la créatinine calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault (CrCl C-G).

En pratique clinique, la formule CrCl C-G doit donc être utilisée pour adapter la posologie, plutôt que d'autres formules telles que la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)[72].

A la dose thérapeutique, le seuil le plus couramment utilisé dans les essais de phase III était de 30 ml/min. Un C-G CrCl inférieur a été accepté pour inclure des patients dans certains essais de phase III étudiant les doses prophylactiques après une chirurgie orthopédique majeure ou dans une étude utilisant des doses thérapeutiques chez des patients souffrant de fibrillation auriculaire. Cependant, afin d'éviter toute confusion, nous avons décidé de suggérer une contre-indication à la prescription des DOAC chez tous les patients dont la ClCr calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault est <30 ml/min, quelle que soit la molécule et l'indication.

Des réductions de dose ont été étudiées dans des essais de phase III pour :

- (1) tous les DOAC dans la fibrillation auriculaire,
- (2) l'edoxaban dans le traitement des TEV
- (3) l'apixaban et l'edoxaban dans la prévention à long terme des récurrences de TEV.

Deux autres points à noter concernant l'initiation des DOACs dans la phase aiguë de la TEV :

- (1) avec le dabigatran et l'edoxaban, la nécessité d'administrer une anticoagulation parentérale initiale pendant au moins 5 jours avant d'introduire le médicament oral
- (2) la nécessité d'un traitement à dose plus élevée pendant les 7 premiers jours pour l'apixaban (10 mg x 02 ) et les 21 premiers jours pour le rivaroxaban (15 mg x 02)[73].

En dehors de la phase initiale de la TEV aiguë, qui nécessite des schémas spécifiques de traitement à dose plus élevée, certains DOAC ont été approuvés pour une prescription une fois par jour et d'autres pour deux fois par jour dans toutes les indications en dépit de leurs demi-vies similaires.

### 3.11.1. Comment faire face aux erreurs de dosage ?[57]

Les questions relatives aux erreurs de dosage sont très fréquentes dans la pratique quotidienne. Souvent, le patient appelle l'hôpital, le cabinet ou même un centre antipoison national. Il est conseillé de fournir au personnel de ces centres d'appel des instructions claires sur la manière de conseiller les patients dans ces cas.

Pour prévenir les situations telles que décrites ci-dessous, les patients sous NOAC doivent être incités à utiliser des piluliers hebdomadaires bien étiquetés, avec des espaces séparés pour chaque dose.


- En cas d'oubli d'une dose, aucune double dose ne doit être prise pour compenser la dose individuelle oubliée.

Toutefois, la dose oubliée peut être prise jusqu'à la moitié de l'intervalle entre les doses (par exemple, jusqu'à 12 heures pour une dose quotidienne unique). Si cela n'est plus possible, la dose doit être sautée et la prochaine dose prévue doit être prise.

Dans le cas d'une double dose prise par erreur, on peut choisir de renoncer à la prochaine dose prévue.

- Parfois, le patient n'est pas sûr si une dose a été prise ou non. Pour les NOACs avec un schéma posologique double on peut conseiller de ne pas prendre un autre comprimé, mais de continuer à prendre la dose prévue, c'est-à-dire de commencer par la prochaine dose à l'intervalle de 12 heures. Pour les NOACs avec un régime de dosage unique, on pourrait conseiller de prendre une autre pilule et de continuer le schéma posologique prévu.
- En cas de surdosage, en fonction de l'importance du surdosage suspecté, une hospitalisation pour une surveillance ou des mesures urgentes doivent être conseillées.

Tableau 18: posologies des AOD et adaptation des doses selon les terrains [74]

		<b>Dabigatran PRADAXA®</b>		<b>Rivaroxaban XARELTO®</b>		<b>Apixaban ELIQUIS®</b>	
<b>FORMES</b> 75, 110, 150 mg - GÉLULES		2,5, 10, 15, 20 mg – COMPRIMÉS non sécables		2,5 et 5 mg – COMPRIMÉS non sécables			
<b>MECA D'ACTION</b> - Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) associée à un ou plusieurs facteurs de risque (IC, atcdi. AVC, HTA, âge > 75 ans, âge >= 65 ans avec diabète ou coronaropathie ou HTA)		Inhibiteur du IIa		Inhibiteur du Xa		Inhibiteur du Xa	
<b>INDICATIONS ET POSO HABITUELLE</b> - Prévention des événements thromboemboliques veineux post chirurgies orthopédiques programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou. - Co-administration avec rAA5 seul ou avec AAS + clopidogrel ou de la ticlopidine en prévention des événements athérothrombotiques chez adultes à la suite d'un SCA.		150 mg x 2 / j après 5 jours de tt anticoagulant par voie parentérale  1 x 110 mg, 1 à 4h ap chirurgie puis 2 x 110 mg en une prise (Durée totale de tt : G = 10j et H = 35j)		15mg x 2 / j pendant 3 semaines puis 20 mg / j  10mg x 1 / j (durée tt: G= 14j et H = 35j)		2,5mg x 2 / j  2,5mg x 2 / j (1ère dose dans les 12 à 24h après acte chir) (durée tt : G = 10 à 14j et H = 32 à 38j)	
<b>ADAPTATION POSO : risque hémorragique</b> Prévention AVC et ES chez adulte présentant FANV  Traitement des TVP et EP (et prévention des récidives)		-Age > 80 ans ou -Adm concomitante vérapamil  -Age 75 à 80 ans -gastrite, ulcère digestif, oesophagite -IR modérée ( 30<Cl<50 ml/min) par clairance de Cockcroft -Risque de saignement élevé -Age > 75 ans -Adm concomitante de verapamil, quinidine ou amiodorone -IR modérée (30<Cl<50ml/min)		Fonction de risque hemo ou thrombo : 150 mg x 2 ou 110 x 2 / j  15mg x 1 / j  IR modérée et sévère soit 15<Cl<49 ml/min  Fonction de risque hemo ou thrombo : 15mg x 2 / j pdt 3 sem puis 20 mg x 1 ou 15 mg x 1		Présence d'au moins 2 caract parmi : - poids < 60kg, - âge > 80 ans - créatinine sérique > 1,5 ml/dL ou 133µmol/L)	
<b>MOMENT DE PRISE</b> Prévention ETEV post chirurgie hanche ou genou		Pas d'importance Prise dans les 6h		<b>PENDANT LES REPAS</b> Prise dans les 12h		Pas d'importance Prise dans les 6h	
<b>OUBUI D'UNE PRISE</b>		Pas d'importance		Pas d'importance		Pas d'importance	

Ne pas doubler la prise suivante. Accédez aux paramètres de l'ordinateur pour Activer Windows

### 3.12. Considérations pratiques pour l'initiation des AOD :

Lors de l'instauration d'un NOAC, il est nécessaire de connaître les fonctions rénale et hépatique actuelles, car tous les NOAC sont éliminés dans une certaine mesure par les reins, et la fonction rénale affecte la posologie des NOAC.

-Il est important que la fonction rénale soit évaluée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault. En effet, l'utilisation d'autres formules, notamment la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et de la "Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration"(CKD-EPI) peuvent surestimer la fonction rénale, en particulier chez les patients plus âgés et chez ceux ayant un faible poids corporel.

- l'obtention de tests de la fonction hépatique de base est un élément significatif d'une pratique appropriée de prescription de DOAC

- Il convient d'obtenir un profil hématologique de base pour référence au cours du suivi ultérieur.

- Le risque d'hémorragie, tel qu'estimé à l'aide du score HAS-BLED, n'est pas en soi une raison pour refuser l'ACO aux patients atteints de FA à risque d'AVC ou pour réduire la dose de NOAC. Au contraire, les patients présentant un risque élevé d'hémorragie (par exemple, HAS-BLED  $> 3$ ) doivent voir leurs facteurs de risque d'hémorragie modifiables identifiés et traités, et être programmés pour un suivi clinique plus précoce et plus fréquent.

De même, l'âge et la fragilité du patient, son poids, sa fonction rénale et d'autres comorbidités influencent le choix. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent être envisagés pour réduire le risque d'hémorragie gastro-intestinale et les hospitalisations qui l'accompagnent, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère et chez les patients nécessitant l'utilisation concomitante d'une (double) thérapie antiplaquettaire.[75]

Trois prédicteurs indépendants significatifs ont été identifiés comme cause de la prescription inappropriée (selon une étude Une étude de cohorte rétrospective et observationnelle a été menée à l'hôpital St. Antonius, Pays-Bas)) : une fonction rénale diminuée (DFGe  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), le diagnostic de FA et la spécialité médicale du prescripteur.

Le troisième prédicteur significatif était la spécialité médicale du prescripteur. Les patients chez qui les DOACs étaient prescrits par des chirurgiens avaient un risque accru d'avoir une

prescription inappropriée de DOACs par rapport à ceux qui recevaient une prescription par des cardiologues[76].

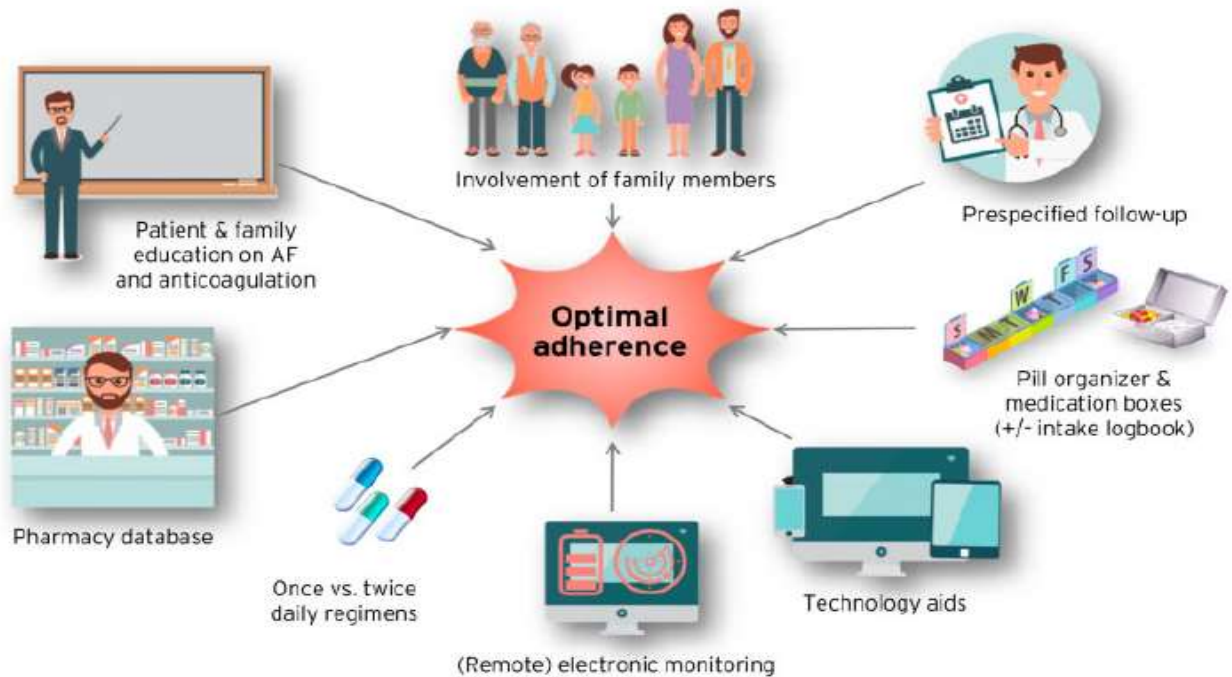
### **3.13. Assurer le respect de la prise d'anticoagulants oraux (éducation thérapeutique) :**

L'effet anticoagulant des NOACs s'estompe rapidement 12 à 24 heures après la dernière prise. Par conséquent, l'observance stricte du traitement par le patient est cruciale pour une protection adéquate, Le patient devra être informé de l'importance vitale de l'observance du traitement. Les médecins doivent développer des moyens pour optimiser l'observance, qui est connue pour être  $\leq 80\%$  pour la plupart des médicaments dans la pratique quotidienne.

Il n'existe pas encore de données scientifiques sur l'observance réelle des NOACs dans des conditions hors essai, ni sur la meilleure façon de l'optimiser. Néanmoins, tous les moyens d'optimiser l'observance doit être envisagée. Ceux-ci comprennent :

- l'éducation répétée des patients, ainsi que des membres de leur famille ;
- un calendrier de suivi clairement préétabli entre le médecin généraliste et le cardiologue ;
- fiche comportant le traitement (indication, date de début, posologie, nom et coordonnées du prescripteur, etc.), les dates des consultations passées et prévues, les résultats des examens biologiques effectués
- rappeler le patient à chaque consultation de l'importance de l'observance.
- Un horaire de prise régulier sera conseillé.
- éventuellement des aides technologiques telles que des boîtes à médicaments ou des applications smartphone, si leur efficacité est prouvée ;
- base de données de la pharmacie (telle que disponible dans certains pays).

Enfin, chez les patients sous NOAC chez qui une faible observance est suspectée malgré une éducation appropriée et des outils supplémentaires, une conversion aux AVK pourrait être envisagée. De plus, certains patients peuvent eux-mêmes préférer la surveillance de l'INR à l'absence de surveillance.



*Figure 12: Sélection de possibilités pour augmenter l'adhésion aux NOACs.*

*FA, fibrillation auriculaire ; NOAC, anticoagulant oral non antagoniste de la vitamine K.*

### 3.14. Surveillance du traitement :

#### 3.14.1. Surveillance clinique :

Une surveillance clinique appropriée est recommandée pendant toute la durée du traitement, à la recherche des signes de saignement extériorisé ou de signes pouvant évoquer un saignement non extériorisé.

#### 3.14.2. Surveillance biologique :

Les DOAC ne nécessitent pas de surveillance de routine de leur activité anticoagulante chez la plupart des patients. Cependant, le fait de disposer d'un test de surveillance validé peut être utile dans certaines situations cliniques. Ces situations peuvent inclure celles où il y a suspicion d'absence d'effet en raison d'un manque d'observance, ou en présence de facteurs cumulatifs de diminution de l'exposition (par exemple, un poids corporel élevé, une clairance de la créatinine très élevée, un traitement concomitant avec des inducteurs métaboliques, une absorption réduite). La surveillance peut également être utile en cas de d'hémorragie grave

due à un surdosage suspecté (par exemple, accidentel, volontaire, accumulation progressive du médicament due à des facteurs concomitants tels que le faible poids corporel)[77]

❖ dabigatran

Si une estimation de l'activité du dabigatran est nécessaire, le temps de thromboélastine partiel activé (TCA) ou le temps de coagulation de l'écarine (TCE) d'écarine (ECT) doivent être utilisés.

Temps de thrombine dilué (dTT), qui a été calibré pour le dabigatran, peut également être utilisé car il présente une réponse linéaire à la concentration. Il est important de noter, cependant, que, malgré son efficacité, le dTT n'est pas disponible dans la pratique clinique courante.

❖ rivaroxaban

Les mesures clés des effets anticoagulants du rivaroxaban sont le temps de prothrombine (TP) et le dosage de l'anti-FXa, même si anti-FXa sont préférables.

Cependant, dans la plupart des situations cliniques, les taux d'anti-FXa ne sont pas disponibles. Le TCA est inadapté pour mesurer la présence de rivaroxaban.

❖ l'apixaban

Les concentrations plasmatiques d'apixaban montrent une prolongation du TP, du TCA et de l'INR. Malgré l'allongement de l'apixaban, ces paramètres ne sont pas fiables pour surveiller l'activité de ce DOAC particulier. Les dosages anti-FXa peuvent être plus utiles.

❖ l'Edoxaban

Comme pour le rivaroxaban et l'apixaban, l'activité de l'edoxaban peut être surveillée de la manière la plus fiable par des tests anti-FXa. Test de coagulation du sang total (WBCT) est un biomarqueur clinique particulièrement adapté car il présente une variabilité minimale et une excellente corrélation avec les taux d'anticoagulant de l'edoxaban.[45]

*Pour résumer, Les tests de coagulation courants (aPTT pour le dabigatran et PT pour le rivaroxaban) peuvent fournir une évaluation qualitative de la présence du DOAC, mais ne sont pas sensibles pour une évaluation quantitative de l'effet anticoagulant du DOAC.*

*Les tests quantitatifs comprennent le temps de thrombine dilué pour le dabigatran et le test chromogène anti-Xa pour les inhibiteurs de FXa pour les inhibiteurs de FXa. Cependant, ils ne sont pas encore disponibles en routine dans la plupart des hôpitaux, et la marge thérapeutique optimale et les seuils pour définir un surdosage ou pour subir une intervention chirurgicale en toute sécurité sont inconnus.*

### **3.14.3. Que faire en cas d'overdose (suspectée) sans saignement? :**

Des doses de NOAC supérieures à celles recommandées exposent le patient à un risque accru de saignement. En termes de prise en charge, il est important de faire la distinction entre un surdosage avec et sans complications hémorragiques.

En cas d'ingestion récente d'un surdosage, l'utilisation de charbon activé pour réduire l'absorption peut être envisagée pour tout NOAC (avec un schéma posologique standard pour les adultes de 30-50 g). Dans le cas d'une suspicion de surdosage, les tests de coagulation peuvent aider à déterminer son degré et le risque hémorragique éventuel. Il n'existe actuellement pas d'antidotes spécifiques pour les NOACs, bien que leur développement soit en cours.

Compte tenu de la demi-vie plasmatique relativement courte des médicaments NOAC, en l'absence d'hémorragie, une gestion " attentiste " est peut être préconisée dans la plupart des cas.[57]

### **3.14.4. Conduite à tenir devant une hémorragie :**

Les essais de phase III ont montré de façon constante que les NOACs causent moins d'hémorragies potentiellement mortelles que la warfarine, malgré l'absence d'agents réversibles spécifiques dans ces essais. Non seulement on a constaté une incidence de saignement similaire, voire réduite, mais les patients souffrant d'un saignement majeur (en particulier extracrânien) sous NOACs ont également connu une issue plus favorable que les patients présentant un saignement sous AVK.[78]

Les cliniciens doivent être conscients de l'absence d'agents réversibles spécifiques pour le traitement par DOAC qui sont essentiels dans les cas suivants chirurgie invasive urgente, une

hémorragie grave et/ou un dysfonctionnement rénal ou hépatique. Ainsi, les cliniciens doivent faire preuve de la plus grande prudence lorsqu'ils prescrivent des DOAC.

Les stratégies de prise en charge des complications hémorragiques chez les patients traités avec des NOACs reposent sur une analyse précise de la situation clinique :

(1) Le type de saignement : nuisance/mineur, majeur, la localisation, l'étendue,

(2) Le patient et son traitement, y compris : l'âge, les comorbidités, L'heure exacte de la dernière prise de NOAC, Le schéma posologique prescrit, la fonction rénale, Les autres facteurs influençant les concentrations plasmatiques (par exemple, la fonction hépatique, etc.), Autres facteurs influençant l'hémostase (par exemple, l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires).

(3) Le risque thromboembolique du patient[75]

Nous passerons en revue les stratégies de gestion et les agents d'inversion qui ont été développés pour inverser les effets anticoagulants des DOAC en cas d'urgence ou de saignement grave.

La plupart des événements légers ou modérés peuvent être gérés par un traitement local et en sautant une ou plusieurs doses, si nécessaire. Le charbon actif oral peut être envisagé dans les 6 premières heures suivant l'ingestion du DOAC. L'hémodialyse est efficace pour éliminer le dabigatran, mais pas pour éliminer les autres DOAC. Lorsque un saignement majeur survient, la prise en charge optimale reste incertaine[79].

Lorsqu'une hémorragie menaçant le pronostic vital, des agents non spécifiques tels que le complexe prothrombinique (PCC, 25-50 U/Kg) ou le PCC activé (30-50 U/Kg), doivent être envisagés en plus du protocole standard de gestion des hémorragies massives.[70]

La plupart des études sur les agents d'inversion des DOAC ont été réalisées chez des volontaires sains à l'aide de critères de coagulation ou sur des modèles animaux. De plus, les données disponibles sont principalement liées au rivaroxaban et au dabigatran, avec peu de données concernant l'apixaban et l'edoxaban.

### **3.14.5. Antidotes :**

Trois antidotes potentiels des NOAC sont en cours de développement : l'idarucizumab, l'andexanet alfa, et ciraparantag (arapazine).

❖ Idarucizumab :

L'idarucizumab est un agent réversible spécifique du dabigatran ; Pollack et al. ont réalisé une étude de cohorte prospective pour déterminer la sécurité de 5 g d'idarucizumab intraveineux et sa capacité à inverser l'effet anticoagulant du dabigatran sur 90 patients qui ont des hémorragies graves ou nécessitant une intervention urgente, et ils ont conclu que l'idarucizumab a complètement inversé l'effet anticoagulant du dabigatran en quelques minutes.[43]

❖ Andexanet Alfa :

L'Andexanet alfa est un leurre humain recombinant du facteur Xa de coagulation humaine, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Il est similaire au facteur Xa natif mais ne possède pas le domaine acide gamma-carboxyglutamique nécessaire à son incorporation efficace dans le complexe de la thrombinase.

Il a la capacité de se lier aux inhibiteurs du facteur Xa, rivaroxaban, apixaban et edoxaban, et d'inverser leurs effets anticoagulants.

L'étude de phase III de l'essai randomisé de l'andexanet alfa a démontré qu'il inversait l'activité anticoagulante de l'apixaban et du rivaroxaban chez des participants âgés en bonne santé dans les minutes suivant l'administration et pendant toute la durée de la perfusion, sans preuve d'effets toxiques cliniques [80]

❖ Ciraparantag (Arapazine) :

Ciraparantag (Arapazine, PER977) est une petite substance moléculaire synthétique, soluble dans l'eau se liant directement à l'héparine non fractionnée, à l'héparine de bas poids moléculaire, le dabigatran, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban, et elle inverse leurs effets anticoagulants par une liaison hydrogène non covalente et d'interactions charge-charge [81]

❖ Charbon de bois activé :

Le charbon actif oral réduit l'anticoagulation du dabigatran et de l'apixaban, un inhibiteur de FXa ; le rivaroxaban et l'edoxaban peuvent également être diminués après l'administration de

charbon, mais les données disponibles sont limitées. Le charbon de bois se lie à la surface de l'anticoagulant et inhibe leur absorption dans l'organisme.[82]

Le charbon doit être administré dans les 1 à 2 heures suivant l'ingestion du médicament. le charbon activé n'est pas un agent d'inversion à long terme idéal, il peut être d'une plus utile dans les cas de surdosage de DOAC.[83]

❖ Hémodialyse :

L'hémodialyse peut être un traitement approprié des hémorragies chez les patients traités par le dabigatran, en raison du profil lipophile et ses propriétés minimales de liaison aux protéines.

Les inhibiteurs du FXa (c'est-à-dire le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban) ont un meilleur profil de liaison aux protéines, n'est peut-être pas le meilleur traitement chez les patients traités par un inhibiteur de FX.

Un cas a démontré une diminution d'environ 70 % de la concentration plasmatique de dabigatran sur une période de 6 heures .Bien qu'elle soit efficace, l'hémodialyse n'est pas la méthode d'inversion à long terme la plus appropriée en cas d'hémorragie majeure et d'instabilité hémodynamique, en raison du rebondissement des dabigatran dans le plasma en peu de temps.

L'hémodialyse peut être la plus appropriée en cas de surdosage de dabigatran et chirurgie d'urgence chez les patients stables.[84]

**Tableau 19: Caractéristiques pharmacologiques et pratiques des antidotes ciblant les AOD en cours de développement. IV : intraveineux ; FDA : Food Drug and Administration ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation. EMA : European Medicines Agency. \*Absence de d**

Caractéristiques pharmacologiques	Andexanet alfa (PRT064445)	Aripazine/ ciraparantag (PER977)	Idarucizumab (BI 655075)	Thrombine modifiée (gT-S195A-IIa)
Structure	FXa recombinant sans activité catalytique	Xa	Fragment Fab monoclonal	Thrombine recombinante modifiée et digérée
Cible	Anti-Xa	Anti-Xa et Anti-IIa	Dabigatran	Dabigatran
Administration	IV	IV	IV	IV
T <sub>1/2</sub>	1h	*	47 min	*
Essais	Phase III (en cours)	Phase III en 2016	Phase III (en cours)	Phase préclinique
Autorisation	X	X	FDA, EMA, disponible en France	X
Élimination	*	X	Rénale	X

**Hémorragie chez un patient traité par dabigatran (Pradaxa®)**

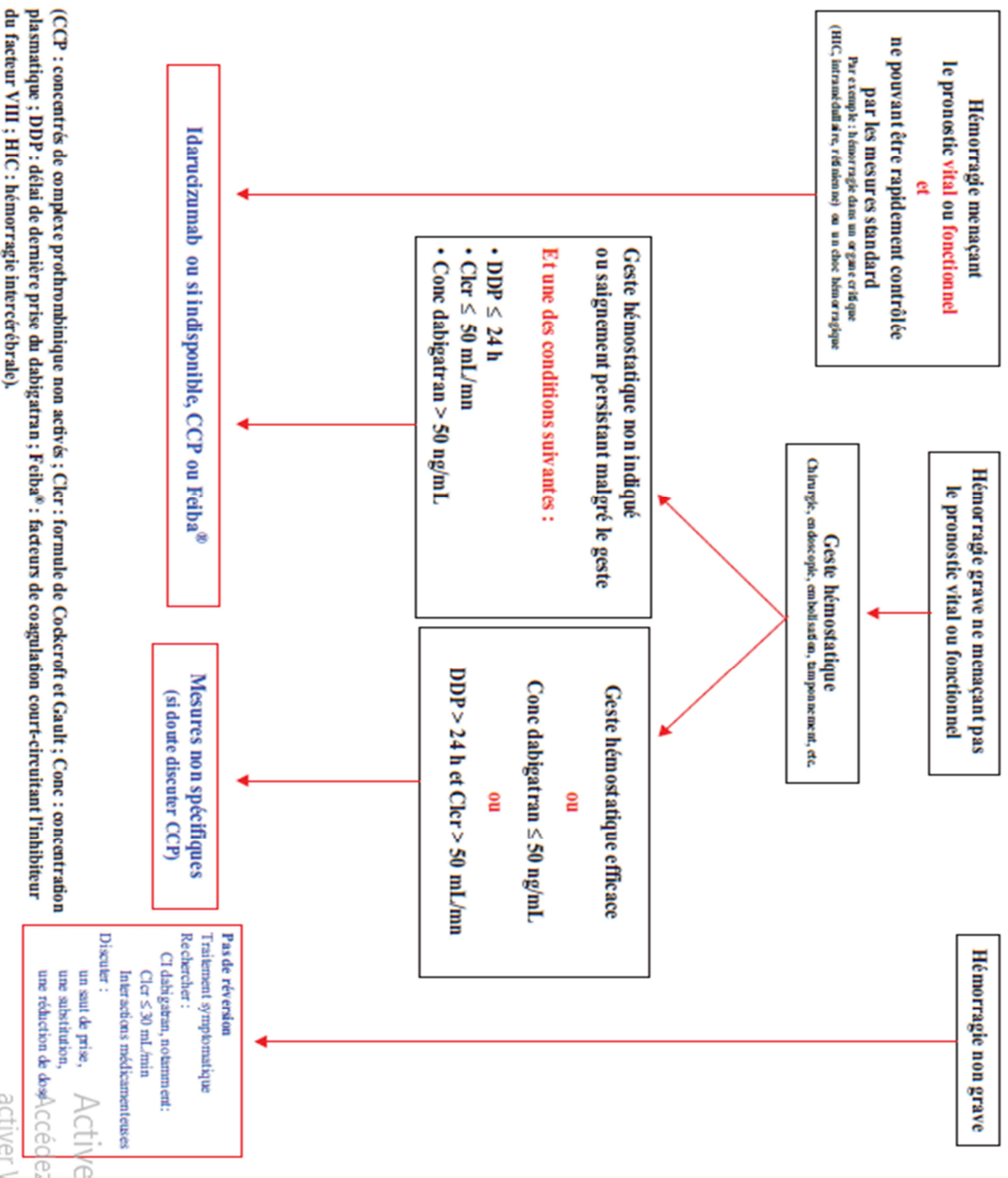


Figure 13: conduite à tenir devant une hémorragie chez un patient sous dabigatran :[85]

### 3.15. Avantages et inconvénients des anticoagulants oraux directs (AOD) (tableau 22) :

<b>Tableau 2. Avantages et inconvénients des anticoagulants oraux directs (AOD)</b>
<b>L'avantage des AOD par rapport aux AVK est surtout leur simplicité d'utilisation:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• posologie standardisée ne nécessitant pas de monitoring sanguin</li><li>• moindre interaction médicamenteuse et alimentaire</li><li>• absorption rapide par voie orale et action rapide</li><li>• Demi-vie plus brève (entre 9 et 15 h) que celle de la warfarine (35 à 45 h), AVK de référence, ce qui peut être un avantage en cas d'intervention chirurgicale urgente, mais aussi un risque en cas d'oubli de prise médicamenteuse</li><li>• moins de saignements intracrâniens</li></ul>
<b>Il existe toutefois certains inconvénients à ces traitements:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• certaines interactions médicamenteuses variables en fonction de l'AOD (se référer à la notice spécifique de l'AOD): macrolides, anti-protéases (avir) anti-VIH, les antifongiques azolés (conazoles), anticancéreux inhibiteurs de tyrosine kinase, ciclosporine, utilisation répétée de jus de pamplemousse, amlodarone, diltiazem ou vérapamil, antiépileptiques, rifampicine, certains antirétroviraux, millepertuis... La prudence s'impose aussi avec les antidépresseurs: inhibiteurs de la recapture de sérotonine (chef de file: fluoxétine) ou de la noradrénaline (venlafaxine ou duloxétine) qui, dans l'essai RE-LY (dabigatran), ont augmenté le risque de saignement</li><li>• risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale (surtout pour le dabigatran, mais la prudence est de rigueur pour les autres AOD) ou hépatique, de faible poids et chez les personnes âgées</li><li>• contre-indication en cas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique</li><li>• grande hétérogénéité de schéma posologique en fonction de la pathologie (fibrillation auriculaire ou maladie thromboembolique veineuse) et de l'AOD utilisé</li><li>• absence d'antidote spécifique en cas d'hémorragie ou d'intervention urgente, mais des produits spécifiques sont à l'étude</li></ul>
Il est donc primordial que les professionnels de santé aient une excellente connaissance de ces nouveaux médicaments et qu'ils respectent scrupuleusement les indications, posologies, schémas d'administration, durées de traitement, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses. Une bonne adhésion (et information) des patients est aussi indispensable. <sup>22</sup>

A decorative rectangular frame in a dark brown color, featuring ornate floral and leaf motifs at each of the four corners. The text is centered within the frame.

*Place des **NACOS** dans la  
chirurgie vasculaire*

## **4. La place des NACO dans la chirurgie vasculaire :**

### **4.1. Quel est le rôle des anticoagulants oraux et des inhibiteurs de plaquettes en chirurgie vasculaire ? :**

La chirurgie vasculaire dépend dans une large mesure de l'utilisation de médicaments qui influencent la coagulation du sang. L'héparine, introduite dans les années 1920, est largement utilisée par les chirurgiens vasculaires pendant la période péri-opératoire mais semble avoir perdu un peu de sa popularité, probablement parce que son utilisation à long terme est fastidieuse. À la fin des années 1970 et au début des années 1980, l'arbre artériel distal a été de plus en plus la cible de la chirurgie reconstructive ou des procédures de réouverture. Par conséquent, il est devenu nécessaire de maintenir la perméabilité sur une longue période de temps en utilisant des mesures pharmacologiques. Les médicaments "à l'ancienne", tels que comme l'acide acétyl-salicylique (ASA) ont suscité un regain d'intérêt en raison de leur bénéfique en tant qu'agents stabilisateurs de plaquettes. En effet, l'ASA est facile à prescrire et une surveillance postopératoire précise des patients n'est pas nécessaire bien que le meilleur schéma posologique fasse l'objet d'un débat permanent. Les analogues de la prostacycline sont intéressants non seulement pour leur potentiel vasoactif, mais également en raison de leur interaction avec le système de coagulation intrinsèque. Enfin, les agents fibrinolytiques ont suscité un intérêt considérable pour le traitement de la thrombose artérielle et veineuse.

Il existe des controverses concernant le type de médicaments, l'intérêt et le risque des combinaisons, les dosages, le moment optimal pour commencer le traitement et les méthodes d'administration.

Les temps et les modes changent, et on constate actuellement un regain d'intérêt pour l'utilisation des anticoagulants oraux. Des discussions lors de la réunion de l'American Society for Vascular Surgery et d'autres réunions internationales semblent indiquer la redécouverte des anticoagulants oraux pour leur possible action protectrice sur la perméabilité à court et à long terme de pontages fémoro-poplité et fémoro-cruraux.

En Europe et aux Etats-Unis, les chirurgiens vasculaires traitent la majorité de leurs patients en postopératoire avec des inhibiteurs de plaquettes, généralement pendant une période

d'environ 1 an. Cependant, de plus en plus et pour une raison évidente, pour les patients "difficiles" et "sujets aux thromboses", la protection par des anticoagulants oraux est jugée préférable, malgré l'acceptation générale que le risque de complications hémorragiques est accru avec l'utilisation de ces médicaments.

En 1976 et 1977, trois articles de synthèse de van Vroonhoven et Bruins Slot, Verstraete et Cristol arrivent indépendamment à la même conclusion : l'effet bénéfique d'un traitement à long terme avec des anticoagulants oraux sur l'évolution de la maladie athérosclérotique périphérique - avec ou sans reconstruction chirurgicale - n'a pas été démontré.

En 1979, une publication de Schneider et al ont rapporté une série prospective randomisée, utilisant des anticoagulants oraux ou des médicaments antiplaquettaires après un AET (thromboendartériectomie) ou un pontage veineux. La période de suivi était de 2 ans et l'état du patient a été évalué objectivement par des mesures de pression Doppler et la perméabilité a été confirmée par une angiographie. Ils sont arrivés à la conclusion surprenante que les patients avec un AET s'en sortaient significativement mieux avec des antiplaquettaires, alors que les patients ayant subi un pontage veineux s'en sortaient mieux avec des anticoagulants oraux. Les auteurs plaident en faveur de l'administration d'anticoagulants après un pontage et d'antiplaquettaires après une endartériectomie. Le rôle des anticoagulants oraux, tels que la coumadine et la warfarine, n'est pas complètement établi et d'autres médicaments qui influencent la viscosité du sang ou la déformation des globules rouges sont actuellement à l'étude. D'autre part, dans l'étude Sixty-Plus Reinfarction Study, on a constaté que les patients bénéficiaient du traitement anticoagulant, comme en témoigne la réduction du nombre d'infarctus cérébraux ischémiques ce qui a entraîné une baisse de la mortalité et des dommages neurologiques moindres.

Deux études importantes : Kretschmer et al. à Vienne et celle de De Smit aux Pays-Bas montrent que le traitement anticoagulant a entraîné une prolongation significative de la vie des patients. Malgré l'absence de preuves d'un effet bénéfique de nombreux chirurgiens vasculaires ont continué à traiter leurs patients avec des anticoagulants oraux, soit en tant que routine postopératoire, soit pour une "sécurité supplémentaire". Au fil des ans, l'"art" du traitement anticoagulant s'est développé, les méthodes de surveillance de la coagulation se sont améliorées et une tendance à la standardisation peut être observée.

De nombreux patients vasculaires ont un taux élevé d'hématocrite et de fibrinogène et semblent avoir un système fibrinolytique moins actif. Le critère final dans La (ré) occlusion du greffon est une thrombose, il peut donc être raisonnable de prescrire des anticoagulants.

le traitement anticoagulant a effet bénéfique à long terme : la progression de la maladie athérosclérotique était significativement diminuée, ainsi que la diminution du besoin de reconstructions chirurgicales vasculaires supplémentaires, et une protection coronarienne a été démontrée sans oublier que le risque de complications hémorragiques semble être très modéré, ce qui est encore plus important.[99]

### **Quelle est notre position actuelle sur l'utilisation des anticoagulants oraux ?**

L'utilisation peropératoire des anticoagulants oraux vise à réduire ou à empêcher la thrombose sur le site de l'intervention chirurgicale et les événements thromboemboliques en aval. En postopératoire, l'objectif principal du traitement antithrombotique est d'augmenter les taux de perméabilité de la reconstruction vasculaire et du pontage. Cependant, les stratégies optimales d'anticoagulation et d'antiplaquettage pendant et après une chirurgie vasculaire sont encore débattues. Bien que plusieurs études bien contrôlées ont étudié les thérapies antithrombotiques pour les interventions chirurgicales dans les maladies artérielles occlusives. De toute évidence, la préférence des thérapies antithrombotiques varie évidemment au niveau international en raison de la présence ou de l'absence de cliniques spécialisées dans l'anticoagulation et des implications financières.[100]

Sarac et al ont montré que la warfarine améliore le taux de perméabilité de la greffe veineuse et le sauvetage du membre pour les patients présentant un risque élevé d'échec de la greffe.

Une récente revue Cochrane des essais a suggéré que les patients subissant des greffes veineuses étaient plus susceptibles de bénéficier d'un traitement avec des antagonistes de la vitamine K, comme la warfarine, que des inhibiteurs de plaquettes,

Des études ont démontré que le rivaroxaban n'est pas inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique. En revanche, l'apixaban s'est révélé supérieur à la warfarine dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et qu'il présentait moins de complications hémorragiques.

La maladie artérielle périphérique (MAP) est un problème médical/chirurgical majeur associé à un risque élevé de maladie coronarienne. L'anticoagulation joue un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de MAP. Les inhibiteurs directs de la thrombine (FIIa) et du FXa par voie orale pourraient finalement jouer un rôle, encore indéfini, dans la MAP.[101] A ce jour, peu d'études ont été menées sur l'efficacité de l'anticoagulation et des antiagrégants pour améliorer la perméabilité des endoprothèses veineuses. Une revue systématique réalisée en 2017 évaluant l'anticoagulation après la pose d'un stent veineux profond a montré que l'anticoagulation ne semblait pas affecter la perméabilité du stent.

Padrnos et Garcia ont concentré sur les patients NIVL (La lésion de la veine iliaque non thrombotique) et ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour prouver l'utilité de l'anticoagulation après la pose d'une endoprothèse. Contrairement à cela, Masayuki ainsi que Langwieser ont suggéré que l'utilisation d'un traitement antiplaquettaire et d'une anticoagulation concomitants était associée à une meilleure perméabilité du stent.

Milinis et al. ont récemment publié une déclaration de consensus sur le traitement antithrombotique post-stenting sur les régimes de thérapie antithrombotique qu'ils proposaient pour trois scénarios cliniques :

- (1) Tous les patients après la pose d'une endoprothèse doivent recevoir une héparine de faible poids moléculaire pendant deux à six semaines, suivie d'un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois.
- (2) Si les patients présentent un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP), ils doivent recevoir un traitement anticoagulant pendant 6 à 12 mois.
- (3) Chez les patients qui présentent de multiples épisodes de TVP, une anticoagulation à vie est recommandée après la pose du stent.

Traditionnellement, la warfarine était le traitement antithrombotique de choix chez les patients souffrant de TVP et chez les patients ayant reçu un stenting veineux. Cependant, l'introduction de nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) a entraîné des changements dans la pratique. Les NOACs ont été rapportés comme ayant une incidence plus faible d'hémorragie majeure, une fenêtre thérapeutique plus large et un besoin de surveillance réduit par rapport à la warfarine, bien que les NOACs ne soient pas officiellement autorisés pour la pose de stents veineux.[102]

Le succès de la prise en charge des patients atteints de maladies vasculaires artérielles ou veineuses dépend de plus en plus de l'utilisation efficace d'agents pharmacothérapeutiques. Les thérapies d'anticoagulation pour la maladie thromboembolique s'améliorent continuellement, et l'inhibition plaquettaire reste un traitement de base pour tous les patients atteints de maladie athérosclérotique. Les complications ischémiques précoces peuvent être évitées par une prescription préopératoire, une gestion peropératoire et une pharmacothérapie postopératoire appropriées.[103]

#### **4.2. Gestion des aod chez un pt qui va subir une chirurgie vasculaire :**

Le risque hémorragique en peropératoire dépend de : type de chirurgie pratiquée et des caractéristiques du patient. Une méta-analyse, à l'origine des recommandations françaises et américaines répertorie les principales interventions ainsi que le risque hémorragique

- Certains gestes, dits à bas risque hémorragique peuvent être associés à un saignement attendu est peu abondant, facilement maîtrisable et à distance des tissus dont la compression pourrait être critique.

- Les autres interventions sont considérées à risque hémorragique intermédiaire ou élevé [90]

***Tableau 20: Classification des interventions chirurgicales électives en fonction du risque de saignement***

Interventions à risque mineur (c'est-à-dire saignement peu fréquent et faible impact clinique)
Extractions dentaires (1-3 dents), chirurgie paradontale, positionnement d'implants, détartrage/nettoyage sous-gingival
Intervention sur la cataracte ou le glaucome
Endoscopie sans biopsie ni résection
Chirurgie superficielle (par exemple, incision d'abcès, petites excisions dermatologiques, biopsie cutanée)
Implantation d'un stimulateur cardiaque ou d'un DAI (sauf interventions complexes)
Étude électrophysiologique ou ablation par cathéter (sauf interventions complexes)
<b>Intervention élective de routine sur une artère coronaire/périphérique (sauf interventions complexes)</b>
Injection intramusculaire (par exemple, vaccination)

**Interventions à faible risque (c'est-à-dire saignements peu fréquents ou ayant un impact clinique non grave)**

Procédures dentaires complexes  
Endoscopie avec biopsie simple  
Petite chirurgie orthopédique (pied, main, arthroscopie, . . .)

**Interventions à haut risque (c.-à-d. saignements fréquents et/ou avec un impact clinique important)**

**Chirurgie cardio-vasculaire**

**Chirurgie de revascularisation artérielle périphérique (par exemple, réparation d'anévrisme aortique, pontage vasculaire)**

**Chirurgie vasculaire majeure**

Interventions cardiologiques invasives complexes, y compris l'extraction d'une sonde, l'ablation d'un infarctus du myocarde (épicaudique), l'ICP pour occlusion totale chronique, etc.

Neurochirurgie

Anesthésie spinale ou péridurale ; ponction lombaire diagnostique

Endoscopie complexe (par exemple, polypectomie multiple/grande, CPRE avec sphinctérotomie, etc.)

Chirurgie abdominale (y compris la biopsie du foie)

Chirurgie thoracique

Chirurgie/biopsie urologique majeure (y compris rein)

Lithotripsie par ondes de choc extracorporelles

Chirurgie orthopédique majeure

**4.2.1. Gestion préopératoire :**

En préopératoire, le médicament sera arrêté avec un délai dépendant de la fonction rénale (clairance de la créatinine [Clcr] selon la formule Cockcroft et Gault) et des comédications susceptibles de majorer les concentrations plasmatiques.

- Une dernière prise de rivaroxaban, apixaban et edoxaban à J-3 avant le geste est proposée pour des Clcr supérieures à 30 mL/min,
- Pour le dabigatran, éliminé à 80% par le rein, il est proposé une dernière prise à J-4 si la Clcr > 50 mL/min
- et à J-5 si elle est comprise entre 30 et 50 mL/min.

La suspicion d'une accumulation ou d'une élimination prolongée peut amener à réaliser une mesure de la concentration de l'AOD.

C'est déconseillé la réalisation de techniques d'anesthésies rachidiennes et les blocs profonds chez les patients pour lesquelles une concentration non nulle de l'AOD est possible (délai d'arrêt insuffisant), surtout chez les patients sous dabigatran, âgés de plus de 80 ans, avec insuffisance rénale.

Dans le cadre du traitement curatif précoce de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, le schéma proposé dans le tableau ne s'applique pas ; une stratégie personnalisée doit être discutée par une équipe multidisciplinaire.

Dans tous les cas, il n'y a pas lieu de réaliser un relais par héparine (non fractionnée [HNF] ou de bas poids moléculaire [HBPM]) en préopératoire, sauf si très haut risque thrombotique, dont la prise en charge relève d'une équipe multidisciplinaire; en effet, ces relais ont été tenus responsables d'une augmentation d'événements hémorragiques périopératoires.

En dehors de circonstances exceptionnelles, il n'est pas nécessaire de faire un dosage ou des tests d'hémostase standard lorsque les délais d'arrêt préconisés sont respectés.

#### **4.2.2. Gestion postopératoire :**

Les premières heures postopératoires peuvent être responsables des complications hémorragiques selon le type de chirurgie réalisée.

La reprise du traitement pour fibrillation atriale (FA) ou maladie veineuse thromboembolique (MVTE) se fait le plus souvent entre 24 et 72 h après la réalisation de l'acte ; en attendant, une thromboprophylaxie veineuse par héparine sera instituée en fonction du risque chirurgical et du risque patient au moins 6 h après le geste invasif.

La créatininémie sera mesurée en postopératoire si l'acte invasif et/ou l'état du malade font craindre une dégradation de la fonction rénale qui supposerait une modification du traitement.[85]

**Tableau 21: recommandations sur la gestion des AOD avant et après un geste chirurgical invasif programmé [92]**

Recommandations du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire.					
Recommendations of the Perioperative Hemostasis Interest Group.					
Préopératoire			Post-opératoire		
Risque hémorragique	Dernière prise d'AOD curative	Relai par une héparine	Dosage AOD	Anticoagulation préventive <sup>a</sup>	AOD curative
Faible	La veille au soir	Non	Non	Non	6 heures en absence d'événements hémorragiques particuliers <sup>(2)</sup>
Modéré ou élevé	RIV et API : 3 jours si CCr $\geq$ 30 ml/min. DAB : 4 jours si CCr $\geq$ 50 ml/min et 5 jours si CCr entre 30 et 50 ml/min.	Oui, sauf si très haut risque thrombotique	Non	Héparine ou fondaparinux ou AOD : 6 heures après le geste	Entre la 24 <sup>e</sup> et la 72 <sup>e</sup> heure, tout en respectant 12 heures d'intervalle si administration d'une héparine à bas poids moléculaire à dose prophylactique

AOD : anticoagulant oral direct ; API : apixaban ; CCr : clairance créatinine calculée selon la formule de Cockcroft ; DAB : dabigatran ; RIV : rivaroxaban.

<sup>a</sup>Si indication d'une thromboprophylaxie veineuse (devant le risque lié à la chirurgie et les facteurs de risque personnel du patient)

N.B : chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, on a constaté une tendance à un plus grand nombre d'AVC ischémiques et d'hémorragies avec le dabigatran qu'avec la warfarine. Par conséquent, le dabigatran et les autres DOAC sont contre-indiqués chez les patients ayant des valves cardiaques mécaniques ; ces patients doivent recevoir de l'AVK.

#### 4.2.3. Chirurgie vasculaire :

Les médicaments utilisés pour la prophylaxie thromboembolique augmentent le risque d'hémorragie chez La décision d'interrompre un tel traitement avant une chirurgie vasculaire est un dilemme entre le risque d'hémorragie et celui d'événements ischémiques.

Certaines interventions de chirurgie vasculaire chez les patients sous NOACs font partie de la catégorie "rouge" des procédures à haut risque (c'est-à-dire avec un risque de saignement fréquent et/ou d'hémorragie à fort impact), comme l'indiquent le tableau. Par conséquent, un temps d'interruption standard de 48 heures s'applique, mais des temps d'interruption plus longs de 72-96 h peuvent être envisagés chez les patients présentant un risque d'accumulation de NOAC (par ex. patients âgés, IRC, etc.). Il est à noter que si les NOAC sont interrompus pendant plus de 72 heures, la probabilité d'un taux résiduel de NOAC semble très faible.

Il est important de noter que, comme pour la plupart des autres situations, le relais préopératoire avec l'HBPM n'est pas conseillé pour les patients électifs sous NOACs.

Chez les patients sous NOACs qui doivent subir d'urgence une chirurgie vasculaire, c'est-à-dire sans possibilité d'interrompre le traitement pour les intervalles indiqués ci-dessus, l'évaluation des taux plasmatiques de NOAC peut être utile pour la stratification du risque.[93]

On suggère des taux plasmatiques <30 ng/mL de dabigatran et rivaroxaban comme valeurs seuils en dessous desquelles les opérations peuvent être effectuées "en toute sécurité", mais les données prospectives sur les résultats font défaut.

Si des valeurs plus élevées sont mesurées et qu'il est impossible d'attendre davantage, l'inversion du dabigatran par l'idarucizumab peut représenter une option thérapeutique valable.[94]

On ne sait pas actuellement si l'inversion des inhibiteurs du FXa par l'andexanet alpha est également sûre et efficace dans de telles situations, notamment en raison de son effet prothrombogène potentiel ainsi que de son effet inhibiteur non spécifique sur d'autres inhibiteurs du FXa, y compris l'HNF.

Compte tenu de ces limitations, combinées à la disponibilité limitée et le coût élevé de l'andexanet alpha, l'inversion " de l'inhibiteur de FXa en utilisant le PCC ou l'aPCC peut être recommandée tout en pesant soigneusement son indication par rapport à son effet

prothrombotique potentiel jusqu'à ce que de nouvelles données sur l'andexanet alpha soient disponibles dans le contexte cardio-vasculaire.

Après une chirurgie vasculaire, le moment optimal pour (ré) initier un NOAC dépend d'un certain nombre de facteurs, dont une hémostasie adéquate et la présence d'une intervention supplémentaire (planifiée ou non).

L'HNF ou l'HBPM prophylactique est conseillée dans la période postopératoire en raison de son apparition et de sa disparition rapides ainsi que de sa réversibilité, l'HNF ou l'HBPM peut être remplacée par un NOAC chez les patients éligibles [95]

#### **4.2.4. Les patients nécessitant une intervention chirurgicale urgente :**

Si une intervention d'urgence est nécessaire, tout NOAC doit être interrompu immédiatement. Les considérations pour la prise en charge spécifique dépendent du niveau ou de l'urgence (urgence aiguë, urgente ou expéditive) comme résumé dans la figure.

Dans toutes ces situations, en particulier avant l'application d'agent hémostatique, un panel complet de tests de coagulation (y compris PT, aPTT, anti-FXa, ou dTT/ECA, etc.) pour évaluer l'état de coagulation du patient.

Même si dans une situation d'urgence l'indication d'application d'agents réversibles et/ou pro-hémostatiques est régie par la présentation clinique du patient, les résultats des tests peuvent avoir des implications importantes pour la suite du traitement les heures qui suivent.

En outre, l'évaluation des taux plasmatiques de NOAC peut être d'une grande aide pour interpréter le statut anticoagulant du patient, ainsi que l'affaiblissement de tout effet anticoagulant.[96]

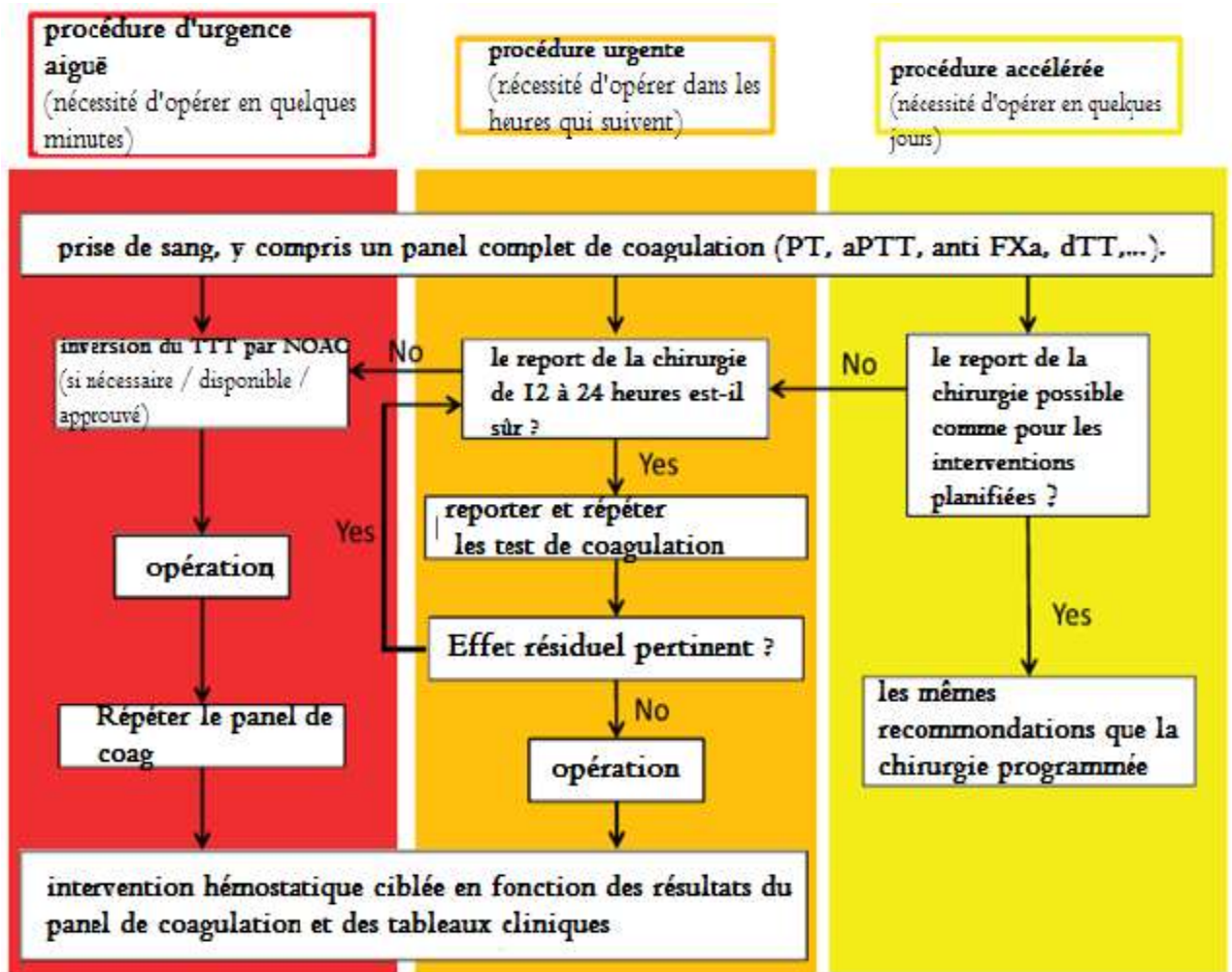


Figure 14: Gestion des NOAC dans le cadre d'une intervention chirurgicale non planifiée. aPTT, temps de prothrombine activé ; dTT, temps de thrombine dilué ; PT, temps de prothrombine.

### 4.3. Gestion des hémorragies en chirurgie vasculaire chez des patients sous AOD :

Les NOAC offrent des profils d'efficacité et de sécurité comparables à ceux de la warfarine. Ces agents ont un début d'action rapide, demi-vie plus courte et une pharmacocinétique plus

prévisible que la warfarine, ce qui rend inutile une surveillance régulière de la coagulation. Le principal inconvénient de tous les NOAC est l'absence d'antidotes spécifiques. Les récentes directives européennes recommandent donc l'utilisation de PCC en cas d'hémorragie potentiellement mortelle en période périopératoire.

Des antidotes spécifiques sont en cours d'évaluation. Dans une cohorte de 90 patients présentant une hémorragie potentiellement mortelle, l'utilisation de l'idarucizumab, un anticorps monoclonal qui se lie au dabigatran, a permis d'inverser son effet anticoagulant en quelques minutes.

Dans un essai contrôlé randomisé (ECR) sur des volontaires ayant reçu un inhibiteur du facteur Xa, son effet anticoagulant a été inversé par une protéine liant le facteur Xa, l'Andexanet alfa.

Dans un autre ECR, l'aripazine, une molécule synthétique (composé de D-arginine) qui a une activité contre l'héparine non fractionnée, l'HBPM et les NOAC, s'est avérée rétablir efficacement l'hémostase chez des volontaires sains ayant reçu de l'edoxaban. Tous ces agents seront bientôt disponibles dans le commerce.

- Mesures peropératoires :

Dans le cadre d'une hémorragie péri-opératoire majeure, rien ne remplace l'hémostase chirurgicale précoce et méticuleuse. Néanmoins, il existe des mesures importantes qui aident à contrôler les saignements non chirurgicaux. Il s'agit notamment de l'hypotension permissive, de l'évitement de la " triade létale " (coagulopathie de dilution, hypothermie, acidose), et la "réanimation hémostatique précoce".[97]

L'hypothermie peut altérer gravement la coagulation. Ce phénomène peut être minimisé en gardant la salle d'opération au chaud, en utilisant des couvertures chauffantes à air chaud, l'administration de fluides IV chauds.

#### **4.4. L'apport des AOD dans la pathologie artérielle périphérique:**

##### **4.4.1. Le rivaroxaban dans la maladie vasculaire athérosclérotique : (étude COMPASS),**

Des données importantes de l'essai COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) ont récemment été publiées qui ont des implications significatives pour les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique (MAP). L'essai COMPASS s'est concentré sur le rôle du rivaroxaban chez les patients atteints d'une maladie vasculaire athérosclérotique stable.

COMPASS était un essai multicentrique, contrôlé et randomisé ; les patients ont été recrutés dans 602 hôpitaux, cliniques ou cabinets communautaires de 33 pays sur six continents ; qui a comparé trois stratégies antithrombotiques différentes chez plus de 27 000 patients présentant une maladie vasculaire athérosclérotique stable : rivaroxaban à très faible dose 2,5 mg deux fois par jour plus aspirine 100 mg une fois par jour ; rivaroxaban à faible dose 5 mg deux fois par jour seul ; et aspirine 100 mg une fois par jour seul. Le critère composite primaire de décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde (MACE) a été réduit de 24% dans le groupe rivaroxaban/aspirine (4,1 % contre 5,4 % pour l'aspirine) mais pas dans le groupe rivaroxaban seul. Il est important de noter que l'association rivaroxaban/aspirine a également réduit les décès cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues de 22 % et 18 %, respectivement. Au total, 7470 patients recrutés dans COMPASS présentaient une MAP ou une maladie de l'artère carotide stable 55 % d'entre eux présentaient une MAP symptomatique des membres inférieurs, 20 % avec une MAP asymptomatique et une maladie coronarienne, et 26 % avec une revascularisation antérieure de la carotide ou une sténose carotidienne asymptomatique de 50 %.

Notamment, les événements indésirables majeurs des membres (MALE) ont également été réduits (1,2 % vs 2,2 % pour l'aspirine), de même que les amputations majeures (0,2 % contre 0,7 % pour l'aspirine). Bien que ces données soient très encourageantes d'autres questions doivent également être examinées avec attention. Tout d'abord, l'ensemble de l'essai a rapporté un risque relativement plus élevé de 70 % d'hémorragie majeure avec l'aspirine/rivaroxaban (3,1 % contre 1,9 % pour l'aspirine). Le taux d'hémorragie fatale ou symptomatique dans un organe critique était cependant faible (<1%).

Les auteurs ont observé un bénéfice clinique net en faveur de l'aspirine/rivaroxaban après prise en compte des événements MACE, MALE, amputation majeure et hémorragie fatale ou d'organe critique. La réduction du risque absolu avec le clopidogrel était de 1,15 % par an dans l'étude CAPRIE, tandis que le bénéfice clinique net absolu observé avec le rivaroxaban/aspirine dans COMPASS était de 1,43% par an. Par conséquent, le clopidogrel et l'aspirine/rivaroxaban semblent tous deux être plus bénéfiques que l'aspirine seule dans la MAP.

Comme c'est souvent le cas avec les études cliniques, la réponse à une question en soulève plusieurs autres. Par exemple, dans l'étude COMPASS, la cohorte des sténoses carotidiennes a connu une réduction constante du MACE avec l'aspirine/rivaroxaban. En outre, la cohorte MAP/carotide a connu une réduction de 46% du risque d'AVC. Ces données soulèvent la question de savoir si le risque d'AVC peut être réduit avec le rivaroxaban chez les patients présentant une sténose carotidienne. Les essais les plus anciens montrant un bénéfice de l'endartériectomie carotidienne, des données plus récentes suggérant potentiellement un bénéfice égal de la thérapie médicale moderne.

En résumé, COMPASS a potentiellement identifié un nouveau régime antithrombotique pour les patients atteints de MAP, qui associe un traitement antiplaquettaire et une anticoagulation à faible dose afin d'obtenir le double avantage de réduire les événements MACE et MALE.[104]

#### **4.4.2. Etudes sur l'apport des AOD dans la MAP après intervention artérielle périphérique :**

##### **4.4.2.1. Efficacité du Rivaroxaban dans la MAP après revascularisation (l'essai VOYAGER PAD) :**

Les patients atteints de maladie artérielle périphérique qui ont subi une revascularisation des extrémités inférieures présentent un risque élevé d'événements indésirables majeurs au niveau des membres et d'événements cardiovasculaires. L'efficacité et la sécurité du rivaroxaban dans ce contexte sont incertaines.

Dans un essai en double aveugle, des patients atteints de maladie artérielle périphérique ayant subi une revascularisation ont été répartis au hasard pour recevoir du rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) plus de l'aspirine ou un placebo plus de l'aspirine. Le principal critère

d'efficacité était un composite d'ischémie aiguë d'un membre, d'amputation majeure pour cause vasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou de décès de cause cardiovasculaire. Le principal critère de sécurité était l'hémorragie majeure, définie selon la classification TIMI (Thrombolyse dans l'infarctus du myocarde) ; l'hémorragie majeure telle que définie par l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) était un critère de sécurité secondaire.

Les résultats de cette étude : Au total, 6564 patients ont été randomisés ; 3286 ont été affectés au groupe rivaroxaban et 3278 au groupe placebo. Le principal critère d'efficacité est survenu chez 508 patients du groupe rivaroxaban et chez 584 du groupe placebo ; les estimations Kaplan-Meier de l'incidence à 3 ans étaient de 17,3 % et 19,9 %, respectivement (hazard ratio, 0,85, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,76 à 0,96 ; P=0,009). Des hémorragies majeures de type TIMI sont survenues chez 62 patients du groupe rivaroxaban et chez 44 patients du groupe placebo (2,65 % et 1,87 % ; rapport des risques, 1,43 ; IC à 95 %, 0,97 à 2,10 ; P=0,07). Des hémorragies majeures ISTH sont survenues chez 140 patients du groupe rivaroxaban, par rapport à 100 patients du groupe placebo (5,94 % et 4,06 % ; hazard ratio, 1,42 ; IC à 95 %, 1,10 à 1,84 ; P=0,007).

On conclue que chez les patients atteints de maladie artérielle périphérique ayant subi une revascularisation des extrémités inférieures, le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour associé à l'aspirine a été associé à une incidence significativement plus faible du critère composite d'ischémie aiguë d'un membre, d'amputation majeure pour cause vasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou de décès de cause cardiovasculaire que l'aspirine seule. L'incidence des hémorragies majeures TIMI (hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne, diminution du taux d'hémoglobine de  $\geq 5$  g par décilitre ou diminution de l'hématocrite de  $\geq 15$  %) ne différait pas significativement entre les groupes. L'incidence des hémorragies majeures ISTH (hémorragie fatale, hémorragie dans un site critique, diminution du taux d'hémoglobine de  $\geq 2$  g par décilitre, ou transfusion d'au moins 2 unités de concentré de globules rouges ou de sang total) était significativement plus élevée avec le rivaroxaban et l'aspirine qu'avec l'aspirine seule. Près d'un patient sur cinq dans le groupe placebo a présenté le principal résultat composite d'ischémie aiguë d'un membre, d'amputation majeure pour cause vasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire

cérébral ischémique ou de décès pour cause cardiovasculaire à 3 ans. L'ajout du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour à l'aspirine a réduit ce risque d'environ 15 %.

Nos résultats prolongent et complètent les observations de l'essai COMPASS. Ensemble, ces essais montrent l'efficacité du rivaroxaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour, ajouté à l'aspirine, dans la maladie artérielle périphérique, dès son initiation après l'intervention sur les membres inférieurs et jusqu'à la prévention à long terme.[105]

#### **4.4.2.2. Etudes Comparant rivaroxaban et AVK (warfarine) :**

- ❖ L'étude a émis l'hypothèse que l'utilisation des DOAC augmentait au fil du temps, que la durée de séjour était plus courte et que les patients qui recevaient des DOACs après un PMI auraient taux d'hémorragie et d'occlusion du greffon similaires ou inférieurs par rapport aux ceux recevant des AVK. Les patients subissant un PMI électif ont été identifiés dans le cadre de la Vascular Quality Initiative entre janvier 2003 et avril 2019. Un total de 37 633 PMI a été réalisé pendant la période d'étude. Une majorité des PMI n'a pas reçu d'anticoagulation postopératoire. Parmi les 8486 patients qui ont été anticoagulés, 81,5 % ont reçu un AVK et 18,5 % un DOAC. L'incidence globale des saignements postopératoires chez les patients recevant une anticoagulation dans l'un ou l'autre groupe était de 1,93 %, avec 1,64 % dans le groupe AVK contre 0,29 % dans le groupe DOAC. La durée du séjour était plus courte dans le groupe DOAC par rapport au groupe AVK. L'utilisation des DOAC a augmenté depuis leur introduction en 2013, tandis que l'utilisation des AVK a diminué au cours de la même période. Le groupe DOAC ont également une durée de séjour plus courte. Il n'y a pas de différence dans les complications hémorragiques ni les taux de thrombose du greffon chez les patients qui reçoivent des DOAC par rapport aux AVK après un PMI. Ces données suggèrent que les DOACs sont une alternative sûre et comparable aux AVKs dans le post-traitement.[106]
- ❖ Cette étude a cherché à comparer les résultats de différents régimes d'anticoagulation postopératoire chez des patients subissant un PMI. Elle a évalué tous les patients adultes subissant un PMI de 2012 à 2019 dans la base de données du Vascular Study Group of New England et nous les avons stratifiés selon que l'anticoagulation orale postopératoire était ou non initiée avec un DOAC (Postop-DOAC) ou un antagoniste

de la vitamine K (Postopwarfarin) ou si aucune nouvelle anticoagulation orale (Postop-NA) n'a été prescrite à la sortie. Le critère d'évaluation principal était la perméabilité du greffon à un an ; les critères d'évaluation secondaires étaient la mortalité, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, l'absence de réinterventions, les événements indésirables majeurs du membre, les complications de la plaie et la réadmission à 30 jours. 5115 patients ont été inclus dans l'analyse finale : 3,2 % (165) dans le groupe Postop-DOAC, 25,6 % (1326) dans le groupe Postop-warfarin et 70,9% (3624) dans le groupe Postop-NA.

Patients initiés sous nouvelle anticoagulation orale après le PMI, qu'il s'agisse d'un DOAC ou de la warfarine, présentaient des taux similaires d'infarctus du myocarde postopératoire (1,8 % vs. 1,5 %), d'accident vasculaire cérébral (0,6 % vs 0,8 %), de réadmissions à 30 jours (16,5 % vs 20,6 %) et de réintervention sur le greffon (0,0 % vs 2,1 %) que ceux ne recevant pas d'anticoagulation (3,1 %, 0,4 %, 14,9 % et 2 %, respectivement).

L'initiation d'une anticoagulation orale pendant la période postopératoire après un PMI est généralement sûre, les DOACs montrant une amélioration de la perméabilité et une diminution de la mortalité lors du suivi prolongé. Cela peut refléter l'amélioration du profil de sécurité des DOACs pour cette population à haut risque.[107]

- ❖ La 3ème étude est un examen rétrospectif de patients subissant des procédures artérielles périphériques traités en postopératoire avec une anticoagulation orale pour le maintien de la greffe ou de la perméabilité d'une intervention endovasculaire. Tous les patients inclus dans cette série ont été considérés comme présentant un risque modéré à élevé d'hémorragie selon les critères de l'ACCP (l'American College of Chest Physicians). Ils ont reçu du rivaroxaban ou de la warfarine comme anticoagulant oral. Cette étude rétrospective menée dans un seul établissement a analysé tous les patients séquentiels de décembre 2012 à août 2014 (21 mois). Il y avait 44 patients dans le groupe rivaroxaban et 50 patients dans le groupe warfarine. Les patients âgés de 65 ans ou plus et sous warfarine avaient une incidence globale plus élevée de saignement majeur ( $P = 1/4 .020$ ). Les patients âgés de >65 ans, subissant

une opération ouverte, présentaient un risque significatif de réintervention (P ¼ ,047) lorsqu'ils recevaient du rivaroxaban. L'expérience en situation réelle de l'utilisation du rivaroxaban et de la warfarine chez les patients après des interventions artérielles périphériques suggère un profil de sécurité et d'efficacité comparable.

L'analyse d'un sous-groupe de patients nécessitant une opération ouverte a montré une diminution du risque d'hémorragie lorsque le rivaroxaban était utilisé (chez les personnes âgées de moins de 65 ans) mais une augmentation du risque d'interventions secondaires. Dans le sous-ensemble des patients qui âgés de plus de 65 ans, nous avons observé un risque similaire d'hémorragie, quel que soit l'agent utilisé. Ces observations devraient suggérer que la warfarine pourrait être un meilleur anticoagulant chez les patients âgés qui nécessitent une reconstruction artérielle ouverte, malgré les inconvénients associés à ce régime.[108]

#### ***4.4.2.3. Impact des AOD en postopératoire après des procédures de pontage artériel périphérique ouvert :***

Cette étude a été entreprise pour évaluer les résultats des patients après un pontage périphérique ouvert en fonction de traitement anticoagulant. Le traitement postopératoire et les résultats des patients ayant subi un pontage périphérique entre janvier 2012 et décembre 2017 provenant d'un registre d'amélioration de la qualité multicentrique à l'échelle de l'État ont été examinés.

Parmi les 9682 patients, 7685 n'ont reçu aucune anticoagulation, tandis que 1379 ont reçu un antagoniste de la vitamine K (AVK) et 618 ont reçu un DOAC en postopératoire. Les patients recevant une anticoagulation par rapport à ceux qui n'en reçoivent pas avaient un indice de masse corporelle plus élevé et étaient plus susceptibles de souffrir d'anémie préopératoire, d'insuffisance cardiaque congestive et de fibrillation auriculaire. Par rapport aux patients recevant des AVK, les patients recevant des DOAC étaient moins susceptibles d'avoir une maladie rénale chronique et plus susceptibles d'avoir une fibrillation auriculaire. La durée de séjour la plus courte a été observée chez patients ne recevant aucune anticoagulation, suivis par les DOAC et les AVK

Par rapport aux patients recevant des AVK en postopératoire, il n'y avait pas de différence dans la réadmission pour des complications liées à l'anticoagulation, de thrombectomie ou de

thrombolyse par pontage, d'amputation majeure ou de perméabilité du greffon à 1 an chez les patients recevant des DOAC. Dans une régression logistique multivariée, les patients recevant un DOAC ou aucune anticoagulation étaient moins susceptibles de nécessiter une transfusion dans les 30 jours que les patients sous AVK.

Parmi les patients subissant un pontage chirurgical des membres inférieurs, ceux qui recevaient un DOAC en postopératoire avaient une durée de séjour plus courte et étaient moins susceptibles de recevoir une transfusion dans les 30 jours sans compromettre la perméabilité du greffon et la réadmission pour des complications liées à l'anticoagulation, à la thrombectomie ou à la thrombolyse, ni le taux d'amputation par rapport à ceux qui reçoivent un AVK. Une majorité de chirurgiens au sein de la collaboration sur la qualité ont adopté l'utilisation des DOAC après un pontage périphérique.[109]

#### ***4.4.2.4. L'utilisation du Rivaroxaban après une angioplastie pour une ischémie critique des membres. (RIVAL-PAD) :***

L'objectif de cette étude était de déterminer la sécurité et l'efficacité d'un régime de 90 jours de rivaroxaban vs clopidogrel en plus de l'aspirine à long terme après une angioplastie des extrémités inférieures. Dans cette étude monocentrique, ouverte, de phase 2, randomisée (RIVAL-PAD), les patients éligibles présentant une artériopathie périphérique symptomatique des membres inférieurs, confirmée par imagerie, ont été répartis de manière aléatoire en postopératoire à recevoir un régime de 90 jours de rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour vs clopidogrel 75 mg par jour, en plus de l'aspirine 81 mg à long terme dans les deux groupes de traitement.

Le critère d'évaluation principal était un résultat composite de la perméabilité primaire spécifique à la lésion et de l'absence de revascularisation de la lésion cible ou d'amputation majeure.

Hémorragie majeure selon les critères de l'International Society sur la thrombose et l'hémostase était le critère d'évaluation de la sécurité.

Entre février 2015 et juin 2016, il y a eu 20 patients (44 lésions cibles) affectés de manière aléatoire soit au rivaroxaban plus aspirine (10 patients, 19 lésions cibles, 80% d'ischémie critique des membres) ou au clopidogrel plus aspirine (10 patients, 25 lésions, 50 % d'ischémie critique des membres) au moment de la procédure d'angioplastie infra-inguinale. Il

n'y a pas eu de différences significatives au départ en ce qui concerne les index bras cheville(IBC) (0,67 vs 0,61), la longueur des lésions (8,7 cm vs 9,5 cm), les scores de Bollinger (61,2 vs 77,7), le score Runoff (9,0 vs 8,6), occlusions totales chroniques (21,1 % vs 28,0 %) et stents de sauvetage (60 % vs 70 %) dans les groupes rivaroxaban plus aspirine vs clopidogrel plus aspirine. Il y avait des différences significatives dans les IBCs post-intervention (0,86 vs 0,65 [P ¼ .02] à 6 mois, 0,91 vs 0,72 [P ¼ .04] à 12 mois) et de la vitesse systolique moyenne de la lésion cible (152,7 cm/s vs 240,9 cm/s [P ¼ .04] à 6 mois) et une vitesse systolique de pointe sans signe distinctif et une tendance non significative dans le critère d'évaluation primaire (perméabilité primaire, absence de revascularisation de la lésion cible et d'amputation ; 84,2 % contre 63,6 % [P ¼ ,14] à 6 mois et 73,7 % contre 59,1 % [P¼ ,32] à 12 mois) en faveur des patients randomisés dans le groupe rivaroxaban plus aspirine. Aucun événement hémorragique majeur ou mineur n'a été observé.

Conclusions : Un régime post-intervention de rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour pendant 90 jours en combinaison avec l'aspirine à long terme semble être sûr et a le potentiel d'être une alternative à la double thérapie antiplaquettaire standard chez les patients subissant des interventions aux extrémités inférieures pour une artériopathie périphérique symptomatique.[110]

#### **4.5. Apport des AOD dans la thromboembolie veineuse :**

##### **4.5.1. Traitement et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire :[14]**

###### **4.5.1.1. Dabigatran :**

Le dabigatran pour le traitement de la thrombose veineuse (TEV) a été étudié dans les essais RE-COVER et RE-COVER II. RE-COVER a randomisé plus de 2500 patients présentant une TEV aiguë (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale ou les deux) qui ont été initialement traités par voie parentérale pendant 5 à 10 jours puis par le dabigatran 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine ajustée pour obtenir un INR de 2,0-3,0. (Les patients avec CG-CrCl <30 mL/min ont été exclus). RE-COVER II a également randomisé plus de 2500 patients souffrant de TEV à la même dose de dabigatran par rapport à la warfarine. Le principal résultat dans les deux essais, à savoir la récurrence des récurrences de TEV symptomatique et décès liés à celle-ci sur 6 mois, n'est pas différent entre le dabigatran

et la warfarine. les hémorragies cliniquement importants étaient plus faibles dans le groupe dabigatran.

L'essai RE-MEDY a examiné la prévention secondaire de la TEV (après plus de 3 mois de traitement par un anticoagulant) avec le dabigatran par rapport à la warfarine, et l'essai RE-SONATE a comparé le dabigatran au placebo pour la prévention secondaire. Dans l'essai RE-MEDY, qui a randomisé 2856 patients, le dabigatran s'est révélé non inférieur à la warfarine pour la prévention des TEV récurrentes, avec un taux similaire d'hémorragie majeure et un taux plus faible d'hémorragies majeures ou d'hémorragies non majeures cliniquement pertinentes.

Dans l'essai RE-SONATE, qui a randomisé 1 343 patients, les saignements majeurs étaient rares dans le groupe dabigatran, avec seulement deux cas contre zéro dans le groupe placebo.

Dans les essais de traitement et de prévention secondaire de la TEV comparant le dabigatran à la warfarine, les patients sous dabigatran présentaient des taux significativement plus élevés d'infarctus du myocarde, 0,9 % des patients sous dabigatran contre 0,2 % des patients sous warfarine.

#### **4.5.1.2. Rivaroxaban :**

Dans l'étude EINSTEIN-DVT, 3 449 patients souffrant d'une TVP proximale aiguë et symptomatique ont été randomisés soit au rivaroxaban, soit à la warfarine à dose ajustée et suivis pendant une période allant jusqu'à 12 mois.

Le rivaroxaban s'est avéré non inférieur à la warfarine dans la prévention de la TVP symptomatique récurrente, avec des hémorragies majeures et non majeures cliniquement pertinentes similaires. Dans l'étude EINSTEIN-PE, 4 832 patients présentant une EP aiguë et symptomatique ont été randomisés pour recevoir le même schéma thérapeutique que dans l'étude EINSTEIN-DVT et les résultats ont été similaires : non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'EP récurrente, sans différence dans les hémorragies. Si l'on compare l'hémorragie majeure seule, le rivaroxaban semble plus sûr, avec un taux d'hémorragie majeure environ deux fois moins élevé que celui de la warfarine. Une étude de prévention secondaire a montré que le rivaroxaban était supérieur au placebo dans la prévention des récurrences. Une étude de phase 3, sponsorisée par Bayer Pharmaceuticals visant à comparer trois options thérapeutiques (rivaroxaban 20 [dose complète] ou 10 mg [dose prophylactique]

une fois par jour ou 100 mg d'aspirine [ASA] une fois par jour) chez des patients souffrant de TEV qui terminaient leur traitement initial (6 à 12 mois) et seraient traités en plus pendant un an au maximum. Parmi ces patients, le risque d'un événement récurrent était significativement plus faible avec le rivaroxaban, soit à la dose de traitement (20 mg) soit à la dose prophylactique (10 mg), qu'avec l'aspirine, sans qu'il y ait une augmentation significative des taux d'hémorragie.[111]

#### **4.5.1.3. Apixaban :**

L'étude AMPLIFY a comparé l'apixaban à la warfarine dans le traitement de la TVP proximale aiguë et de l'EP. Plus de 5000 patients ont été randomisés pour l'apixaban à 10 mg deux fois par jour pendant 7 jours suivi de 5 mg deux fois par jour ou par l'énoxaparine sous-cutanée se superposant à la warfarine. Les deux groupes étaient similaires, avec un taux d'hémorragie majeure environ deux fois moins élevé chez les patients prenant de l'apixaban.

#### **4.5.1.4. Edoxaban :**

L'édoxaban pour le traitement de la TVP ou de l'EP proximale symptomatique a été étudié dans l'essai HOKUSAI-VTE, qui a randomisé les patients entre l'edoxaban à dose élevée ou faible contre la warfarine après 5 à 10 jours de traitement parentéral. Les taux de récurrence étaient similaires pour l'edoxaban et la warfarine, avec des taux statistiquement plus faibles de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents dans le groupe edoxaban. Cette étude a également porté sur plus de 900 patients présentant un dysfonctionnement du ventricule droit; les patients sous edoxaban avaient environ la moitié du taux de TEV récurrente que les patients sous warfarine.

*Selon plusieurs études L'utilisation d'un DOAC dans le traitement de la TVP aiguë des membres inférieurs a donné de meilleurs résultats globaux et moins d'échecs thérapeutiques à 3 mois, par rapport au traitement traditionnel par AVK oral. (article Direct Oral Anticoagulants Improve)*

*Tous les DOAC présentent une efficacité comparable pour la prévention de la TEV récurrente.*

**Tableau 4. Méthodologie et résultats des études comparant les AOD aux AVK dans le traitement de la MTEV**

Etude	MTEV	Traitement	Durée	Saignements	Récidive MTEV
<b>EINSTEIN-DVT 2010</b>	TVP symptomatique sans EP symptomatique	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 2 x 40 mg SC/j min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs: pas de différence Mortalité similaire	Non-Infériorité
<b>EINSTEIN-PE 2012</b>	EP symptomatique avec ou sans TVP	Rivaroxaban 2 x 15 mg/j (3 semaines), puis 1 x 20 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC min 5 jours et relais AVK	3, 6 ou 12 mois durée définie avant randomisation	Taux de saignements similaire Moins de saignements majeurs Mortalité similaire	Non-Infériorité
<b>AMPLIFY</b>	TVP/EP	Apixaban 10 mg 2 x/j pendant 7 jours, puis 5 mg/j vs énoxaparine 1 mg/kg/12 h SC mortalité similaire et relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous apixaban Mortalité similaire	Non-Infériorité
<b>RE-COVER I-II</b>	TVP	HBPM ou HNF 5 à 10 jours et relais dabigatran 2 x 150 mg/j vs relais warfarine	6 mois	Moins de saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatifs sous dabigatran Taux de saignements majeurs similaire	Non-Infériorité
<b>HOKUSAI-VTE</b>	TVP/EP	HBPM 1 mg/kg/12 h ou 1,5 mg/kg/24 h ou HNF bolus + perfusion 5 à 12 jours, relais édoxaban 60 mg/j (dose réduite si risque hémorragique accru) vs relais warfarine	Max 12 mois	Moins de saignements majeurs ou mineurs cliniquement significatifs	Non-Infériorité

AOD: anticoagulants oraux directs; AVK: antivitamines K; TVP: thrombose veineuse profonde; EP: embolie pulmonaire; HBPM: héparine de bas poids moléculaire; HNF: héparine non fractionnée; MTEV: maladie thromboembolique veineuse.

[112]

#### 4.5.2. Comparaison de l'efficacité des différents AODs entre eux et par rapport aux AVK dans le traitement de la TVP et la prévention du syndrome post-thrombotique :

Il existe peu d'études comparant l'efficacité et la sécurité de différents DOAC dans le traitement de la TEV. L'objectif de cette étude était de comparer les effets antithrombotiques et hémorragique de différents DOACs et de la warfarine chez des patients présentant une thrombose veineuse profonde (TVP). En outre, les effets préventifs de ces anticoagulants sur le syndrome post-thrombotique (SPT) sont également étudiés.

Des patients consécutifs souffrant de TVP aiguë et traités avec des anticoagulants ont été recrutés. L'incidence cumulative de la récidive de la TEV et des événements hémorragiques a été évaluée.

Pendant la période de 3 ans, 264 patients ont été traités par anticoagulation seule. Parmi eux, 69 patients (26%) ont reçu de l'apixaban, 64 (24 %) ont reçu de l'edoxaban, 67 (25 %) du rivaroxaban et 64 (25 %) de la warfarine. L'incidence plus élevée de la TEV récurrente a été constatée dans le groupe warfarine, mais elle n'était pas statistiquement significative. De

même, les événements hémorragiques étaient plus fréquents dans les groupes warfarine et rivaroxaban, tandis que moins de complications hémorragiques ont été notées dans le groupe apixaban ; en revanche, l'apixaban a montré une résolution plus précoce du thrombus et la résolution cumulative du thrombus était la plus élevée dans le groupe apixaban, suivi du groupe rivaroxaban. Le développement du STP était plus élevé dans les groupes rivaroxaban et warfarine.

Bien que les DOAC ne semblent pas différer en ce qui concerne les événements TEV récurrents, les complications hémorragiques et le développement du SPT, l'apixaban a montré la résolution la plus précoce du thrombus parmi les anticoagulants étudiés. Ces résultats suggèrent que l'apixaban semble être plus sûr et plus efficace que certains de ses concurrents dans la prise en charge de la TVP aiguë.[113]

#### **4.5.3. L'apport des AODs dans les Thromboses veineuses de siège inhabituel (TVSI) :[114]**

Peu de données sont disponibles concernant, les principales reposant sur des études rétrospectives et des séries de cas. Une étude prospective de la Mayo Thrombophilia Clinic Direct Oral Anticoagulants Registry, a comparé le taux de récurrences, d'hémorragies majeures et cliniquement pertinentes, ainsi que la mortalité dans trois groupes [36 patients atteints d'une TVSI et traités par AOD (rivaroxaban, apixaban), 23 patients atteints d'une TVSI et traités par énoxaparine, et 352 patients atteints de MVTE de siège habituel et traités par AOD (rivaroxaban, apixaban)].

Les TVSI incluait des thromboses veineuses portales, spléniques, mésentériques, rénales, hépatiques, ovariennes, testiculaires et cérébrales. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre ces groupes concernant les taux de récurrences et d'hémorragies majeures et cliniquement pertinentes. La mortalité était plus élevée dans le groupe TVSI sous AOD par rapport au groupe MVTE de siège habituel sous AOD, mais n'était pas différente de celle du groupe TVSI sous énoxaparine.

Cette différence s'explique par un taux de cancer plus important dans les groupes TVSI. Malgré le peu de données dû à une prévalence faible de ce type de thromboses, l'utilisation des AODs semble donc envisageable. Il convient de rappeler que chez ces patients la

prévalence d'insuffisance rénale ou hépatique est élevée, et qu'une surveillance rapprochée est essentielle.

#### **4.5.3.1. *Thromboses splanchniques :***

Ils sont souvent exposés à la fois au risque de thrombose et au risque hémorragique, en particulier digestif par rupture de varices oesophagiennes. Il existe encore peu d'informations sur le traitement par AOD dans ce cas ; Néanmoins, il semble que l'anticoagulation curative d'une thrombose porte diminuerait paradoxalement le risque de saignement par rupture de varice (probablement par diminution de la pression portale).

Les séries rétrospectives disponibles sur l'utilisation d'AOD dans les thromboses splanchniques sont encourageantes, en effet seul un essai prospectif a comparé le rivaroxaban à la warfarine chez 80 malades atteints de thromboses portales, et n'a pas retrouvé de différence en termes de récurrences ou d'événements hémorragiques. Par contre, l'utilisation d'une posologie inhabituelle de rivaroxaban, à 10 mg deux fois par jour, rend ces résultats difficiles à généraliser.

#### **4.5.3.2. *Thrombophlébite cérébrale :***

Actuellement, les AOD ne sont pas indiqués en cas de thrombophlébite cérébrale, surtout à la phase aiguë. Les séries rétrospectives disponibles sont rassurantes mais il s'agit d'études observationnelles à haut risque de biais. Le 1er essai prospectif évaluant les AOD dans cette indication est l'étude pilote RE SPECT qui, sur un faible effectif (120 patients), a comparé le dabigatran à la warfarine dans cette indication, a conclu que le dabigatran à la dose de 150mg deux fois par jour était équivalent à la warfarine en termes d'efficacité et de tolérance.

#### **4.5.3.3. *Thrombose rénale :***

Les données sur l'utilisation des AOD en cas de thrombose de veine rénale sont très peu nombreuses ; ce qui signifie qu'une surveillance accrue est indispensable pour ces patients, compte tenu de l'association fréquente à un cancer et/ou à une insuffisance rénale.

#### **4.5.3.4. *Thrombose gonadique :***

Ce sont des thromboses rares (comprenant les thromboses de veines ovarienne ou testiculaire). Là encore, l'association à un cancer est très fréquente. L'utilisation des AODs n'est évoquée que dans quelques cas rapportés.

#### **4.5.3.5. Thromboses veineuse profonde des membres supérieurs (hors thrombose sur cathéter et cancer) :**

Aucun essai randomisé n'a étudié spécifiquement les thromboses veineuses profondes de membres supérieurs ; actuellement les recommandations préconisent une prise en charge thérapeutique identique à celle de la MVTE de siège habituel concernant l'utilisation des AOD.

#### **4.5.4. Rôle des AODs dans la prophylaxie de la thromboembolie veineuse après des interventions de chirurgie vasculaire :**

La thrombo-embolie veineuse (TEV) péri-opératoire est généralement considérée comme évitable. Alors que la littérature sur la chirurgie non vasculaire est riche en données sur l'impact de la prophylaxie sur les résultats de la TEV, les données sur la chirurgie vasculaire sont relativement rares sur ce sujet. Cette étude a cherché à évaluer les preuves de la prophylaxie de la TEV spécifiquement pour la population des patients de chirurgie vasculaire. Une recherche systématique a été menée dans les bases de données MEDLINE, Cochrane et Embase en décembre 2018. Ont été incluses les études rapportant des résultats primaires et secondaires pour les interventions courantes de chirurgie vasculaire (opération aortique ouverte, réparation endovasculaire d'anévrisme [EVAR], pontage artériel périphérique, amputation, opération de reflux veineux). Une méta-analyse a été réalisée en comparant les patients qui n'ont pas reçu de prophylaxie de la TEV et qui ont eu des complications de la TEV avec les patients qui ont développé une TEV malgré la prophylaxie. Sur 3757 articles identifiés de manière unique, 42 publications répondaient aux critères d'inclusion dans cette revue (1 pour la catégorie de toutes les opérations vasculaires, 5 pour les reconstructions aortiques ouvertes, 2 pour les EVAR, 1 pour la chirurgie aortique ouverte ou EVAR, 3 pour l'abdominale ou de pontage, 2 pour les pontages périphériques, 2 pour les amputations, 1 pour les traumatismes vasculaires, et 25 pour le traitement chirurgical de la maladie veineuse superficielle).

Dans l'ensemble, il y a une rareté de la littérature qui traite de l'efficacité de la prophylaxie de la TEV spécifiquement dans la population des patients de chirurgie vasculaire. La méta-analyse de la littérature ne démontre pas un bénéfice statistiquement significatif de la prophylaxie de la TEV chez les patients de chirurgie vasculaire évalués ; cependant, elle

suggère une faible incidence de la TEV chez les patients qui reçoivent une prophylaxie de la TEV. Les cliniciens doivent identifier les patients à haut risque de développer une TEV postopératoire car le rapport risque-bénéfice peut favoriser la prophylaxie de la TEV dans un groupe sélectionné de patients.

Les cliniciens doivent utiliser leur jugement et les modèles établis de prédiction du risque de TEV pour évaluer le risque de TEV chez les patients. Les chirurgiens vasculaires doivent envisager de signaler l'incidence de la TEV comme un résultat secondaire dans les publications.[64]

#### **4.5.5. Innocuité des AODs après une thrombolyse dirigée par cathéter chez les patients atteints de TEV :**

Le traitement de la TEV continue d'évoluer et les données suggèrent un avantage thérapeutique de la thrombolyse pharmacomécanique combinée à l'anticoagulation par rapport à l'anticoagulation(AC) seul dans le traitement de certains patients atteints de TEV.

Cependant, le manque relatif de connaissances concernant les NOACs parmi les médecins et l'absence d'agents réversibles approuvés limitent leur utilisation à grande échelle.

Cette étude concerne la sécurité des NOACs, en particulier les inhibiteurs de Xa, immédiatement après une thérapie de thrombolyse avec tPA chez les patients atteints de TEV. Cette étude comprenait des patients ayant subi une thrombolyse dirigée par cathéter (CDT) avec tPA pour TEV, avec initiation précoce ultérieure d'un NOAC, de janvier 2015 à septembre 2017. Tous les patients ont eu un suivi minimum de 3 mois. Les points finaux étaient les complications hémorragiques définies par les critères de l'utilisation globale de la streptokinase et de l'activateur tissulaire du plasminogène pour les artères coronaires occluses (GUSTO) et la récurrence de TEV.

Au total, 42 patients (52 % de femmes ; âge moyen : 55 ans) ont subi une CDT et du tPA, tandis que l'AC était maintenue avec de l'héparine non fractionnée en intraveineuse. La fin de la CDT a été suivie de l'initiation d'un NOAC. 80 % des patients ont été traités par CDT pour une embolie pulmonaire submassive (dose moyenne de tPA, 24 mg) et le reste pour une thrombose veineuse profonde étendue (dose moyenne de tPA, 12 mg). la transition vers un inhibiteur direct du Xa par voie orale était réalisée le premier jour après l'intervention (74 % à l'apixaban contre 26 % au rivaroxaban). Aucune complication hémorragique n'a été

enregistrée chez aucun des patients, indépendamment de la dose de tPA, du type de TEV traité ou de l'agent thérapeutique oral utilisé. Aucune récurrence de TEV n'a été observée lors du suivi à 3 mois.

Les NOACs, en particulier les inhibiteurs directs du Xa, semblent être une option thérapeutique sûre pour les patients souffrant de TEV et subissent un TCD avec du tPA. Dans cette étude, aucune complication hémorragique ou TEV récurrente n'ont été observées. Cette étude est limitée par sa nature rétrospective et la taille réduite de son échantillon.[115]

#### **4.5.6. Résultats de la pose d'un stent veineux par voie endovasculaire chez des patients recevant des AODs :**

La revascularisation endoveineuse est le nouveau "gold standard" dans la prise en charge des cas aigus thrombotiques, post-thrombotiques et non thrombotiques de l'obstruction ilio-cave et ilio-fémorale. Cependant, des progrès similaires dans notre compréhension de l'anticoagulation post-procédurale idéale font défaut.

Il s'agit d'une analyse rétrospective de 100 patients consécutifs qui ont subi une pose d'endoprothèse sur les veines ilio-cave et ilio-fémorale entre le 1er janvier 2014 et le 30 avril 2018. Les patients traités avec du rivaroxaban, de l'apixaban ou du dabigatran avec ou sans traitement antiplaquettaire ont été identifiés. 71 patients ont été traités par DOAC. Parmi les 71 traités par DOAC, 16 (23 %) ont été perdus de vue, ce qui en laisse 55 (77 %) pour l'analyse. Les indications du traitement comprenaient une thrombose aiguë (39 patients), une obstruction de la veine iliaque non thrombotique (11 patients), et une obstruction chronique post-thrombotique (21 patients). Le suivi moyen était de 14 mois.

Seuls 7 des 55 patients ont nécessité une intervention secondaire. L'intervention secondaire a été nécessaire dans les 3 premiers mois chez deux patients, dans les 6 à 9 mois chez deux patients, et après 12 mois de la procédure d'incident chez deux patients. Un patient a développé une thrombose de la veine iliaque controlatérale nécessitant une intervention supplémentaire. Tous les patients, sauf un, ayant nécessité une intervention secondaire ont été traités par apixaban après l'intervention; le dernier patient a été traité par rivaroxaban.

Conclusions : Seager et al ont noté un taux de perméabilité primaire allant de 32% à 98% dans leur revue systématique de la pose de stents endoveineux à partir de 14 études. Le régime antithrombotique post-procédure de ces études consistait en un traitement de courte

durée (<5 jours) par l'héparine de faible poids moléculaire de courte durée (<5 jours) suivie d'un traitement par warfarine, avec ou sans agent antiplaquettaire. Notre analyse rétrospective a démontré des taux de perméabilité primaire acceptables avec le traitement DOAC par rapport à ceux traités par des antagonistes de la vitamine K.[116]

#### **4.5.7. TEV chez les patients atteints de cancer : Les DOAC sont-ils toujours le meilleur choix ?[117]**

La TEV, notamment la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est une complication courante du cancer, et sa prévention et son traitement constituent un défi en raison des interactions médicamenteuses et des diverses comorbidités coexistantes. L'incidence de la TEV chez les patients atteints de cancer actif est de 5,8 pour 100 personnes-années. La TEV est une cause importante de décès chez les patients atteints de cancer car elle arrive en deuxième position après la progression de la tumeur.

##### **4.5.7.1. Prévention primaire de la TEV chez les patients atteints de cancer :**

Prévention primaire de la TEV chez les patients atteints de cancer peut réduire l'incidence de la TEV, mais elle peut également augmenter le risque de saignement. D'après les recherches existantes, les médicaments anticoagulants les plus couramment utilisés sont l'HBPM et la warfarine.

L'étude PROTECHT portant sur 1150 patients, a montré que la nadroparine réduit l'incidence des événements TEV sans augmenter significativement les saignements.

L'étude SAVE ONCO, portant sur 3 212 patients, a montré des résultats similaires en utilisant la semuloparine, une HBPM ultra légère.

Cependant, les directives actuelles ne recommandent pas la thromboprophylaxie de routine chez les patients recevant une chimiothérapie. Une revue systématique publiée dans la Cochrane Library a indiqué des résultats positifs pour la thromboprophylaxie, mais la thromboprophylaxie de routine n'est pas indiquée chez les patients cancéreux ambulatoires, et l'évaluation des risques et des bénéfices est nécessaire avant sa prescription chez les patients à haut risque.

Ces dernières années, les DOAC ont joué un rôle de plus en plus important dans la pratique clinique. Les DOACs sont efficaces et bien tolérés dans le traitement de la TEV chez les patients non cancéreux. Des ECR comparant les DOAC à un placebo ont été réalisés pour la

prophylaxie primaire chez les patients atteints de cancer, avec des résultats inconstants pour l'incidence des événements TEV et des complications hémorragiques.

L'essai CASSINI (Khorana et al. 2020) est une étude clinique randomisée qui compare l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban avec le placebo dans la prévention de la TEV chez les patients ambulatoires à haut risque atteints d'un cancer et recevant un traitement anticancéreux systémique, tel que déterminé par le score de risque validé de Khorana. Cette étude confirme le bénéfice du rivaroxaban dans la thromboprophylaxie, mais seulement après avoir déterminé le risque/bénéfice de l'anticoagulation chez les patients à haut risque atteints de cancer.

De même, l'apixaban a été testé dans ce contexte dans l'essai AVERT. Le traitement par apixaban a entraîné un taux de TEV significativement plus faible que le placebo chez les patients ambulatoires à risque intermédiaire à élevé atteints de cancer qui commençaient une chimiothérapie. Le taux d'épisodes de MB était plus élevé avec l'apixaban qu'avec le placebo.

Les patients ambulatoires à haut risque atteints de cancer peuvent se voir proposer une thromboprophylaxie par l'apixaban, le rivaroxaban ou une HBPM, à condition qu'il n'y ait pas de facteurs de risque importants d'hémorragie et qu'il n'y ait pas d'interactions médicamenteuses. La considération d'un tel traitement doit être accompagnée d'une discussion avec le patient sur les avantages et les inconvénients relatifs. A l'heure actuelle, aucun anticoagulant n'est approuvé pour la thromboprophylaxie primaire systématique chez les patients ambulatoires atteints de cancer.

#### **4.5.7.2. *Traitement de la TEV chez les patients atteints de cancer :***

Dans la population générale, l'efficacité et la sécurité des DOAC dans le traitement à long terme de la TEV ont été démontrées dans six grands essais randomisés (RECOVER I-II; EINSTEIN-TVP, EINSTEIN-TEP ; AMPLIPHY ; HOKUSAI TEV).

Des analyses, post méta-analyses ont suggéré l'efficacité et la sécurité des DOAC chez les patients atteints de cancer, mais ces patients étaient sous-représentés, pas bien identifiés pour le type de diagnostic et de traitement oncologique, et enfin la définition de "cancer actif" variait beaucoup d'une étude à l'autre.

Des essais randomisés récents ont étudié l'efficacité des DOAC chez les patients cancéreux souffrant d'une TEV. Ces essais présentent certaines limites : l'un d'entre eux était un essai pilote, tandis qu'un autre essai de petite envergure a été interrompu prématurément.

De plus, les deux grandes études étaient des essais de non-infériorité et n'avaient pas la puissance pour évaluer la sécurité des DOAC dans ce contexte.

En outre, une sous-analyse de l'étude sur le cancer HOKUSAI-VTE a évalué l'occurrence du résultat composite, de la TEV récurrente ou de la MB dans des sous-groupes en fonction des diagnostics de cancer retenus, y compris ceux des cancers gastro-intestinal, pulmonaire, urogénital, du sein, hématologique et gynécologique. Dans le groupe du cancer gastro-intestinal, le rapport bénéfice-risque doit être évalué avec soin car l'edoxaban était associé à une augmentation absolue de 9,2 % de la MB par rapport à la daltéparine. Le risque absolu de TEV récurrente était numériquement inférieur de 3,9 % avec l'edoxaban.

L'edoxaban oral est une alternative intéressante à la daltéparine sous-cutanée pour le traitement de la majorité des patients souffrant d'une TEV associée au cancer, y compris les patients souffrant d'un cancer urogénital, cancer urogénital, pulmonaire, mammaire, hématologique et gynécologique.

Sur la base des données actuellement disponibles, les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology recommandent que les patients souffrant d'une TEV et d'un cancer, en particulier ceux atteints d'un cancer gastro-intestinal, devraient être encouragés à poursuivre le traitement par HBPM pendant 3 à 6 mois. Cela s'applique également aux patients chez qui le traitement oral est irréalisable en raison de problèmes d'ingestion ou d'absorption, et à ceux qui souffrent d'une grave maladie rénale. Dans tous les autres cas, le choix entre l'HBPM et l'edoxaban ou le rivaroxaban (la publication de l'essai CARAVAGGIO sur l'apixaban dans ce contexte est postérieure aux lignes directrices) est laissé à la discrétion du médecin et à la préférence du patient.

En raison du risque élevé de récurrence, les patients atteints de cancer devraient recevoir une anticoagulation indéfinie après un premier épisode de TEV. La fonction rénale et les interactions médicamenteuses doivent être vérifiées avant l'utilisation d'un DOAC.

## 4.6. Apport des AODs dans la pathologie des gros vaisseaux :

### 4.6.1. AOD comme alternative à la chirurgie pour le traitement d'un thrombus flottant dans l'aorte ascendante :[118]

Un thrombus flottant dans l'aorte ascendante a été découvert de manière fortuite chez un patient présentant un anévrisme de l'aorte thoracique descendante et des antécédents d'alcoolisme.

Le patient a développé une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire. Cependant, il a refusé de subir une excision chirurgicale du thrombus dans l'aorte ascendante. Par conséquent, un traitement au rivaroxaban a été administré pendant 3 mois, ce qui a permis de dissoudre complètement le thrombus. Le traitement anticoagulant peut être une alternative lorsque la chirurgie ne peut être pratiquée. Cet homme avait 72 ans, des antécédents d'alcoolisme et tabagisme.

Malgré un risque d'embolie, il a refusé de subir un traitement chirurgical du thrombus de l'aorte ascendante. En conséquence, il s'est vu prescrire du rivaroxaban, 15 mg deux fois par jour pendant 3 mois, puis 15 mg une fois par jour. L'héparine et les autres anticoagulants oraux n'ont pas été administrés.

Lors du suivi d'un mois après le début du traitement par le rivaroxaban, la tomodensitométrie n'a révélé aucune embolie dans l'artère pulmonaire, ainsi qu'une réduction de la taille des thrombus dans l'aorte ascendante et l'anévrisme de l'aorte thoracique descendante.

Lors du suivi à 3 mois, le scanner a révélé une surface intimale aortique irrégulière, et le thrombus flottant dans l'aorte ascendante n'a plus été détecté (Fig 2). Aucun événement embolique n'a été observé pendant que le patient recevait un traitement anticoagulant. L'anévrisme de l'aorte thoracique descendante a légèrement augmenté, passant de 5,82 x 5,09 cm à 6,23 x 5,6 cm.

Après le traitement, le patient a accepté de subir une réparation endovasculaire de l'anévrisme.

L'endoprothèse vasculaire thoracique a été réalisée avec succès 5 mois après le début du traitement par le rivaroxaban. Par la suite, le scanner a révélé l'irrégularité de la surface de l'aorte ascendante, malgré la poursuite du traitement anticoagulant.

L'excision chirurgicale d'un thrombus de l'aorte ascendante est le traitement de choix en raison du risque d'embolie. L'exclusion du thrombus à l'aide d'une endoprothèse est considérée comme une alternative à la chirurgie tandis que les médicaments, y compris les anticoagulants et les thrombolytiques, sont envisagés pour les patients à haut risque.

Plusieurs auteurs ont rapporté des résultats positifs en utilisant anticoagulants, comme la warfarine, pour le traitement des thrombus aortiques.

Il a été rapporté que la quantité de thrombus intra-anévrismaux était corrélée négativement avec la contrainte de la paroi aortique, ce qui suggère qu'une diminution de la quantité de thrombus intra-anévrismaux de l'aorte thoracique descendante peut augmenter le risque de rupture. Ce patient a accepté d'effectuer une réparation aortique endovasculaire, qui a été couronnée de succès. Les patients avec des thrombus flottants dans l'aorte ascendante sont à risque d'événements emboliques catastrophiques. Bien que l'excision chirurgicale soit généralement recommandée, les anticoagulants peuvent être un traitement alternatif lorsque la chirurgie ne peut être réalisée.



*Figure 15: Thrombus flottant fixé à la paroi aortique ascendante.*



*Figure 16: Le thrombus de l'aorte ascendante est complètement dissous, et une surface intimale aortique irrégulière est montrée*

#### **4.6.2. Le rôle de rivaroxaban pour supprimer la progression de l'anévrisme de l'aorte abdominale :**

Le rivaroxaban est destiné au traitement des thromboembolies veineuses. Récemment, de plus en plus de preuves ont rapporté les effets bénéfiques du rivaroxaban sur le traitement des troubles cardiovasculaires tels que les artères coronaires et périphériques. Cependant, son influence potentielle sur l'anévrisme de l'aorte abdominale (AAA) reste incertaine.

Cette étude vise à déterminer si le traitement au rivaroxaban peut atténuer la progression de l'AAA expérimental et les mécanismes qui y sont liés.

Dans l'aorte anévrismale humaine, l'expression de la protéine FXa était significativement régulée à la hausse. Des études plus poussées ont permis d'identifier une corrélation entre le niveau de FXa dans le plasma, la gravité de l'AAA (le diamètre maximal de l'aorte) et le pourcentage de thrombus intra-anévrysmaux. Chez les souris ApoE-/- infusées à l'Ang II (angiotensine II), l'administration d'une dose élevée de rivaroxabine a permis de réduire le taux de FXa. L'administration d'une dose élevée de rivaroxaban (15 mg/kg/j) pendant 14 jours a réduit de manière significative le diamètre aortique. L'immunohistochimie a révélé un remodelage aortique prononcé comprenant une augmentation du contenu en collagène et une dégradation accrue de l'élastine. Une analyse plus poussée a démontré que le rivaroxaban a exercé ses effets protecteurs en diminuant l'infiltration des leucocytes, les cytokines inflammatoires et l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) dans la paroi aortique. L'effet inhibiteur du rivaroxaban sur le développement des anévrysmes a également été observé dans le modèle d'AAA induit par le chlorure de calcium.

Le rivaroxaban a atténué la progression des anévrysmes de l'aorte abdominale (AAA) induits par l'angiotensine II et le chlorure de calcium, en inhibant le remodelage et l'inflammation de l'aorte. Le rivaroxaban pourrait être un agent thérapeutique prometteur pour atténuer le développement des AAA en contrecarrant l'inflammation de la paroi aortique induite par le FXa. [119]

#### **4.6.3. Les AODs dans les dissections des artères cervicales et cervico-cérébrales:[120]**

Les agents antiplaquettaires et les antagonistes de la vitamine K (AVK) sont généralement utilisés dans le traitement des dissections des artères cervicales (carotides ou vertébrales). Cependant, les données sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs (DOAC) dans ces cas sont très limitées. Ma recherche a trouvé 02 études sur ce sujet :

- ❖ Nous décrivons quatre cas de CAD et, pour la première fois dans la littérature, d'accidents cervico-cérébraux (CCAD) chez des patients jeunes (âge moyen de 42 ans) traités par rivaroxaban 20 mg par jour. Trois de ces quatre dissections avaient touché l'artère vertébrale (affection de pronostic défavorable et plus souvent compliquée d'hémorragies sous-arachnoïdiennes), et l'autre était une dissection carotidienne au niveau du passage extra-intracrânien.

Tous les patients ont présenté un bon résultat avec une recanalisation vasculaire sans récurrence d'AVC ni hémorragie, même chez les patients dont l'artère vertébrale intracrânienne était touchée. Les DOACs pourraient être une alternative chez les jeunes patients atteints de CAD et leur utilisation pourrait être envisagée dans les dissections des artères intracrâniennes. Cette expérience a montré de bons résultats pour rivaroxaban dans ce contexte, même dans le cas d'un risque hémorragique plus élevé (dissection d'une artère vertébrale intracrânienne). Cependant, ses limites incluent la nature rétrospective et le petit nombre de patients.

- ❖ Cette étude a identifié rétrospectivement les patients diagnostiqués comme souffrant de DAC dans un seul centre universitaire entre janvier 2010 et août 2013. Les patients ont été classés en fonction de leur traitement antithrombotique à la sortie de l'hôpital, à savoir un NOAC (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban), un anticoagulant traditionnel (AC : warfarine ou héparine de faible poids moléculaire à dose thérapeutique) ou un agent antiplaquettaire (AP : aspirine, clopidogrel ou aspirine/dypyridamole à libération prolongée). Sur les 149 patients inclus, 39 (26,2 %), 70 (47,0 %) et 40 (26,8 %) ont été traités par un NOAC, un AC et un AP, respectivement. Les autres résultats cliniques et radiographiques de base, y compris la présence d'un infarctus aigu et d'un hématome, ne différaient pas entre les trois groupes de traitement. Il y a eu 2 AVC récurrents dans le groupe NOAC et 1 dans chacun des groupes AC et AP ( $p = 0,822$ ). Les événements hémorragiques majeurs ont été plus nombreux dans le groupe AC (11,4 %) que dans les groupes NOAC (0,0 %) et AP (2,5 %). Trois patients traités par NOAC et aucun par AC ou AP ont présenté une aggravation du degré de sténose à l'imagerie de suivi. Donc comparé aux anticoagulants traditionnels pour la DAC, le traitement par NOACs est associé à des taux similaires d'AVC récurrents, moins de complications

hémorragiques, mais des taux plus élevés d'aggravation radiographique. Ces données suggèrent que les NOACs peuvent être une alternative raisonnable dans la gestion de la DAC. Une validation prospective de ces résultats est nécessaire.

#### **4.6.4. Efficacité du Rivaroxaban par rapport à l'aspirine dans l'athérosclérose carotidienne :[121]**

Une analyse de sous-groupe a été réalisée sur les patients présentant une athérosclérose carotidienne dans l'étude NAVIGATE-ESUS, qui était un essai international de phase 2, en double aveugle et randomisé, réalisé entre décembre 2014 et septembre 2017. Parmi 490 patients présentant une sténose carotidienne légère (20 %-49 %) et 2905 patients présentant une plaque carotidienne, il n'y a aucune différence significative dans la récurrence d'AVC ischémique entre le rivaroxaban (15 mg par jour) et l'aspirine (AAS ; 100 mg par jour).

Parmi les patients présentant une plaque carotidienne, les hémorragies majeures étaient plus fréquentes chez les patients traités par le rivaroxaban que chez les patients traités par l'ASA. Les patients présentant une sténose carotidienne légère et une plaque carotidienne avaient une forte tendance à avoir un taux de récurrence d'AVC ischémique plus élevé que ceux sans plaque. Chez les patients présentant une athérosclérose carotidienne, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre le rivaroxaban et l'AAS pour la prévention des récurrences d'AVC chez les patients présentant une sténose carotidienne de 20 à 49 %, mais l'AAS était plus sûr. La plaque carotidienne peut jouer un rôle dans la survenue d'un AVC, même en cas de maladie carotidienne non sténotique.

Message à retenir : les anticoagulants sont utiles pour prévenir les embolies provenant du cœur, mais pas de l'artère carotide. Les antiplaquettaires restent le traitement médical le plus important pour les patients présentant une maladie carotidienne significative. Les patients avec une sténose carotidienne sans plaque réduisant le diamètre de <50% ne présentent pas de risque accru d'AVC. L'anticoagulation n'est pas plus efficace que l'aspirine pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints d'athérosclérose carotidienne.

#### **4.7. Les DOAC chez les patients atteints du syndrome coronarien aigu**[122]

Ces patients restent exposés au risque d'événements cardiovasculaires majeurs après un SCA, malgré l'utilisation systématique d'une bithérapie antiplaquettaire à base d'aspirine et d'un antagoniste des récepteurs de l'ADP. Étant donné que le SCA est déclenché par la formation d'un thrombus au site d'une plaque d'athérome rompue et qu'il existe des preuves d'une augmentation de la production de thrombine pendant des mois après l'événement de référence, l'ajout d'un anticoagulant au traitement antiplaquettaire peut réduire davantage le poids des événements cardiovasculaires majeurs récurrents. Deux DOAC, l'apixaban et le rivaroxaban, ont été évalués lors d'essais randomisés de phase 3 contrôlés par placebo chez des patients SCA stabilisés, dont la plupart recevaient une double thérapie antiplaquettaire. L'essai Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome (APPRAISE)-2 a été arrêté prématurément en raison d'un excès d'hémorragies majeures avec l'apixaban (5 mg BID) par rapport au placebo et aucune preuve d'une réduction des événements cardiovasculaires indésirables majeurs. En revanche, dans l'essai ATLAS ACS le rivaroxaban, à des doses de 2,5 ou 5 mg en double dose (DD) a réduit le taux d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs et de thrombose de stent par rapport au placebo chez 15526 patients stabilisés atteints de SCA. Ces avantages ont été obtenus au prix d'une augmentation des saignements majeurs. Avec la dose inférieure de 2,5 mg DD, le rivaroxaban a réduit la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo. Par conséquent, le rivaroxaban 2,5 mg DD est autorisé en Europe mais pas en Amérique du Nord pour la prévention secondaire chez les patients stabilisés souffrant de SCA et présentant des biomarqueurs cardiaques élevés. Le rivaroxaban n'ayant pas été évalué en association avec le prasugrel ou le ticagrelor, il n'est recommandé qu'en association avec le clopidogrel.

#### **4.8. Choix et durée du traitement antithrombotique après une PCI (intervention coronarienne percutanée) :** [117]

Les directives européennes et américaines recommandent fortement de préférer l'utilisation des DOAC aux AVK, en raison du risque hémorragique plus faible. De plus, en cas d'utilisation des AVK, l'intensité de la dose doit être soigneusement modulée avec un INR

cible dans la partie inférieure de la fourchette cible, en visant un temps dans l'intervalle thérapeutique (TTR) > 65-70%.

Lorsqu'un DOAC est utilisé dans le cadre d'un traitement antithrombotique, la dose approuvée la plus faible efficace pour la prophylaxie de l'AVC doit être envisagée (c'est-à-dire dabigatran 110 mg en double dose, rivaroxaban 15 mg dose unique, selon les lignes directrices 2018 de l'ESC sur la revascularisation myocardique). Après l'arrêt des antiplaquettaires, les anticoagulants oraux (ACO) doivent être poursuivis à la dose complète approuvée pour la prophylaxie de l'AVC. La durée de TAT (traitement antithrombotique) devrait être aussi court que possible et ne pas dépasser 1 mois.

En effet, L'essai ISAR-TRIPLE n'a montré aucune différence significative entre le TAT de 6 semaines et celui de 6 mois chez les patients anticoagulés subissant une PCI en termes de complications ischémiques et hémorragiques. De plus, une analyse marquante de cette étude a clairement mis en évidence une réduction de 40 % des événements hémorragiques cliniquement pertinents chez les patients randomisés dans le groupe 6 semaines par rapport au groupe des 6 mois. Il a été bien établi que la DAPT (double thérapie antiplaquettaire) est supérieure à l'aspirine et aux ACO en termes de réduction des complications ischémiques pendant une période d'un mois après PCI.

D'autre part, des preuves récentes ont démontré que l'ajout d'un traitement antiplaquettaire à l'ACO augmente les événements hémorragiques, sans bénéfice supplémentaire.

Par conséquent, les directives actuelles suggèrent que la durée du TAT devrait être d'un mois maximum, en fonction d'une stratification individualisée du risque hémorragique et ischémique. En effet, la TAT devrait être réduite à la période péri-PCI (jusqu'à la sortie de l'hôpital) chez les patients présentant un risque hémorragique très élevé, ou prolongée jusqu'à 6 mois en cas de risque ischémique élevé dû à un SCA ou à d'autres caractéristiques anatomiques/procédurales qui l'emportent sur le risque hémorragique.

#### **4.9. L'apport des AODs dans L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRALE :**

La chirurgie vasculaire en général semble être celle qui se complique le plus de ce type d'accident par ce qu'elle s'adresse très souvent aux conséquences de la maladie athéromateuse, et elle s'accompagne, du fait de clampages vasculaires, de modifications hémodynamiques générales et locales délétères. Il semble que la majorité des complications

neurologiques postopératoires précoces sont secondaires à des incidents peropératoires, qui sont liées à des problèmes de technique chirurgicale, survenant chez un sujet aux capacités d'adaptation altérées et non accessibles à un traitement médical.

#### **4.9.1. Avci artériel AVC ischémique aigu sans fibrillation auriculaire :**

Les patients victimes d'un accident ischémique transitoire (AIT), sont exposées à un risque de récurrence précoce d'AVC. Les accidents vasculaires cérébraux emboliques de source indéterminée représentent 20 % des accidents ischémiques cérébraux .Il a été démontré qu'un traitement antiplaquettaire combiné en phase aiguë réduisait les taux de récurrence d'AVC, bien que les bénéfices soient modestes et que les complications hémorragiques soient plus nombreuses.

- Le 1<sup>er</sup> essai : visant à évaluer la faisabilité et la sécurité d'un traitement aigu de 30 jours par le dabigatran initié dans les 24 heures suivant un AVC ischémique chez des patients sans FA. Au total, 53 patients ont été recrutés. Aucun patient n'a développé de complications hémorragiques systémiques. Aucun des patients n'a présenté d'événements cérébrovasculaires récurrents symptomatiques. Il s'agit du premier rapport sur l'utilisation du dabigatran chez des patients victimes d'un AVC en phase aiguë dont l'infarctus est confirmé mais qui ne présentent aucun signe de FA. Il s'agit également de la première étude sur l'utilisation du dabigatran chez des patients ayant subi un AVC ischémique dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Ces données préliminaires soutiennent la faisabilité du dabigatran après un accident vasculaire cérébral ischémique mais sans indication claire d'anticoagulation.[123]
- un 2<sup>ème</sup> essai (RE-SPECT ESUS) à une dose de 150 mg ou 110 mg deux fois par jour chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral embolique de source indéterminée. Au total, 5390 patients ont été recrutés dans 564 sites et ont été répartis au hasard entre le dabigatran (2695 patients) et l'aspirine (2695 patients).le dabigatran n'était pas supérieur à l'aspirine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux récurrents, l'incidence des hémorragies majeures n'était pas plus élevée dans le groupe dabigatran que dans le groupe aspirine.[124]
- 3<sup>ème</sup> essai (NAVIGATE ESUS) comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban (à une dose quotidienne de 15 mg) à l'aspirine (à une dose quotidienne de 100 mg)

.Au total, 7 213 participants ont été recrutés dans 459 sites ; le rivaroxaban n'était pas supérieur à l'aspirine en ce qui concerne la prévention de l'AVC récurrent après un premier AVC embolique de source indéterminée et était associé à un risque plus élevé de saignement.[125]

#### **4.9.2. Thrombose veineuse cérébrale :**

L'incidence de la thrombose veineuse cérébrale (TVC) est en augmentation, en partie grâce à l'amélioration des techniques de diagnostic. Cependant, les options thérapeutiques n'ont pas beaucoup changé au cours des trois dernières décennies. L'héparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K reste le pilier du traitement. Les médecins ont de plus en plus tendance à envisager les NACO pour le traitement de la CVT. Quelques séries de cas ont été publiées soutenant l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments. Plus récemment, les résultats d'un essai contrôlé randomisé de l'innocuité et de l'efficacité du dabigatran etexilate vs warfarine à dose ajustée chez les patients atteints de thrombose veineuse cérébrale [RESPECT CVT]) a été présenté au Congrès mondial de l'AVC en 2018.

L'essai a randomisé 120 patients entre le dabigatran et la warfarine et n'a montré aucune récurrence des événements thrombotiques veineux et un petit nombre d'hémorragies majeures dans les deux bras.

Avant que les résultats de RESPECT CVT ne soient disponibles, une étude prospective et observationnelle multicentrique pour évaluer la sécurité des NOAC par rapport à la warfarine chez les patients atteints de TVC a été menée. Les données ont été recueillies d'octobre 2016 à octobre 2018. Neuf centres dans quatre pays, le Pakistan, l'Arabie saoudite, Égypte, et les Émirats arabes unis ont participé à l'étude. Les patients présentant un CVT traumatique ou septique ont été exclus.

Au total, 111 patients ont été inclus (45 sous NOACs et 66 sous warfarine). Les résultats fonctionnels n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Quatre patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital, un dans le groupe NOAC. L'hospitalisation a été compliquée par une hémorragie extracrânienne chez deux patients, tous deux dans le groupe warfarine. Six patients ont rapporté des saignements systémiques lors du suivi, deux dans le bras NOAC et quatre dans le bras warfarine. Aucun événement thrombotique récurrent n'a été observé chez aucun des patients. Cette étude comparative montre que l'utilisation des NOAC

(principalement le rivaroxaban et le dabigatran) semble être sûre et peut être aussi efficace que la warfarine chez les patients atteints de TVC.[126]

#### **4.10. Autres utilisation des AOD dans la chirurgie vasculaire :**

##### **4.10.1. Rivaroxaban pour la thromboprophylaxie après ablation au laser endoveineux :[127]**

L'ablation au laser endoveineux (EVLA) est un traitement efficace et courant de la varicose de la veine saphène et de l'insuffisance de la veine saphène. La thrombose endoveineuse induite par la chaleur (EHIT) et la thrombose veineuse profonde (TVP) sont des complications bien connues après une thermoablation endoveineuse superficielle.

Une étude a analysé rétrospectivement une série consécutive de patients présentant une varicose tronculaire subissant une EVLA. Après l'EVLA, tous les patients ont reçu du rivaroxaban oral (10 mg) ou du fondaparinux (une héparine de faible poids moléculaire) sous-cutané (2,5 mg) une fois par jour pendant 3 jours consécutifs.

Le critère d'évaluation principal était le composite de l'EHIT ou de la TVP évalué par échographie duplex après 1 et 4 semaines. L'EHIT de classe 1 a été défini comme le thrombus s'étendant à la jonction saphéno-fémorale. L'extension dans le système veineux profond avec une obstruction de la section transversale <50% était considérée comme une EHIT de classe 2. L'EHIT de classe 3 était définie comme une obstruction de la section transversale de plus de 50 %. La classe 4 de l'EHIT correspondait à une occlusion totale de la veine fémorale. Entre février 2009 et décembre 2015, 391 patients (473 membres) ont été traités par EVLA de la veine saphène tronculaire. Le critère d'évaluation principal est survenu chez 13 des 166 patients (7,8 %) et 14 des 225 patients (6,2 %) après une semaine, et chez 13 des 166 patients (7,8 %) et 15 des 225 patients (6,7 %) après 4 semaines en comparant les groupes rivaroxaban et fondaparinux (P ¼ .659). La classe 1 de l'EHIT a été observée chez 20 patients (5,1%) et une classe EHIT 2 chez cinq (1,3%). Aucun patient ne présentait de classe EHIT 3 ou 4. L'incidence de la TVP était de une sur 166 (0,6 %) dans le groupe rivaroxaban et deux sur 225 (0,9 %) dans le groupe fondaparinux. Des hémorragies mineures sont survenus chez 17 des 166 patients (10,2 %) et chez 20 des 225 patients (8,9 %), respectivement. Aucun événement

hémorragique majeur n'a été observé. Une paresthésie a été observée dans 12,5 % des cas dans le groupe rivaroxaban et dans 17,8 % des cas dans le groupe fondaparinux. Aucune brûlure cutanée n'a été observée.

On conclue que Le rivaroxaban offre une approche médicamenteuse orale simple ne montrant aucune différence dans la prévention de l'EHIT et de la TVP par rapport au fondaparinux, sans augmentation du risque de saignement. Les auteurs suggèrent le rivaroxaban oral pour la prophylaxie de la thrombose chez les patients qui subissent une ablation de la veine saphène par laser endoveineux.

Cependant, à ce jour, il n'existe pas de normes généralement acceptées pour l'anticoagulation prophylactique et les soins postprocéduraux après une EVLA pour prévenir le développement de l'EHIT et de la TVP. Un grand registre ou un essai contrôlé randomisé est nécessaire pour étudier plus en détail l'incidence de l'EHIT et de la TVP après une EVLA avec et sans thromboprophylaxie.

Une autre étude d'observation rétrospective entre 2012 et 2014 sur l'efficacité et la sécurité du rivaroxaban pour la prophylaxie de l'EHIT dans l'EVLA avec et sans phlébectomie concomitante, suggère que le rivaroxaban (10 mg/j) pendant 5 à 10 jours semble être une alternative efficace et sûre pour la prophylaxie de l'EHIT en cas de EVLA avec ou sans phlébectomie.

#### **4.10.2. le rivaroxaban atténue la formation de néointima après une blessure vasculaire provoquée par un fil et prévient la resténose :**

Des preuves croissantes suggèrent que le facteur X activé (FXa), un facteur de coagulation clé, joue un rôle important dans le développement de l'inflammation vasculaire par l'activation de nombreux types de cellules; à savoir si le blocage pharmacologique du FXa atténue la formation de la néointima après une blessure vasculaire provoquée par un fil. Il faut mentionner que l'épaississement néointimal joue un rôle décisif dans la resténose après la pose d'une endoprothèse.

Une blessure transluminale de l'artère fémorale a été induite chez des souris en insérant un fil métallique droit. Le rivaroxaban (5 mg/kg/jour), un inhibiteur direct du FXa, a été administré

une semaine avant la chirurgie jusqu'à la mort. Quatre semaines après l'intervention chirurgicale, le rivaroxaban a significativement atténué la formation de néointima dans les artères lésées. Les analyses quantitatives par RT-PCR ont montré que le rivaroxaban réduisait l'expression des molécules inflammatoires (par exemple, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ) dans les artères lésées sept jours après l'opération. Des expériences in vitro ont montré que le FXa augmentait l'expression des molécules inflammatoires (par exemple, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ ), ce qui a été bloqué en présence de rivaroxaban.

L'inhibition du FXa par le rivaroxaban atténue la formation de néointima après une lésion vasculaire par l'inhibition de l'activation inflammatoire des macrophages et des VSMC. Ces résultats suggèrent l'efficacité du rivaroxaban pour l'inhibition de la resténose après angioplastie.[128]

#### **4.10.3. Calcification vasculaire et les anticoagulants oraux :**

L'utilisation des AVK dans le cadre d'un traitement anticoagulant à long terme étend aux protéines extra-hépatiques dépendantes de la vitamine K. La protéine Gla matricielle (MGP) est une protéine vitamine K-dépendante impliquée dans l'inhibition de la calcification. Le traitement par AVK inhibe la carboxylation de la MGP, inhibant ainsi sa fonction et accélérant ainsi la calcification vasculaire.

De nouveaux anticoagulant oraux ont apparu pourraient offrir une alternative aux nombreux inconvénients bien documentés associés à l'utilisation des AVK.

La calcification vasculaire peut se produire à différents endroits du système vasculaire: les valves cardiaques, la tunique moyenne et la tunique intime. Des études récentes montrent que la calcification ponctuelle dans la plaque d'athérome a une influence négative sur la stabilité et rend la plaque plus fragile. La calcification vasculaire est indépendamment associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires.

Bien qu'elle ait déjà été démontrée chez les animaux de laboratoire au milieu des années 1990, il a fallu attendre 2004 pour que la première étude chez l'homme révèle un effet des AVK sur la calcification vasculaire. Il s'est avéré que les patients sous traitement pré-opératoire par AVK présentaient deux fois plus de calcification par rapport aux patients appariés par l'âge et

le sexe. Une association significative et indépendante a été trouvée entre l'utilisation d'AVK et le risque de calcification des valves tant mitrale qu'aortique. Le remplacement de l'administration d'AVK par une forte dose de vitamine K a entraîné une régression significative de la calcification vasculaire induite par les AVK, de l'ordre de 37 %.

Contrairement aux AVK, les nouveaux anticoagulants n'interfèrent pas avec les VKDP (les protéines dites vitamine K-dépendantes ils sont principalement synthétisés par des tissus extra-hépatiques. Les fonctions des VKDP non hépatiques vont de la régulation du renouvellement osseux à la prévention de la calcification vasculaire, en passant par les processus de réparation vasculaire) tels que le MGP et des études d'observation prospectives incluant des patients atteints de fibrillation auriculaire traités soit par AVK soit par de nouveaux anticoagulants pourraient révéler l'importance des calcifications vasculaires associées aux AVK sur le long terme.

Pour les patients dialysés ces nouveaux anticoagulants oraux (NOAC) ne sont cependant pas adaptés car ils sont principalement éliminés par le rein. En fait, une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde a été signalée dans certains essais (mais pas tous) utilisant des inhibiteurs directs de la thrombine. De plus, les patients traités par le ximelagatran ont montré une augmentation des marqueurs de l'inflammation, tels que la CRP.

Un grand nombre d'études observationnelles de patients suggèrent fortement un rôle causal des AVK dans la calcification artérielle et valvulaire. Avec l'émergence d'un nouveau traitement anticoagulant direct, des études cliniques précliniques et cliniques prospectives sont nécessaires pour évaluer les effets des AVK et des ACOA sur les maladies artérielles telles que l'athérosclérose.[129]

#### **4.10.4. Rôle des AODs chez les patients présentant des malformations vasculaires à débit lent :**

Les malformations vasculaires à débit lent peuvent être associées à une coagulopathie intravasculaire localisée (CIL) qui se caractérise par des taux élevés de D-Dimères et un faible taux de fibrinogène et de plaquettes. Cela peut entraîner des tendances aux saignements et à la coagulation, qui peuvent donner lieu à des limitations fonctionnelles telles que des douleurs et

des gonflements et même évoluer vers une coagulopathie intravasculaire disséminée. Une étude de série de cas a analysé des dossiers de quatre patients présentant des signes de CIL et qui ont commencé à prendre du rivaroxaban. Une amélioration des taux de D-Dimer et/ou de fibrinogène chez les quatre patients a été constaté. Ils présentaient également une amélioration de la douleur et de la fonctionnalité.

Donc pour ces quatre patients, l'anticoagulation avec un anticoagulant oral direct, le rivaroxaban, a été efficace pour contrôler les signes et les symptômes de la coagulopathie sans aucun signe de saignement.[130]

#### **4.10.5. Utilisation des AODs dans le syndrome des antiphospholipides (SAPL) :**

Définition du rôle actuel des DOACs dans le SAPL est basée sur des données limitées d'essais cliniques et des informations provenant d'autres sources, y compris les données des fabricants, les séries de cas ou les études de cohorte et le consensus des experts.

L'essai contrôlé randomisé RAPS (Rivaroxaban for Antiphospholipid Syndrome Pilot Feasibility Study), était une étude de cohorte prospective pour les patients présentant un SAPA confirmé et une TEV antérieure, avec ou sans antécédents d'artériopathie, en les répartissant pour recevoir 20mg de rivaroxaban par jour. Cet essai disposait d'un critère d'évaluation primaire de substitution en laboratoire, suggère que le rivaroxaban pourrait être une alternative efficace et pratique à la warfarine chez les patients atteints de SAPL thrombotique ayant subi un seul événement TEV nécessitant une anticoagulation d'intensité standard. Cependant, des études supplémentaires, en particulier l'acquisition de meilleures données d'efficacité et de sécurité à long terme, sont nécessaires avant qu'il puisse être largement recommandé.

Les patients atteints de SAPL sont cliniquement hétérogènes, le risque de thrombose récurrente et l'intensité de l'anticoagulation dépendent de leur phénotype clinique et de leur profil de risque.

Les essais sur les DOAC impliquant des populations homogènes de patients atteints de SAPL thrombotiques, avec un statut aPL bien défini, permettront d'optimiser le traitement approprié dans les sous-groupes de patients atteints de SAPL.

Les essais sur les DOACs en cours devraient fournir des informations supplémentaires pour guider l'utilisation des DOAC dans le SAPL. L'identification optimale des patients atteints de

SAPL est une étape clé dans l'élaboration de stratégies thérapeutiques améliorées pour ces personnes.[131]

#### 4.11. Relais du traitement :[19]

##### 4.11.1. AVK vers AOD :

D'abord interrompre le traitement par les AVK, ensuite débiter les AOD dès que l'INR est :

- ❖  $< 2,0$  pour apixaban et dabigatran (dans la prévention des AVC et des embolies systémiques)
- ❖  $\leq 2,5$  pour rivaroxaban (dans le traitement des TVP, EP et en prévention des récives)
- ❖  $\leq 3$  pour rivaroxaban (dans la prévention des AVC et des embolies systémiques).

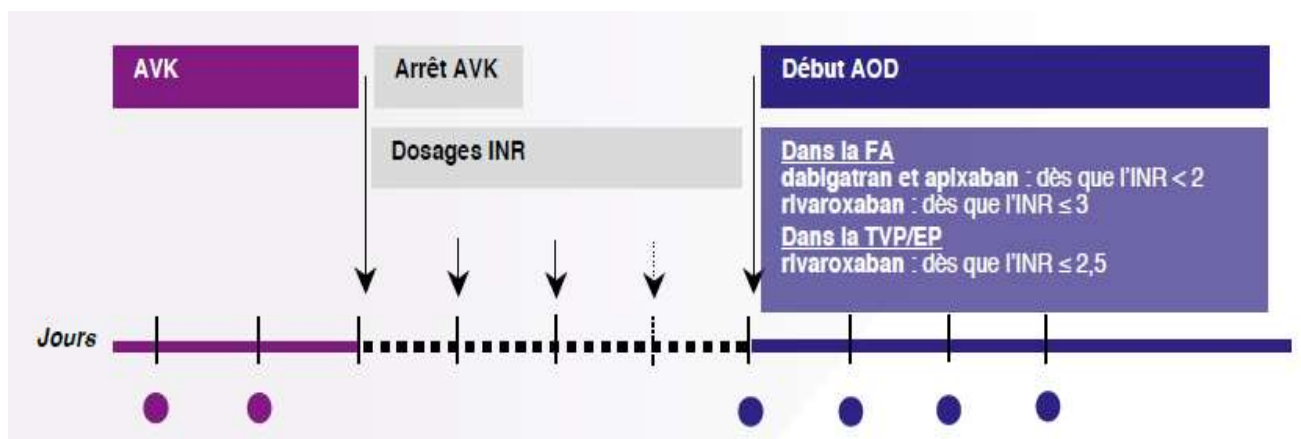


Figure 17: relais des AVK vers les AOD :

##### 4.11.2. AOD vers AVK :

- Rivaroxaban et apixaban :

Il faut poursuivre les AOD pendant au moins 2 jours après l'utilisation des AVK ; pendant ces 02 jours de relais, prescrire l'AVK à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée selon l'INR. Après ces 02 jours de co-administration l'INR doit être mesuré.

La mesure d'INR peut être influencé par la prise d'AOD, donc il est recommandé de réaliser le prélèvement à distance maximale de la dernière dose d'AOD (préférable juste avant la prise

suivante d'AOD). Poursuivre le chevauchement de l'AOD et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ .

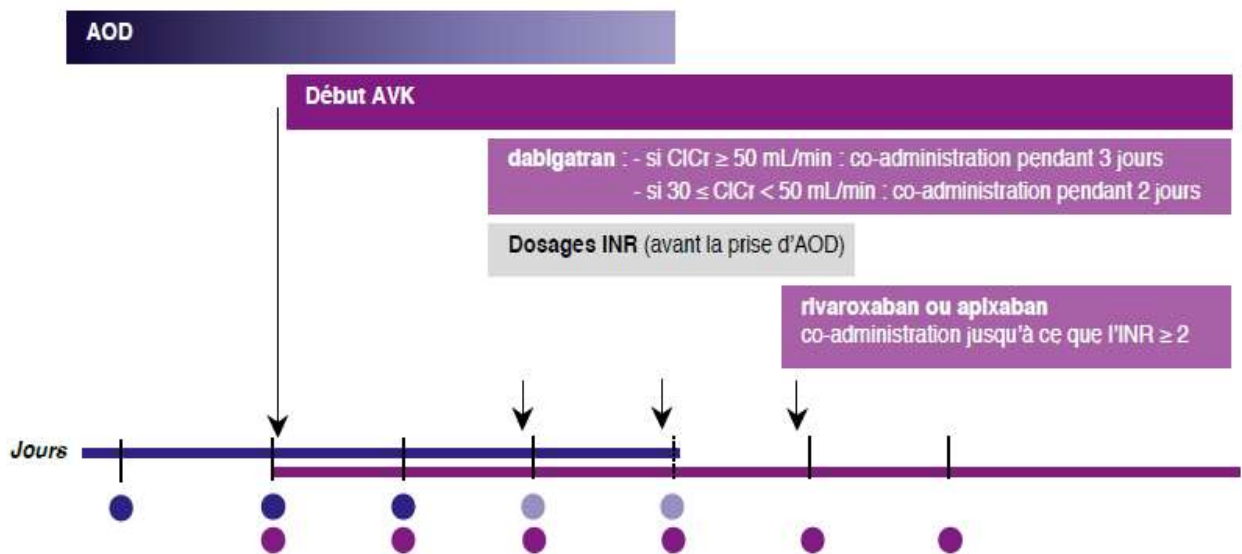
➤ Dabigatran :

Débuter un traitement par AVK dépend de la fonction rénale c'est à dire la ClCr, comme suit :

- $ClCr \geq 50$  mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran
- $30 \leq ClCr < 50$  mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran.

Le dabigatran peut augmenter l'INR, ainsi avant toute mesure de l'INR, il faut respecter un délai d'au moins deux jours après la dernière prise de l'AOD.

N.B : il faut remesurer l'INR 24 heures après la dernière prise d'AOD (au début du traitement par AVK seul) pour vérifier si l'anticoagulation est adéquate.



*Figure 18: relais des AODs vers les AVK*

#### **4.12. Considérations spéciales pour l'utilisation des NOAC pendant la pandémie de "coronavirus de 2019" (COVID-19) :**

Outre la préférence générale accordée aux NOAC par rapport aux AVK pour la FA, en raison de leur efficacité et de leur innocuité, le traitement par NOAC présente certains avantages pratiques potentiellement importants par rapport à l'anticoagulation à base d'AVK pendant la pandémie de coronavirus de 2019 (COVID-19), notamment l'absence de nécessité de fréquentes visites à la clinique ou au bureau pour la surveillance de l'INR.

Par conséquent, le risque de contracter le virus et la charge de travail du système de santé seraient réduits.

Néanmoins, le traitement par NOAC s'accompagne également de défis intrinsèques nécessitant un programme de suivi bien planifié pour optimiser l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Inversement, il convient d'éviter d'utiliser les NOAC en les "classant et en les oubliant" pendant une situation de pandémie à marée haute. [89]

Une prise de décision prudente et avisée concernant le type de NOAC, la dose et le schéma de suivi sont essentiels. Il est important de noter que l'évaluation du niveau plasmatique des NOACs ou les tests de coagulation ne sont pas nécessaires, une grande partie du suivi régulier peut être réalisée par le biais de la télésurveillance, y compris l'évaluation des événements thromboemboliques ou hémorragique, des effets secondaires, de l'observance, facteurs cliniques ayant précipité une baisse importante de la fonction rénale (par exemple, déshydratation, maladies intercurrentes, utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), etc.

De cette manière, la consultation en personne peut être réduite au minimum et n'être programmée que si un examen physique et/ou une prise de sang (fonction rénale, hémoglobine, etc.) sont nécessaires.

Néanmoins, si les patients sous NOACs sont infectés par le COVID-19 et en particulier en cas d'infection grave nécessitant une hospitalisation, de plus en plus de preuves indiquent un avantage à poursuivre l'anticoagulation pour éviter les complications liées au COVID-19. Cependant, la détérioration clinique (en particulier de la fonction rénale) ainsi que l'administration de médicaments concomitants doivent être soigneusement observées et le

traitement doit être ajusté en conséquence. Évaluation par une équipe d'experts multidisciplinaire comprenant un cardiologue, des spécialistes des soins intensifs, des hématologues, un neurologue, etc, et, en cas de doute, conversion à l'héparine de bas poids moléculaire ou à l'héparine non fractionnée (HNF).[90]

Les vaccins Covid-19 sont généralement administrés par injection intramusculaire (i.m.), il est conseillé aux patients sous NOAC de suivre le schéma des interventions à " risque mineur " :

- Laissez de côté la dose matinale de NOAC avant l'injection i.m;
- Utilisez une aiguille de calibre fin pour l'injection ;
- Appliquer une pression ferme pendant 2-5 min après l'injection ;
- Pour les NOACs (dose unique) : prendre la dose du matin 3 heures après l'injection (en particulier en cas de risque élevé d'AVC)
- Pour les NOAC (double dose) : reprendre le NOAC à la prochaine dose prévue.[91]

#### 4.13. Dans quel cas les AVK sont préférables (tableau 25) ?[132]

Caractéristique	Commentaire/justification
<b>Adhésion sous-optimale</b>	Par rapport aux DOAC, la warfarine a une longue demi-vie (~40 h contre ~12 h), et l'omission de doses entraînera des fluctuations moins importantes des taux d'anticoagulation et un risque accru d'événements indésirables.
<b>Interactions significatives avec les DOAC</b>	Les interactions médicamenteuses avec la warfarine peuvent être gérées par une fréquence accrue de la surveillance de l'INR et de l'ajustement de la dose. Avec les DOAC, il n'existe pas de test de laboratoire de routine, facilement disponible, pour aider à surveiller l'accumulation ou de la sous-exposition dans le cadre d'interactions médicamenteuses possibles. Chez les sujets prenant des médicaments antiépileptiques (en particulier phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et valproate) et chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sous traitement antirétroviral à base d'inhibiteurs de protéase.
<b>Réduction de la fonction rénale ou fonction hépatique</b>	Les DOACs dépendent tous au moins partiellement de l'élimination rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, la warfarine serait l'anticoagulant oral préféré jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique significative, le statut anticoagulant et l'accumulation du

	<p>médicament peuvent être plus facilement évalués pour la warfarine (via le test de l'INR) que pour les DOACs. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT) sévère ou en hémodialyse ; bien que l'apixaban ait également été approuvé dans cette pathologie aux États-Unis.</p>
<b>Contraintes financières</b>	<p>Les AVKs (et le suivi qui lui est associé) peuvent avoir moins d'impact financier sur les patients que les DOACs.</p>
<b>valve cardiaque mécanique</b>	<p>Sur la base des résultats négatifs de l'essai RE-ALIGN, qui a été interrompu prématurément en raison d'un risque accru d'événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients recevant du dabigatran par rapport à la warfarine. par rapport à la warfarine, les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques doivent être traités par warfarine</p>
<b>population de patients dans laquelle les DOACs n'ont pas été étudiés de manière adéquate</b>	<p>Ceux-ci incluent, mais ne sont pas limités à</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAP)</li> <li>- TEV associée à un cancer</li> <li>- Poids extrême (&lt; 50 ou &gt;120 kg)</li> <li>- Nécessitent une bithérapie antiplaquettaire concomitante</li> <li>- Grossesse</li> <li>- Allaitement maternel</li> <li>- Pédiatrie</li> </ul> <p>Jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles, les populations de patients ci-dessus doivent recevoir des anticoagulants conventionnels, tels que la warfarine ou l'HBPM, dans la mesure du possible.</p>
<b>Exprimer une préférence pour la warfarine plutôt qu'un DOAC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avec les multiples options d'anticoagulants oraux maintenant disponibles, il est impératif d'employer une méthode de prise de décision partagée avec les patients, les familles et les soignants.</li> <li>- Certains patients peuvent préférer le traitement par AVK et la surveillance de routine qui y est associée.</li> <li>- De plus, certains patients peuvent s'inquiéter de l'absence d'antidote pour les ADO.</li> <li>- Bien que les preuves suggèrent un avantage pour les DOAC par rapport à la warfarine en termes de résultats hémorragiques et de mortalité malgré l'absence d'antidote, la préférence du patient doit être prise en compte afin d'optimiser l'adhésion au traitement.</li> </ul>

#### **4.14. L'avis des patients traités par les anticoagulants oraux directs :**

Les principales études menées sur le sujet sont en faveur d'une qualité de vie statistiquement supérieure des AOD par rapport aux AVK. Les scores utilisés dans ces études sont nombreux (Anti-Clot Treatment Scale (ACTS), EQ-5D, Morisky Medication Adherence Scale 8 (MMAS-8),...)

En effet, lorsque les études évaluent la qualité de vie dans la durée (par exemple 06 mois), la supériorité statistique des AOD ne se maintienne pas forcément.

Les paramètres suivants : la satisfaction et la commodité liées au traitement ont été évalués mais la supériorité du traitement AOD par rapport aux AVK sur ces paramètres est considérée comme statistiquement non significative.

Selon une étude descriptive transversale et observationnelle réalisé grâce à un questionnaire, portant sur la modification de la qualité de vie liée au changement du traitement (relai AVK vers AOD). La population de cette étude est les patients de cabinets de médecine générale d'Ariège et de Haute-Garonne traités successivement par AVK puis AOD ; la période de l'étude s'étale entre le 7 février 2019 et le 7 juin 2019.

Les résultats de cette étude démontrent que le score global de qualité de vie du traitement AOD est statistiquement supérieur à celui du traitement antérieur par AVK (une différence de 12,67% au profil du traitement AOD).

Le score du traitement AOD est supérieur à celui de l'AVK, avec trois items ayant une différence statistiquement significative :

- pour l'alimentation (81,25% vs 46,88%,  $p < 0,001$ ),
- pour l'impact sur la vie quotidienne (76,04% vs 53,13%,  $p = 0,047$ ) et
- pour l'inquiétude concernant le risque d'hématomes (70,83% vs 55,21%,  $p = 0,019$ ).

Les patients rapportent ressentir une amélioration importante du changement, sur leur vie quotidienne, concernant :

- l'arrêt des mesures d'INR répétées et des adaptations des doses
- une forte proportion des patients déclare n'avoir « pas du tout » d'inquiétude suite au changement.

- La satisfaction suite au relai est beaucoup plus partagée (mais on ne peut négliger les patients qui se déclarent « très insatisfaits » suite au changement.)
- la sensation de sécurité est jugée avec un score moyen très correct
- ressentie positif concernant l'inquiétude globale, les attentes et craintes quant aux effets secondaires

Par contre La confiance en ce qui concerne la réduction du risque thrombo-embolique suite au changement de traitement a comporté des réponses plutôt négatives : la plupart n'avais pas confiance. En effet, le prescripteur des AODs (et celui qui le renouvelle) doivent informer le patient, qui, visiblement, peut ne pas s'estimer suffisamment protégé au vu de ces résultats ou n'a pas notion que le but du traitement est avant tout la réduction du risque thrombo-embolique.

Néanmoins, on ne peut statuer sur le caractère transitoire ou permanent de cette amélioration au vu des données de cette étude ; par contre plusieurs études et travaux confirme également une qualité de vie meilleure sous AOD que sous AVK.[98]

#### **4.15. Noms des études cliniques sur les anticoagulants oraux directs :**

- ❖ Etudes cliniques de phase III sur les anticoagulants oraux directs dans le traitement de la thrombo-embolie veineuse aiguë :

AMPLIFY ; RE-COVER ;RE-COVER II Phase III ; EINSTEIN DVT ; EINSTEIN PE ; Hokusai-VTE

- ❖ Etudes cliniques de phase III sur le traitement à long terme par anticoagulants oraux directs pour la prévention de la thromboembolie veineuse récurrente :

AMPLIFY-EXT ; RE-MEDY ;RE-SONATE ; EINSTEIN EXT

- ❖ Etudes cliniques de phase III sur le traitement à long terme par anticoagulants oraux directs pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire :

RELY-ABLE ; RE-LY ; Engage AF-TIMI ; ARISTOTLE ; AVERROES ;ROCKET AF

- ❖ Etudes cliniques de phase III sur les anticoagulants oraux directs pour la prévention de la thrombo-embolie veineuse après une arthroplastie totale de la hanche et du genou :

ADVANCE- (1, 2, 3) ; RECORD (1, 2, 3, 4) ; RE-MODEL ; RE-NOVATE (I ,II) ;RE-MOBILIZE

❖ Études cliniques sur les anticoagulants oraux directs dans les affections thromboemboliques et cardiovasculaires :

COMPASS/NCT01776424 ; ePAD/NCT01802775 ; ADANCE/NCT01924325 ;  
COMMANDER HF NCT01877915 ; X-PLOERER/NCT01442792 ; PIONEER AF-PCI/  
NCT01830543 ; X-TRA/NCT01839357 ; ARTESiA/NCT01938248 ;  
BRUISECONTROL2/NCT01675076 ; VENTURE-AF/NCT01729871 ; DAPPAR  
AF/NCT01468155 ; ODIn-AF/NCT02067182 ; X-VERT/NCT01674647 ;  
EMANATE/NCT02100228 ; ENSURE-AF/NCT02072434 ; XANTUS/NCT01606995 ;  
EINSTEIN CHOICE/ NCT02064439 ; EINSTEIN JUNIOR/NCT01684423 ;  
AVERT/NCT02048865 ; XALIA/NCT01619007 ; MARINER/NCT021115

## 5. Conclusion :

Les DOAC sont au moins aussi efficaces, plus sûrs et plus pratiques que les AVK et révolutionnent notre approche de la prévention et du traitement de la thromboembolie. Les études post-commercialisation suggèrent que, bien que les résultats favorables des cliniques peuvent être facilement transposés dans la pratique, il reste encore le besoin de sélectionner le patient, le médicament et la dose appropriés, et d'un suivi attentif. En tirant parti de leurs résultats favorables dans la prévention et le traitement de la TEV et en s'appuyant sur des essais, les DOACs sont maintenant évalués pour de multiples nouvelles indications. Par conséquent, l'utilisation des DOAC devrait continuer à augmenter.[122]

Comme avec tous les anticoagulants, les protocoles de gestion de l'éventualité d'un saignement sont importants. Les études randomisées de phase III montrent généralement que les DOAC présentent un risque similaire de saignement cliniquement pertinent par rapport aux anticoagulants standard, avec une réduction des saignements majeurs dans certains cas. Inversement, le risque d'hémorragie gastro-intestinale peut être augmenté. Les caractéristiques spécifiques des patients, telles que l'insuffisance rénale, les comédications et les aspects particuliers de chaque médicament, y compris la proportion éliminée par les reins, doivent être prises en compte lors de l'évaluation du risque de saignement. Bien que la surveillance systématique de la coagulation des DOAC ne soit pas nécessaire, elle peut être utile dans certaines circonstances. En cas de saignement léger ou modéré, les mesures normales de soutien hémostatique sont recommandées. En cas de saignement menaçant le pronostic vital, l'utilisation d'agents prohémostatiques non spécifiques peut être envisagée, bien que les preuves cliniques soient rares. Des antidotes spécifiques sont en cours de développement.

De plus, étant donné que de nombreux DOACs n'ont pas encore été comparés dans des essais comparatifs, le choix d'un DOAC spécifique pour un patient individuel peut s'avérer difficile ; ce qui nécessite un haut niveau de connaissances et d'expérience cliniques pour éviter les erreurs de dosage. [1]

## 6. Résumé :

**Titre:** La place des anticoagulants oraux directs dans la chirurgie vasculaire.

**Auteur:** Maroua BERREZOUK.

**Mots-clés:** Anticoagulants oraux directs, Chirurgie vasculaire, Antivitamin k, thromboembolie veineuse, maladie artérielle périphérique.

Les anticoagulants oraux directs (AOD) sont une pharmacothérapie conçue pour surmonter les limites des AVKs, divisés en deux classes: anti-IIa (-gatrans), anti-Xa (-xabans).

Les AODs fournissent un effet anticoagulant plus prévisible que les AVKs, et donc l'absence de nécessité de surveillance. Ils présentent peu de précautions diététiques et moins d'interactions médicamenteuses ; l'apparition plus immédiate du médicament et des effets compensatoires a des implications importantes sur la gestion périprocédurale et des saignements. Cependant, ces agents ne sont pas bénins, ne sont pas entièrement caractérisés en ce qui d'interactions médicamenteuses, de réversibilité, ou d'utilisation dans des populations autres que celles des essais cliniques de base. Donc, la gestion de tous les anticoagulants, qu'il s'agisse des AVKs, ou des AODs, est essentielle.

Depuis que les AODs ont été approuvés, une pléthore d'études ont examiné la sécurité et l'efficacité des AODs dans une variété de contextes cliniques de chirurgie vasculaire.

L'objectif de cette recherche est de présenter des suggestions pratiques pour la prescription et l'utilisation de ces médicaments dans la pratique clinique de la chirurgie vasculaire. Les principales preuves pour et contre leur utilisation seront passées en revue.

Plusieurs essais montrent l'efficacité des AODs dans la maladie artérielle périphérique, dès son initiation après l'intervention sur les membres inférieurs et jusqu'à la prévention à long terme. L'utilisation d'un DOAC dans la TEV a donné également de meilleurs résultats globaux et moins d'échecs thérapeutiques. Ces études suggèrent que les DOACs sont une alternative sûre et comparable voire supérieur aux AVKs dans beaucoup de situations de chirurgie vasculaire, ils peuvent également être une alternative à la double thérapie antiplaquettaire standard dans plusieurs situations.

Cependant, les études concernant les AOD dans la chirurgie vasculaire sont toujours très limitées et peu nombreuse. Les AODs doivent être évalués dans de nouvelles indications.

## Abstract

**Title:**The place of direct oral anticoagulants in vascular surgery.

**Author:**Maroua BERREZOUK.

**Keywords:**Direct oral anticoagulants, Vascular surgery, Antivitamin k, venous thromboembolism, peripheral arterial disease.

Direct oral anticoagulants (DOAs) are a drug therapy designed to overcome the limitations of VKAs, divided into two classes: anti-IIa (-gatrans), anti-Xa (-xabans).

DOAs provide a more predictable anticoagulant effect than VKAs, and therefore no need for monitoring. They have few dietary precautions and fewer drug interactions; the more immediate onset of drug and compensatory effects has important implications for periprocedural and bleeding management. However, these agents are not benign, are not fully characterized with respect to drug interactions, reversibility, or use in populations other than those in pivotal clinical trials. Thus, the management of all anticoagulants, whether VKAs or DOAs, is critical.

Since DOAs were approved, a plethora of studies have examined the safety and efficacy of DOAs in a variety of clinical vascular surgery settings.

The purpose of this research is to present practical suggestions for the prescribing and use of these drugs in the clinical practice of vascular surgery. The main evidence for and against their use will be reviewed.

Several trials show the efficacy of DOAs in peripheral arterial disease, from their initiation after lower extremity surgery to long-term prevention. The use of a DOA in VTE also resulted in better overall outcomes and fewer treatment failures. These studies suggest that DOACs are a safe and comparable or superior alternative to VKAs in many vascular surgery situations, and they may also be an alternative to standard dual antiplatelet therapy in many situations.

However, studies of DOAs in vascular surgery are still very limited and few in number. DOAs need to be evaluated in new indications.

## المخلص

**العنوان:** مكان مضادات التخثر الفموية المباشرة في جراحة الأوعية الدموية.

**المؤلف:** مروى برزوك.

**الكلمات الرئيسية:** مضادات التخثر الفموية المباشرة، جراحة الأوعية الدموية، مضادات الفيتامين K، الجلطات الدموية الوريدية، أمراض الشرايين الطرفية.

مضادات التخثر الفموية المباشرة (م ت ف م) هي علاج دوائي مصمم للتغلب على قيود مضادات الفيتامينات K، ومقسمة إلى فئتين: anti-IIa (-gatrans)، anti-Xa (-xabans).

توفر هاته المضادات الفموية المباشرة تأثيرًا مضافًا للتخثر يمكن التنبؤ به أكثر من مضادات الفيتامين K، وبالتالي لا حاجة للمراقبة. كما يحتاجون للقليل من الاحتياطات الغذائية ويمتازون بتفاعلات دوائية أقل؛ المفعول الفوري لهاته الأدوية له آثار مهمة على تسير الإجراءات والتحكم في النزيف. ومع ذلك، فإن هذه العوامل ليست حميدة، ولم يتم التعريف بشكل كامل للتفاعلات الدوائية، الانعكاس، أو استخدامها في مجموعات سكانية أخرى غير تلك الموجودة في التجارب السريرية الأساسية. لذا، فإن إدارة جميع مضادات التخثر، أمر ضروري.

منذ الموافقة عليها، قام عدد كبير من الدراسات بفحص سلامتها وفعاليتها في مجموعة متنوعة من سياقات جراحة الأوعية الدموية السريرية.

الهدف من هذا البحث هو تقديم اقتراحات عملية لوصف واستخدام هذه الأدوية في الممارسة السريرية لجراحة الأوعية الدموية. سيتم مراجعة الأدلة الرئيسية المؤيدة والمعارضة لاستخدامها.

تظهر العديد من التجارب فعالية مضادات التخثر الفموية المباشرة في مرض الشرايين المحيطية، من بداية ظهورها، بعد التدخل على الأطراف السفلية حتى الوقاية طويلة الأمد. أعطى استخدامها في الجلطات الدموية الوريدية أيضًا نتائج إجمالية أفضل وفشل علاج أقل. تشير هذه الدراسات إلى أنها هي بديل آمن وقابل للمقارنة أو حتى أفضل من مضادات الفيتامينات K في العديد من حالات جراحة الأوعية الدموية، وقد تكون أيضًا بديلاً للعلاج القياسي المزدوج المضاد للصفائح في العديد من المواقع.

ومع ذلك، لا تزال دراسات مضادات التخثر الفموية في جراحة الأوعية الدموية محدودة للغاية وقليلة العدد. يجب تقييمهم في مؤشرات جديدة.

## 7. Référence :

- [1] Sidawy AN, Perler BA, editors. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
- [2] Dubœuf S, Pillon F. L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités Pharmaceutiques* 2010;49:14–5. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70822-3](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70822-3).
- [3] de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie* 2004;1:71–81. <https://doi.org/10.1016/j.emcden.2003.05.001>.
- [4] Collet J-P, Choussat R, Montalescot G. L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. *ms* 2004;20:291–7.
- [5] Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis Int* 2006;10:S2–4. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2006.00119.x>.
- [6] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014;58:515. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.
- [7] Villoutreix BO, Nicolaes GAF, Aiach M. Introduction à la bio-informatique structurale ; applications à deux cofacteurs de la coagulation, le facteur V et le facteur VIII. *Hématologie* 2001;7:287–96.
- [8] Esmon CT. Regulation of blood coagulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* 2000;1477:349–60. [https://doi.org/10.1016/S0167-4838\(99\)00266-6](https://doi.org/10.1016/S0167-4838(99)00266-6).
- [9] Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527–35. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105173442007>.
- [10] Programme Internat / Résidanat 2018 - Google Drive n.d. [https://drive.google.com/drive/folders/1FBXyvwMMJcF52KiyUoIYnLodsp8\\_Gn7g?fbclid=IwAR0Vx3ip70bSHIBRbGUDKZy5sHqXm7ygKymMT0Max\\_5YPToued8XOXNu87w](https://drive.google.com/drive/folders/1FBXyvwMMJcF52KiyUoIYnLodsp8_Gn7g?fbclid=IwAR0Vx3ip70bSHIBRbGUDKZy5sHqXm7ygKymMT0Max_5YPToued8XOXNu87w) (accessed July 18, 2021).
- [11] Magner L. A history of medicine. n.d.
- [12] Ramachandran S, Pitchai S. Story of warfarin: From rat poison to lifesaving drug. *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018;5:174–174.
- [13] Makaryus JN, Halperin JL, Lau JF. Oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:397–409. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.73>.
- [14] Lau JF, Barnes GD, Streiff MB, editors. *Anticoagulation Therapy*. Cham: Springer International Publishing; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-73709-6>.
- [15] Faraj PA, Berbich PA, Lazrak PB, Chkili PT, Alaoui PMT, Belmahi PA. UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT n.d.:218.
- [16] Belmehdi A, Chbicheb S, El Wady W. Les particularités de la prise en charge des patients sous antivitamines K : mise au point. *Actual Odonto-Stomatol* 2017;5. <https://doi.org/10.1051/aos/2017045>.
- [17] Bousliman MY. Monsieur Soufiane DERRAJI n.d.:152.
- [18] Galanaud J-P, Laroche J-P, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013;11:402–11. <https://doi.org/10.1111/jth.12127>.

- [19] Rapport sur les anticoagulants en France en 2014 - 2014\_04\_22.pdf n.d.
- [20] Tribout B, Lenoir F, Gras V, Rumpala C, Andrejak M. Résistances acquises aux anti-Vitamines K, mauvais équilibre sous anticoagulants oraux : Rôle des apports alimentaires en Vitamine K n.d.:19.
- [21] Drouet L. Report of the French Agency for medicines on anticoagulants: national 2014 picture. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2014;26:225–9. <https://doi.org/10.1684/stv.2014.0863>.
- [22] guestff4cbd. Iatrogénie avk 10:16:27 UTC.
- [23] Cullell N, Carrera C, Muiño E, Torres N, Krupinski J, Fernandez-Cadenas I. Pharmacogenetic studies with oral anticoagulants. Genome-wide association studies in vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants. *Oncotarget* 2018;9:29238–58. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25579>.
- [24] Faure S. Antivitamines K. *Actualités Pharmaceutiques* 2013;52:57–61. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.01.015>.
- [25] Reynaud F, Giraud P, Cisterne J-M, Verdier D, Kouchakipour Z, Hermelin A, et al. Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique après traitement par fluindione. À propos de sept cas. *Néphrologie & Thérapeutique* 2009;5:292–8. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2009.01.008>.
- [26] de Maistre E, Lecompte T. Effets indésirables des traitements anticoagulants en dehors des hémorragies. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2002;51:1–5. [https://doi.org/10.1016/S0003-3928\(02\)00093-8](https://doi.org/10.1016/S0003-3928(02)00093-8).
- [27] ROUSSEL S, TENNSTEDT D, LACHAPELLE JM. Réactions cutanées induites par les anticoagulants. *Louvain Méd* 2001;120:192–8.
- [28] Antivitamines K Adaptation du traitement - ppt video online télécharger n.d. <https://slideplayer.fr/slide/2908276/> (accessed August 16, 2021).
- [29] Hafian H, Furon V, Mauprivez C. Orientation diagnostique devant les anomalies du temps de saignement, du temps de céphaline activé, du temps de Quick et de l'international normalized ratio. *Med Buccale Chir Buccale* 2003;9:185–90. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2003015>.
- [30] International Normalized Ratio (INR) - Abstract - Europe PMC n.d. [https://europepmc.org/article/NBK/nbk507707#\\_article-23628\\_s4\\_](https://europepmc.org/article/NBK/nbk507707#_article-23628_s4_) (accessed August 28, 2021).
- [31] Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thrombosis Research* 2010;126:e167–74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.06.017>.
- [32] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *Journal des Maladies Vasculaires* 2008;33:S70–1. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2008.07.036>.
- [33] Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294–316. <https://doi.org/10.1159/000094831>.
- [34] Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:312–9. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0899-7>.

- [35] Alfonso F, Ambrosio G, Pinto F, Wall E, Force F, Md D, et al. European National Society Cardiovascular Journals. Background, Rationale and Mission Statement of the “Editors’ Club” (Task Force of the European Society of Cardiology). *Cardiologie Tunisienne* 2008;4:3–9. <https://doi.org/10.2143/AC.63.3.1020301>.
- [36] Moore SJ, Blair EA, Steeb DR, Reed BN, Hull JH, Rodgers JE. Impact of Video Technology on Efficiency of Pharmacist-Provided Anticoagulation Counseling and Patient Comprehension. *Ann Pharmacother* 2015;49:631–8. <https://doi.org/10.1177/1060028015575352>.
- [37] Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, et al. Delivery of Optimized Anticoagulant Therapy: Consensus Statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother* 2008;42:979–88. <https://doi.org/10.1345/aph.1L098>.
- [38] Hands L, Thompson M, Sharp M, Murphy M. *Vascular Surgery* n.d.:417.
- [39] Sci-Hub | | 10.1684/pnv.2015.0516 n.d. <https://sci-hub.se/10.1684/pnv.2015.0516> (accessed September 3, 2021).
- [40] Lippi G, Favaloro E. Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (DOACs)—The perfect storm? *Annals of Translational Medicine* 2017;5. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.01.03>.
- [41] Yeh CH, Hogg K, Weitz JI. Overview of the New Oral Anticoagulants: Opportunities and Challenges. *ATVB* 2015;35:1056–65. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.303397>.
- [42] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2776–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa076016>.
- [43] Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>.
- [44] Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015;95:389–404. <https://doi.org/10.1111/ejh.12610>.
- [45] Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2018;27:2049–58. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004>.
- [46] *Medicament.ma* n.d. <https://medicament.ma> (accessed September 8, 2021).
- [47] 2016TOU31086.pdf n.d.
- [48] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:1–16. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>.
- [49] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest* 2008;133:160S–198S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>.

- [50] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x>.
- [51] Skelley JW, Thomason AR, Nolen JC, Candidate P. Betrixaban (Bevyxxa). *P T* 2018;43:85–120.
- [52] Wang Y, Bajorek B. New Oral Anticoagulants in Practice: Pharmacological and Practical Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:175–89. <https://doi.org/10.1007/s40256-013-0061-0>.
- [53] Mani H, Kasper A, Lindhoff-Last E. Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants—reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:187–94. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0907-y>.
- [54] Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis: A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596–605. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0573>.
- [55] Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-Dose Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016;43:229–36. <https://doi.org/10.1159/000445328>.
- [56] Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *JASN* 2017;28:2241–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016090980>.
- [57] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary†. *European Heart Journal* 2013;34:2094–106. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh134>.
- [58] Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:641–55. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0342-7>.
- [59] Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Reviews* 2017;31:193–203. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.001>.
- [60] Potpara TS. Dabigatran in ‘real-world’ clinical practice for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;114:1093–8. <https://doi.org/10.1160/TH15-10-0825>.
- [61] 202155s0001bl.pdf n.d.
- [62] 2063161bl.pdf n.d.
- [63] Thoenes M, Minguet J, Bramlage K, Bramlage P, Ferrero C. Betrixaban – the next direct factor Xa inhibitor? *Expert Review of Hematology* 2016;9:1111–7. <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1256194>.
- [64] Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2012;110:453–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.03.049>.

- [65] Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, Tjwa ETTL. New Oral Anticoagulants Increase Risk for Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;145:105-112.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.041>.
- [66] Oldgren J. Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS<sub>2</sub> Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00004>.
- [67] Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, et al. Analysis of Upper Gastrointestinal Adverse Events Among Patients Given Dabigatran in the RE-LY Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:246-252.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.10.021>.
- [68] Leblanc A. Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants oraux: étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et au niveau de la région Lorraine 2014:109.
- [69] Ihaddadene R, Carrier M. The use of anticoagulants for the treatment and prevention of venous thromboembolism in obese patients: implications for safety. *Expert Opinion on Drug Safety* 2016;15:65–74. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1120718>.
- [70] Fontana P, Robert-Ebadi H, Bounameaux H, Boehlen F, Righini M. Direct oral anticoagulants: a guide for daily practice. *Swiss Med Wkly* 2016. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14286>.
- [71] Hurst K, Lee R, Handa A. Quick reference guide to the new oral anticoagulants. *Journal of Vascular Surgery* 2016;63:1653–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.02.054>.
- [72] Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study | *BMJ Open* n.d. <https://bmjopen.bmj.com/content/3/9/e003343.short> (accessed September 8, 2021).
- [73] Brown KS, Zahir H, Grosso MA, Lanz HJ, Mercuri MF, Levy JH. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Crit Care* 2016;20:273. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1422-2>.
- [74] Claire C. Impact pharmaceutique sur la prescription d'anticoagulants oraux directs (AOD): comment optimiser l'analyse pharmaceutique et sécuriser leur dispensation? n.d.:20.
- [75] Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace* 2021:euab065. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>.
- [76] Zhang ZX, Garde EMW, Söhne M, Harmsze AM, Broek MPH. Quality of clinical direct oral anticoagulant prescribing and identification of risk factors for inappropriate prescriptions. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1567–74. <https://doi.org/10.1111/bcp.14264>.
- [77] Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA. Laboratory Measurement of the Anticoagulant Activity of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:1128–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.065>.
- [78] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in

- collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- [79] Fontana P, Goldhaber SZ, Bounameaux H. Direct oral anticoagulants in the treatment and long-term prevention of venous thrombo-embolism. *European Heart Journal* 2014;35:1836–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu027>.
- [80] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510991>.
- [81] Costin J, Ansell J, Laulicht B, Bakhru S, Steiner S. Reversal Agents in Development for the New Oral Anticoagulants. *Postgraduate Medicine* 2014;126:19–24. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.11.2829>.
- [82] Crowther M, Crowther MA. Antidotes for Novel Oral Anticoagulants: Current Status and Future Potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1736–45. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303402>.
- [83] Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *International Journal of Cardiology* 2016;214:292–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.056>.
- [84] Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M. Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015;13:1790–8. <https://doi.org/10.1111/jth.13117>.
- [85] Steib A, Tacquard C, Cinca E, Albaladejo P. Gestion des anticoagulants oraux directs en situation de chirurgie programmée ou urgente Nouvelles propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire 2017;29:11.
- [86] Eidt JF. Vascular surgery: taking the next steps toward autonomy. *Seminars in Vascular Surgery* 2019;32:14–7. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.05.002>.
- [87] Veith FJ, Stanley JC. Vascular surgery's identity. *Journal of Vascular Surgery* 2020;72:293–7. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.02.023>.
- [88] Berger PML. LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE n.d.:308.
- [89] Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Atrial fibrillation and the risk of 30-day incident thromboembolic events, and mortality in adults  $\geq 50$  years with COVID-19. *J Arrhythmia* 2021;37:231–7. <https://doi.org/10.1002/joa3.12458>.
- [90] Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76:1815–26. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.041>.
- [91] ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic n.d. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>, <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> (accessed September 13, 2021).
- [92] Gahbiche A, Renaudin A, Roux-Marson C, Leguelinel-Blache G, Richard H. Évaluation de la gestion périopératoire des anticoagulants oraux directs à visée curative en chirurgie orthopédique programmée et traumatologique. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2021:S2211104220301570. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2020.12.003>.
- [93] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-

- term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) – March 2013. *Archives of Cardiovascular Diseases* 2013;106:382–93. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.04.009>.
- [94] Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct Oral Anticoagulants. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2014;7:1333–51. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.014>.
- [95] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology* 2017;34:332–95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>.
- [96] Classification of Intervention n.d. <https://www.ncepod.org.uk/classification.html> (accessed September 14, 2021).
- [97] Chee YE, Liu SE, Irwin MG. Management of bleeding in vascular surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2016;117:ii85–94. <https://doi.org/10.1093/bja/aew270>.
- [98] LECHANTRE P-E. L'AVIS DE PATIENTS TRAITES PAR ANTICOAGULANT ORAL DIRECT APRES UNE PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT PAR ANTI-VITAMINE K 2019.
- [99] Van Urk H, Kretschmer GJ. What is the role of oral anticoagulants and platelet inhibitors in peripheral vascular surgery? *European Journal of Vascular Surgery* 1990;4:553–5. [https://doi.org/10.1016/S0950-821X\(05\)80806-0](https://doi.org/10.1016/S0950-821X(05)80806-0).
- [100] Assadian A, Senekowitsch C, Assadian O, Eidher U, Hagemüller GW, Knöbl P. Antithrombotic Strategies in Vascular Surgery: Evidence and Practice. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005;29:516–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.01.021>.
- [101] Whayne T. A Review of the Role of Anticoagulation in the Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Int J Angiol* 2012;21:187–94. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1330232>.
- [102] Yap HY, Loa J, Tosenovsky PJ, Lee SQ, Chong TT, Tang TY. Use of anticoagulation therapy post deep venous stenting for post-thrombotic disease and non-thrombotic iliac vein lesions – Any consensus? *Phlebology* 2020;35:545–7. <https://doi.org/10.1177/0268355520901661>.
- [103] Comerota AJ, Thakur S. Management of anticoagulation and platelet inhibition in reconstructive vascular surgery. *Vascular* 2008;16 Suppl 1:S48-54.
- [104] Hussain MA, Verma S, Al-Omran M. Rivaroxaban in peripheral artery disease: The new kid on the block? *Journal of Vascular Surgery* 2018;67:985–6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.019>.
- [105] Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>.
- [106] Sutzko DC, Novak Z, Beaulieu RJ, Henke PK, Osborne NH, Beck AW, et al. Use of Direct Oral Anticoagulants and the Associated Bleeding and Thrombotic Complications Following Lower Extremity Bypass in the Vascular Quality Initiative n.d.:1.
- [107] Moreira CC, Wang L, Patterson R, Slaiby JM, Stangenberg L, Monteiro JF, et al. The Impact of Novel Oral Anticoagulants on Outcomes of Patients Undergoing Lower Extremity Bypass. *Journal of Vascular Surgery* 2020;72:e43–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.081>.

- [108] Talukdar A, Wang SK, Czosnowski L, Mokraoui N, Gupta A, Fajardo A, et al. Safety and efficacy of rivaroxaban compared with warfarin in patients undergoing peripheral arterial procedures. *Journal of Vascular Surgery* 2017;66:1143–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.02.052>.
- [109] Obi AT, Thompson JR, Beaulieu RJ, Sutzko DC, Osborne N, Albright J, et al. Bleeding and thrombotic outcomes associated with postoperative use of direct oral anticoagulants after open peripheral artery bypass procedures. *Journal of Vascular Surgery* 2020;72:1996-2005.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.02.021>.
- [110] Jetty P, Kubelik D, Nagpal S, Hill A, Hajjar G, Brandys T, et al. PC078. Rivaroxaban plus Aspirin Versus Standard Dual Antiplatelet Therapy After Angioplasty for Lower Extremity Peripheral Artery Disease in Patients With Critical Limb Ischemia and Claudication (RIVAL-PAD). *Journal of Vascular Surgery* 2019;69:e227–8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.04.332>.
- [111] Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2017;5:767. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2017.06.006>.
- [112] Pierard L, Sprynger M. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs n.d.:6.
- [113] Yamaki T, Sasaki Y, Hashimoto K, Kamei W, Hasegawa Y, Osada A, et al. Comparative Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for the Treatment of Deep Venous Thrombosis and the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2019;7:295. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.01.022>.
- [114] Hoffmann C, Leven C, Le Mao R, De Moreuil C, Lacut K. Anticoagulants oraux directs : dans quelles indications ? Lequel prescrire ? Pour ou contre chez les personnes fragiles et dans les situations atypiques ? Quelle surveillance et gestion des accidents hémorragiques ? *La Revue de Médecine Interne* 2020;41:598–606. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.026>.
- [115] Rivera AG, Haqqani MH, Shah AR, Sokol S, Kakkar A. IP275. Safety of Novel Oral Anticoagulants After Catheter-Directed Thrombolysis in Patients With Venous Thromboembolism. *Journal of Vascular Surgery* 2018;67:e160. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.03.222>.
- [116] Hays K, Jolly M, Kolluri R. Outcomes of Endovascular Venous Stenting in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy: A Single-Center Experience. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2020;8:324–5. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.039>.
- [117] Proietti R, AlTurki A, Ferri N, Russo V, Bunch TJ, editors. *Direct Oral Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice*. Cham: Springer International Publishing; 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-74462-5>.
- [118] Toyama M, Nakayama M, Hasegawa M, Yuasa T, Sato B, Ohno O. Direct oral anticoagulant therapy as an alternative to surgery for the treatment of a patient with a floating thrombus in the ascending aorta and pulmonary embolism. *Journal of Vascular Surgery Cases, Innovations and Techniques* 2018;4:170–2. <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2018.03.002>.

- [119] Ding Y, Li X, Zhou M, Cai L, Tang H, Xie T, et al. Factor Xa inhibitor rivaroxaban suppresses experimental abdominal aortic aneurysm progression via attenuating aortic inflammation. *Vascular Pharmacology* 2021;136:106818. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106818>.
- [120] Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, Curran Y, Bergman D, Korutz AW, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients with Cervical Artery Dissections. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:247–53. <https://doi.org/10.1159/000366265>.
- [121] Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Aspirin in Embolic Stroke of Undetermined Source and Carotid Atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery* 2019;70:2100. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.006>.
- [122] Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res* 2016;118:1409–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306925>.
- [123] Kate M, Gioia L, Buck B, Sivakumar L, Jeerakathil T, Shuaib A, et al. Dabigatran Therapy in Acute Ischemic Stroke Patients Without Atrial Fibrillation. *Stroke* 2015;46:2685–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010383>.
- [124] Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019;380:1906–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813959>.
- [125] Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191–201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
- [126] Wasay M, Khan M, Rajput HM, Farooq S, Memon MI, AlRukn SA, et al. New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *J Stroke* 2019;21:220–3. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.00150>.
- [127] Uthoff H, Holtz D, Broz P, Staub D, Spinedi L. Rivaroxaban for thrombosis prophylaxis in endovenous laser ablation with and without phlebectomy. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2017;5:515–23. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.12.002>.
- [128] Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, et al. Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *European Journal of Pharmacology* 2018;820:222–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.037>.
- [129] Chatrou MLL, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Vascular calcification: The price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Reviews* 2012;26:155–66. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.03.002>.
- [130] Mack JM, Richter GT, Crary SE. Effectiveness and Safety of Treatment with Direct Oral Anticoagulant Rivaroxaban in Patients with Slow-Flow Vascular Malformations: A Case Series. *Lymphatic Research and Biology* 2018;16:278–81. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0029>.
- [131] Cohen H, Efthymiou M, Isenberg DA. Use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:1028–39. <https://doi.org/10.1111/jth.14017>.

[132] Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187–205. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1319-y>.

# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ✍ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ✍ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ✍ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ✍ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ✍ Les médecins seront mes frères.*
- ✍ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ✍ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ✍ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*








# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية. 
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه. 
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول. 
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي. 
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب. 
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي. 
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي. 
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها. 
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد. 

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله 

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 431

سنة : 2021

## مكان مضادات التخثر الفموية المباشرة في جراحة الأوعية الدموية.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة مروى برزوك.

المزادة في 30 شتنبر 1995 بآسفي

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات التخثر الفموية المباشرة، جراحة الأوعية الدموية، مضادات الفيتامين K، الجلطات الدموية الوريدية، أمراض الشرايين الطرفية.

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد إبراهيم لكحل

أستاذ في جراحة الأوعية

مشرف

السيد حسن توفيق شطاطا

أستاذ مبرز في جراحة الأوعية

عضو

السيد عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد سمير خلوفي

أستاذ في جراحة الأوعية