

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 243

**MISE AU POINT SUR LES NOUVEAUX**  
**ANTICOAGULANTS PAR VOIE ORALE**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mme. Sara AOUAME**

*Née le 03 Mars 1987 à Fès*

*De L'École Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES**: Nouveaux anticoagulants – Voie orale – Thrombose veineuse.

**JURY**

**Mr. A. MAHMOUDI**

Professeur de Réanimation-Anesthésie

**Mr. S. M. HANAFI**

Professeur de Réanimation-Anesthésie

**Mr. A. CHOHO**

Professeur de Chirurgie Générale

**Mr. A. MESSARY**

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

**Mr. A. EL KARTOUTI**

Professeur Agrégé de Pharmacologie Clinique

**PRESIDENT &  
RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
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

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

**Mai et Octobre 1981**

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

**Novembre 1983**

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

#### Décembre 1984

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

#### Novembre et Décembre 1985

- |   |   |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 20. Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 22. Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-ptisiologie                        |

#### Janvier, Février et Décembre 1987

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 25. Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 26. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 27. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-ptisiologie           |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| Pr. YAHYAOUI Mohamed                     | Neurologie                   |

#### Décembre 1988

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 36. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. TOLOUNE Farida*                 | Médecine Interne         |

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed            | Médecine Interne         |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed              | Médecine Interne         |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie              |
| 42. Pr. CHAD Bouziane              | Pathologie Chirurgicale  |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid              | Pathologie Chirurgicale  |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed*           | Médecine-Interne         |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha             | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima            | Anatomie-Pathologique    |
| 47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |
| 48. Pr. SEDRATI Omar*              | Dermatologie             |
| 49. Pr. TAZI Saoud Anas            | Anesthésie Réanimation   |

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

50.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
51.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
52.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
53.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
54.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
55.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
56.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
57.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
58.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
59.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
60.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
61.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
62.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
63.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
64.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
65.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
66.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
67.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

68.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
69.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
70.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
71.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
72.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
73.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
74.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
75.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
76.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
77.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
78.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
79.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
80.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
81.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
82.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
83.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

84.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
85.	Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
86.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie

88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najja	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

#### Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique

128. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
129. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique

168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-ptisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-ptisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
205. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

#### Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
209. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie

210. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
212. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
214. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
215. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
216. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
219. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
221. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
222. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
223. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
225. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
226. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

#### Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
230. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
231. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
232. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
233. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
235. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
236. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
237. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
238. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
240. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
241. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
242. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
243. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie

252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

#### Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*       | Gynécologie Obstétrique  |
| 295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*       | Cardiologie              |
| 296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*           | Médecine Interne         |
| 297. Pr. OUJILAL Abdelilah             | Oto-Rhino-Laryngologie   |
| 298. Pr. RACHID Khalid *               | Traumatologie Orthopédie |
| 299. Pr. RAISS Mohamed                 | Chirurgie Générale       |
| 300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie       |
| 301. Pr. RHOU Hakima                   | Néphrologie              |
| 302. Pr. SIAH Samir *                  | Anesthésie Réanimation   |
| 303. Pr. THIMOU Amal                   | Pédiatrie                |
| 304. Pr. ZENTAR Aziz*                  | Chirurgie Générale       |

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 305. Pr. ABDELLAH El Hassan      | Ophtalmologie                             |
| 306. Pr. AMRANI Mariam           | Anatomie Pathologique                     |
| 307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| 308. Pr. BENKIRANE Ahmed*        | Gastro-Entérologie                        |
| 309. Pr. BENRAMDANE Larbi*       | Chimie Analytique                         |
| 310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*      | Anesthésie Réanimation                    |
| 311. Pr. BOULAADAS Malik         | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 312. Pr. BOURAZZA Ahmed*         | Neurologie                                |
| 313. Pr. CHAGAR Belkacem*        | Traumatologie Orthopédie                  |
| 314. Pr. CHERRADI Nadia          | Anatomie Pathologique                     |
| 315. Pr. EL FENNI Jamal*         | Radiologie                                |
| 316. Pr. EL HANCHI ZAKI          | Gynécologie Obstétrique                   |
| 317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed   | Pédiatrie                                 |
| 318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie                               |
| 319. Pr. HACHI Hafid             | Chirurgie Générale                        |
| 320. Pr. JABOUIRIK Fatima        | Pédiatrie                                 |
| 321. Pr. KARMANE Abdelouahed     | Ophtalmologie                             |
| 322. Pr. KHABOUZE Samira         | Gynécologie Obstétrique                   |
| 323. Pr. KHARMAZ Mohamed         | Traumatologie Orthopédie                  |
| 324. Pr. LEZREK Mohammed*        | Urologie                                  |
| 325. Pr. MOUGHIL Said            | Chirurgie Cardio-Vasculaire               |
| 326. Pr. NAOUMI Asmae*           | Ophtalmologie                             |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*        | Gastro-Entérologie                        |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah*        | Pharmacie Clinique                        |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad            | Chirurgie Générale                        |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila           | Cardiologie                               |

#### **Janvier 2005**

- |                                |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah      | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale                 |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid   | Microbiologie                      |

334. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
336. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
337. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
338. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
339. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
340. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
341. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
343. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
347. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
348. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
349. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
350. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
354. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
355. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
358. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
401. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
404. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
405 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 431. Pr. SEFIANI Sana  
 432. Pr. SOUALHI Mouna  
 434. Pr. TELLAL Saida\*  
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 439. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 440. Pr. TOUATI Zakia  
 441. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 443. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq \*  
 450. Pr. GHARIB Noureddine  
 451. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 452. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhousain \*  
 459. Pr. MRANI Saad \*  
 460. Pr. GANA Rachid  
 461. Pr. ICHOU Mohamed \*

Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale

485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Décembre 2008**

484. Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

### **Mars 2009**

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique

503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamyia	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-ptisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamyia	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

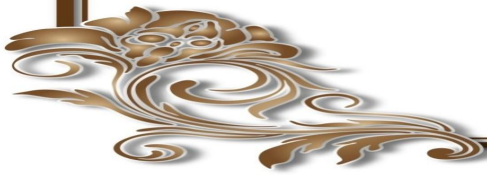
*\* Enseignants Militaires*

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

*PROFESSEURS*

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M <sup>ed</sup>	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

# *Dédicaces*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état major général*  
*des forces armées royales.*

*Que dieu le glorifie et préserve son royaume.*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*ALI ABROUQ :*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

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

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

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

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

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***KHALID LAZRAK:***

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***MOHAMMED JANATI IDRISSE:***

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***HDA ABDELHAMID:***

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

## *A ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, une source de tendresse et un exemple de dévouement inégal.*

*Tes prières, ta bénédiction, ton amour et ton soutien inconditionnel m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous tes sacrifices, depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance, de mon profond amour et attachement et du grand respect que je te dois.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*



*A mon cher père:*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends.*

*J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.*

*Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.*



*A mon très cher mari:*

*Pour ta tendresse infinie, ton amour incomparable, tes conseils judicieux et tes encouragements, tu es tout simplement spécial et unique.*

*Je te remercie pour tous les beaux moments que nous avons partagés ...*

*Je te remercie de m'avoir appris à prendre des décisions dans la vie...*

*Je te remercie pour ta présence, ton affection et l'épaule inconditionnelle que tu représentes pour moi...*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus profonds.*

*Que Dieu nous garde unis pour toujours.*



### *A ma très chère sœur*

*Tu es ma sœur, mon amie et ma confidente, tu as toujours su m'écouter et m'encourager. Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

### *A mon cher frère*

*Je te dédie ce travail en témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je te porte. Que Dieu te protège, t'assure bonne santé et heureuse longue vie et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*



*A la mémoire de ma grand-mère*

*Ni la mort ni le temps n'effaceront de ma mémoire votre affection, votre amour et votre gentillesse. J'aurais aimé que vous nous partagiez ce bonheur ; telle est la volonté du bon Dieu.*

*Puisse le très haut vous accueillir en sa sainte miséricorde.*

*A mon grand père,*

*A mes tantes et mes oncles*

*A mes cousins et cousines*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*



*A mes beaux parents*

*Vous nous avez accueillis chez vous, vous nous avez soutenu et aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous en serai toujours reconnaissante et soyez assurés de mon estime et mon profond respect.*

*A mes beaux frères :*

*Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères.*

*Je vous souhaite bonheur, santé et prospérité.*



*A mes amies intimes :*  
*HOUDA CHEIKH et la famille CHEIKH*  
*AWTEF KELATI et la famille KELATI*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.*

*Nous avons partagé des souvenirs agréables et vous avez toujours fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour pur.*

*Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.*

*A mes amies*

*Aya SOBHI, Soumia FAID, Fatima SALEK, Hind ANOUAR,  
Siham ASRI, Fatima, Siham, Maryam, Majda, Asmaa,  
Manal, Sara, Rajaa, Nabila, Oumama.....*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



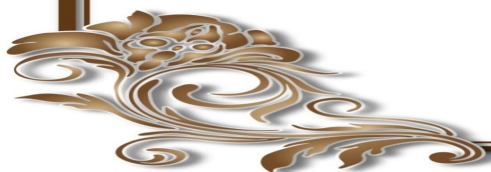
*A toute personne qui a contribué de près  
ou de loin à la réalisation de ce travail*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*

*A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.*



# *Remerciements*



*A notre Maître et Président et Rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur ABDELKARIM MAHMOUDI  
Professeur d'Anesthésie-Réanimation et Chef du pôle  
Anesthésie- Réanimation – Urgences de l'hôpital militaire  
My Ismail- Meknès*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre générosité et amabilité .Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.*



*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur SIDI MOHAMED HANAFI*  
*Professeur d'Anesthésie-Réanimation*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.*

*Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification de notre profession.*

*Notre reconnaissance n'a d'égal que notre admiration pour vos qualités intellectuelles et humaines.*

*Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre admiration.*



*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur ABDELKARIM CHOHO  
Professeur de chirurgie générale*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*

*Nous avons eu la chance de compter parmi vos étudiants, et de profiter de l'étendue de votre savoir, Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments respectueux.*



*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur ABDELHAMID MESSARY*  
*Professeur D'Oto-Rhino-laryngologie*

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaine et professionnelles.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre estime et de notre profond respect.*



*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur le professeur ABDESSALAM EL KARTOUTI*

*Professeur agrégé de Pharmacologie Clinique*

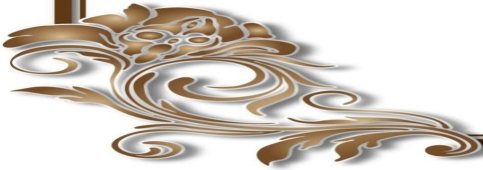
*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration pour vos qualités humaines et compétences professionnelles.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.*



# *Sommaire*



<b>I-INTRODUCTION</b> .....	1
A-PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION .....	4
1-Initiation de la coagulation .....	8
2- Thrombinoformation .....	9
3- Fibrinoformation .....	10
4- Régulation de la coagulation .....	10
5- Exploration de la coagulation .....	11
5-1-Prélèvement de bonne qualité.....	11
5-2-Tests globaux.....	12
5-2-1-Exploration de la voie endogène: Temps de Céphaline Activé (TCA) .....	12
5-2-2-Exploration de la voie exogène: Temps de Quick (TQ) .....	12
5-3-Dosage spécifique des facteurs orienté par les tests globaux :.....	13
5-3-1-Dosage fonctionnel du fibrinogène .....	13
5-3-2-Dosage des facteurs de coagulation .....	13
5-3-3-Exploration des systèmes inhibiteurs de la coagulation :.....	13
B-HISTORIQUE DES ANTICOAGULANTS : .....	14
C-NOUVELLE APPROCHE DE LA CASCADE DE COAGULATION : .....	15
<b>II-ANTI VITAMINE K</b> .....	17
A-PHARMACOLOGIE .....	19
1-Mécanisme d'action des AVK .....	19
2-Pharmacocinétique et pharmacodynamie .....	20
2-1-L'administration.....	20
2-2-L'absorption.....	20
2-3-La biodisponibilité.....	20
2-4- C max .....	20

2-5-Le transport .....	20
2-6- La demi-vie .....	20
2-7- Le métabolisme .....	22
2-8- L'élimination .....	22
2-9-La posologie.....	22
2-10-Interférences médicamenteuses.....	22
2-10-1-Médicaments potentialisant l'effet anticoagulant des AVK.....	23
2-10-2-Médicaments potentialisant l'effet hémorragique sans influencer l'effet anticoagulant.....	23
2-10-3-Médicaments inhibant l'effet anticoagulant des AVK .....	24
2-11-Facteurs qui influencent l'efficacité des AVK.....	25
2-11-1-Facteurs alimentaires .....	25
2-11-2 -Facteurs somatiques.....	26
2-11-3-Pharmacogénétique .....	26
2-11-4-AVK et grossesse.....	27
B-SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR AVK .....	27
1 –Le temps de Quick (TQ).....	27
2-L'INR.....	29
3-Le TCA .....	30
4-Modalités de prescription .....	30
C-ACCIDENTS ET INCIDENTS.....	33
1-Accidents hémorragiques aux AVK .....	33
1-1-manifestations hémorragiques .....	33
1-2-classification du saignement.....	34
1-3-Facteurs de risque prédictifs de saignement sous AVK .....	35
1-3-1-Score de Beyth et Landefeld.....	35

1-3-2- Intensité de l'anticoagulation (surdosage) .....	37
1-3-3- Age .....	37
1-3-4- Comorbidités .....	37
1-3-5- Début de traitement .....	38
1-3-6- Interactions médicamenteuses .....	38
1-3-7- Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique .....	39
1-3-8- Le risque hémorragique et variation de l'INR .....	39
1-3-9- Autres facteurs de risque .....	39
2- Autres accidents iatrogènes liés au traitement par AVK .....	40
2-1- Réactions immuno- allergiques .....	40
2-2- Autres .....	40
D- LIMITES: POURQUOI DE NOUVEAUX ANTICOAGULANTS .....	41
III- Nouveaux anticoagulants oraux : (anti Xa – anti IIa) .....	43
A – DEFINITION – AVANTAGES OU PROBLEMES .....	44
1- Être une molécule synthétique dirigée contre une cible unique .....	45
2- Avoir une demi-vie courte .....	45
3- Avoir une rapidité d'action .....	45
4- Avoir une pharmacologie prévisible .....	46
5- Ne pas avoir de nécessité d'une surveillance ni d'adaptation thérapeutique ...	46
6- Pouvoir donner une dose fixe .....	47
7- Ne pas avoir d'interactions médicamenteuses .....	48
8- Pouvoir les utiliser chez les patients fragiles (grand âge, petit poids, fonction rénale altérée) .....	48
9- Disposer d'un antidote .....	49
10- Avoir un moyen qui assure la compliance des patients .....	49

B-PHARMACOLOGIE .....	50
1-Le dabigatran .....	50
1-1-Pharmacocinétique.....	50
1-2-Pharmacodynamie.....	52
2-Le rivaroxaban.....	52
2-1-Pharmacocinétique.....	52
2-2-Pharmacodynamie.....	53
3-L'apixaban.....	54
3-1-Pharmacocinétique.....	54
2-2-Pharmacodynamie.....	54
4-Interactions médicamenteuses des nouveaux anticoagulants.....	56
5-Indications des nouveaux anticoagulants oraux .....	57
5-1-Le dabigatran .....	57
5-2-Le rivaroxaban .....	58
5-3-L'apixaban.....	58
C-INFLUENCE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS SUR LE TP/TCA.....	59
1-Interférences des nouveaux anticoagulants avec les tests de coagulation .....	59
2-Intérêt d'une surveillance biologique pour les patients traités par les nouveaux anticoagulants : pour qui et avec quel test ? .....	63
2-1-Quels patients ? .....	63
2-2- Quel test biologique ?.....	64
2-3-Comment interpréter le test ? .....	65
D-COMPLICATIONS LIEES A L'UTILISATION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX : QUESTIONS NON RESOLUES .....	66
1-Risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux:.....	66

2- Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique : Quelle conduite tenir en cas de surdosage avec hémorragie ? .....	73
3-Adaptation des doses : .....	76
3-1-En cas d'insuffisance rénale .....	76
3-2- Le patient âgé : efficacité et sécurité .....	76
E-COMPARAISON ANTI XA / ANTI IIA .....	80
IV-Comparaison aux anticoagulants de référence .....	82
A-LA PREVENTION DE LA TVP .....	83
1-Dabigatran .....	83
2-Rivaroxaban .....	87
3-Apixaban .....	89
B-LE TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE .....	90
1-Dabigatran .....	90
2- Rivaroxaban .....	93
C-LA PREVENTION DU RISQUE EMBOLIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE .....	96
1-Dabigatran .....	96
2-Rivaroxaban .....	98
3-Apixaban .....	99
V- Rôle du médecin généraliste .....	102
A-IDENTIFIER LES PATIENTS CANDIDATS AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS: .....	103
B-CHOISIR PARMIS LES NOUVELLES MOLECULES .....	108
C-S'ASSURER DE L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT .....	109
D-ADAPTER LES DOSES AU CAS PAR CAS .....	110
E-S'ASSURER DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE .....	112

F-GERER L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN CAS DE PROCEDURES DIAGNOSTIQUES OU THERAPEUTIQUES INVASIVES .....	114
G-GERER LES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES .....	115
<b>VI-CONCLUSION</b> .....	<b>116</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>118</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>122</b>

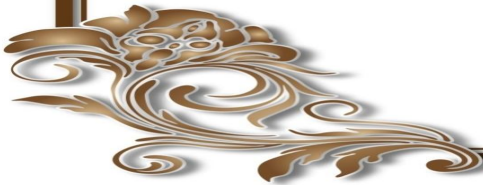


## Liste des Abréviations

<b>ACFA</b>	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ALAT</b>	: Alanine amino-transférase
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ASAT</b>	: Aspartate amino-transférase.
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	: Anti- vitamine k
<b>C max</b>	: Concentration plasmatique maximale
<b>CCP</b>	: Complexe prothrombinique humain.
<b>Clcr</b>	: Clearance de créatinine.
<b>CYP2C9</b>	: Cytochrome P 2C9.
<b>ETEVE</b>	: Événement thrombo-embolique veineux
<b>FA</b>	: Fibrillation atriale
<b>FT</b>	: Facteur tissulaire
<b>HBPM</b>	: Héparine de bas poids moléculaire
<b>HNF</b>	: Héparine non fractionnée
<b>IDM</b>	: Infarctus du myocarde
<b>INR</b>	: International normalized ratio

<b>Mg</b>	: Milligramme
<b>Mm Hg</b>	: Millimètre de mercure
<b>PAM</b>	: Pression artérielle moyenne
<b>PAS</b>	: Pression artérielle systolique
<b>Per os</b>	: par voie orale
<b>PFC</b>	: Plasma frais congelé
<b>P-gp</b>	: glycoprotéine P
<b>Plp</b>	: Phospholipides
<b>PM</b>	: Poids moléculaire
<b>PPP</b>	: Plasma pauvre en plaquettes
<b>PTG</b>	: Prothèse totale du genou
<b>PTH</b>	: Prothèse totale de la hanche
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activé
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TQ</b>	: Temps de quick
<b>TVP</b>	: Thrombose veineuse profonde
<b>VKOR1</b>	: Vitamin K epoxid reductase complex subunit 1
<b>VN</b>	: Valeur normale

# *I-Introduction*



Depuis des décennies, et Jusqu'à une période récente les médicaments utilisés dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique se limitaient à deux classes d'anticoagulants : les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et des antagonistes de la vitamine K (AVK).

Les HBPM, largement utilisées en prophylaxie et en traitement curatif initial des thromboses veineuses profondes (TVP), présentent de nombreux inconvénients qui incluent l'administration par voie parentérale, l'élimination rénale qui expose à l'accumulation, l'absence d'antagoniste efficace et le risque de thrombopénie induite.

Les AVK, agents anti thrombotiques les plus utilisés dans la prévention et le traitement des accidents thromboemboliques au long cours, Leur efficacité est bien connue ainsi que leurs inconvénients qui sont essentiellement la nécessité d'un contrôle régulier de l'activité anticoagulante en raison d'un index thérapeutique étroit, les ajustements posologiques fréquents et parfois complexes, ainsi que les interactions médicamenteuses et alimentaires multiples.

Il existe donc un véritable besoin de nouveaux anticoagulants ;

Les progrès accomplis dans la connaissance des mécanismes impliqués dans l'hémostase et sa régulation ainsi que dans la thrombogénèse ont permis d'identifier de nouvelles cibles pharmacologiques, et de mettre au point de nouveaux médicaments. Ces nouveaux anticoagulants oraux ont en commun :

leur origine synthétique, l'inhibition directe et hautement sélective d'un facteur activé de la coagulation, le facteur X activé (Xa) ou la thrombine (IIa), l'administration à doses fixes, avec moins d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique comparativement aux AVK. Il n'en existe toutefois pas d'antidote spécifique.

Globalement, le programme de développement clinique des nouveaux anticoagulants est comparable. Les nouvelles molécules ont tout d'abord été évaluées en prévention de la TVP au décours d'une chirurgie orthopédique majeure, et trois d'entre elles sont actuellement disponibles dans cette indication (Pradaxa®, Xarelto® et Eliquis®). Plusieurs études cliniques récemment publiées ou en cours conduiront à de nouvelles indications telles que le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention du risque embolique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA).

Les objectifs de ce travail sont d'une part de mettre le point sur les connaissances actuelles des anticoagulants et de faire connaître les nouvelles thérapies et les nouvelles cibles thérapeutiques qui sont l'objet d'innovations importantes, et d'autre part de dresser un état des lieux du développement clinique des nouveaux anticoagulants oraux, et enfin de discuter du rôle du médecin généraliste confronté à l'arrivée de ces nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique.

## **A-PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION :**

Les phénomènes d'hémostase ont pour finalité de limiter les déperditions sanguines, grâce au colmatage des brèches vasculaires par un caillot fait de plaquettes et de fibrine. Ils mettent en jeu les vaisseaux, les plaquettes sanguines et des protéines plasmatiques. Il est habituel de distinguer deux types de processus:

- ✧ L'hémostase primaire : qui comprend la séquence d'événements qui permettent la formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la lésion vasculaire.
- ✧ Et la coagulation plasmatique : qui englobe les réactions enzymatiques qui conduisent à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La distinction est en réalité artificielle, car les deux processus sont simultanés et interdépendants. [1].

La conception classique du phénomène de la coagulation comportait 2 voies d'activation: voie intrinsèque et voie extrinsèque, alors que le déroulement de la coagulation in vivo ne respecte pas cette distinction. Cette conception d'ailleurs correspond en fait aux processus de la coagulation in vitro.

L'activation de la coagulation répond, in vivo, aux lésions vasculaires qui exposent le sous-endothélium au contact du sang, et aux plaies tissulaires qui

introduisent dans la circulation une substance pro-coagulante, appelée facteur tissulaire.

La coagulation est faite d'une série de réactions enzymatiques, qui font intervenir les plaquettes et les facteurs plasmatiques de coagulation. Ces réactions sont caractérisées par la transformation de pro-enzymes en enzymes, par protéolyse limitée. Elles ont pour particularité de comporter des interactions moléculaires, protéine-protéine et protéine-surface membranaire, qui ont pour conséquence d'amplifier le processus d'activation et de le localiser au niveau de la brèche vasculaire. [2,3]

Les réactions enzymatiques qui aboutissent à la formation de fibrine sont modulées par des inhibiteurs physiologiques. L'équilibre qui existe entre les forces qui tendent à faire coaguler le sang et les mécanismes qui limitent la coagulation aux seules plaies vasculaires, est fondamental, car il détermine le maintien de la fluidité du sang dans le système vasculaire. [1]

Les protéines de la coagulation sont synthétisées dans les hépatocytes puis excrétées dans la circulation sanguine, à l'exception du facteur tissulaire produit par l'endothélium vasculaire.

Certaines protéines de la coagulation n'acquièrent leur activité fonctionnelle qu'en présence de la vitamine K. Ces protéines sont 4 facteurs de la coagulation: la prothrombine (facteur II), la proconvertine (facteur VII), le facteur anti-hémophilique B (facteur IX), et le facteur de Stuart (facteur X).

Tableau I: les facteurs de la coagulation [1].

Nomenclature internationale	synonymes	Lieu de synthèse	Concentration plasmatique $\mu\text{g/ml}$	Demi-vie	Fonction
I	Fibrinogène	Hépatocyte, Mégacaryocyte	2000-4000	3-4 jours	Substrat
II	Prothrombine	Hépatocyte	100-150	3-5 jours	Zymogène
V	Proaccélélerine	Hépatocyte et/ou cellule endothéliale	5-10	12-36 heures	Cofacteur
VII	Proconvertine	Hépatocyte	0,35-0,60	4-6 heures	Zymogène
VIII : C	Facteur antihémophilique A	?	?	10-16 heures	Cofacteur
IX	Facteur antihémophilique B	Hépatocyte	3-5	24 heures	Zymogène
X	Facteur de Stuart	Hépatocyte	7-17	36-48 heures	Zymogène
XI	Plasma thromboplastin antécédent (PTA)	?	3-6	2-3 jours	Zymogène
XII	Facteur Hageman	?	30-40	2 jours	Zymogène
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte, mégacaryocyte	20-30	7 jours	Zymogène
Prékallikréine	Facteur Fletcher	?	25-40	?	Zymogène
Kininogène de haut poids moléculaire	Facteur Fitzgerald	?	70-90	?	Cofacteur

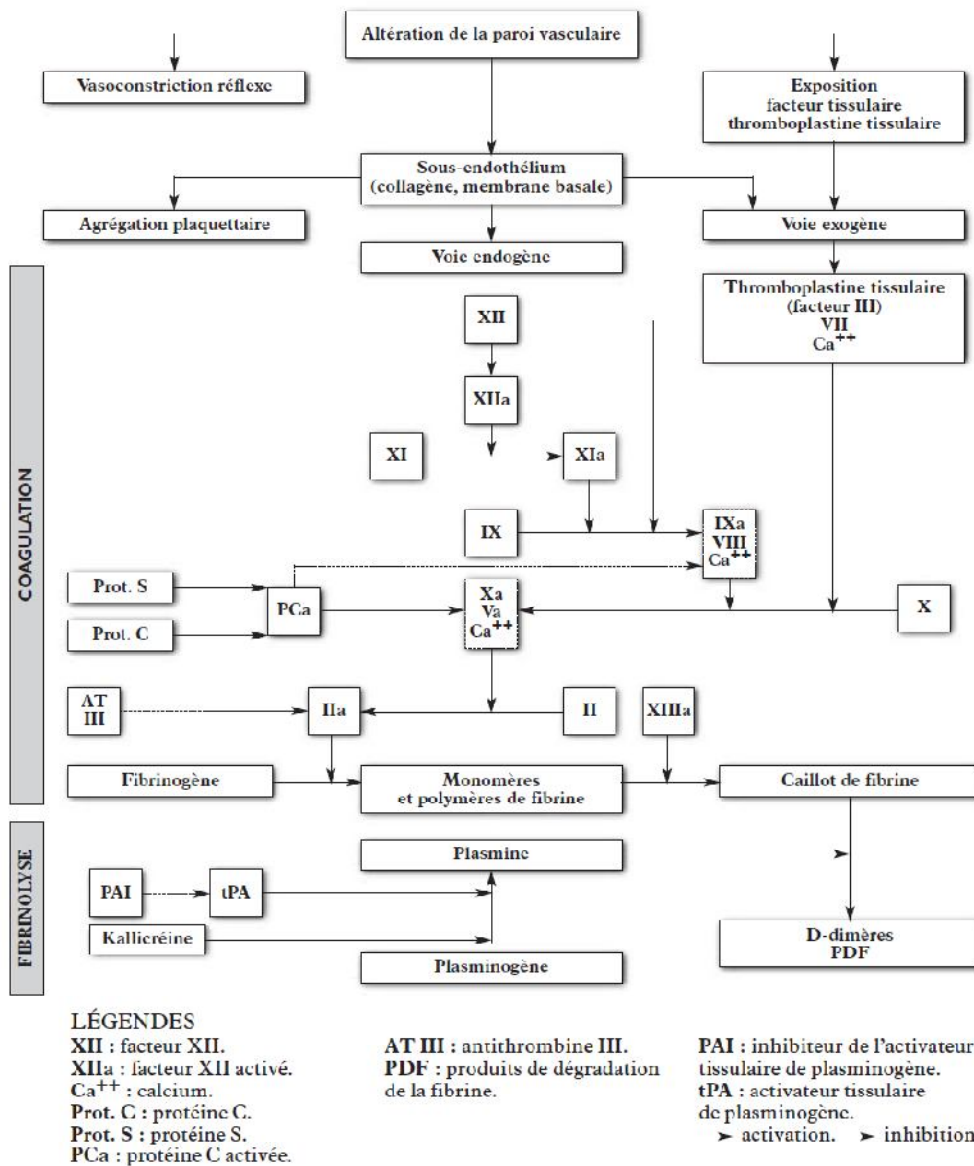
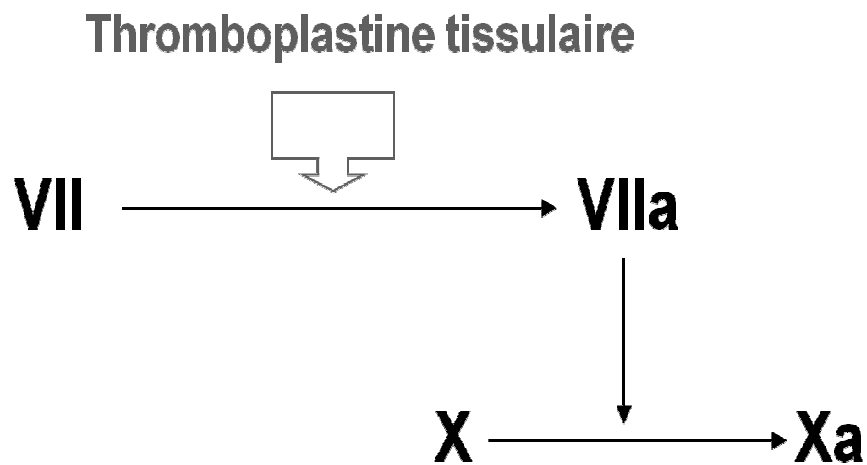


Figure 1 : vue schématique de l'hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse [4]

Schématiquement la coagulation comporte 3 étapes :

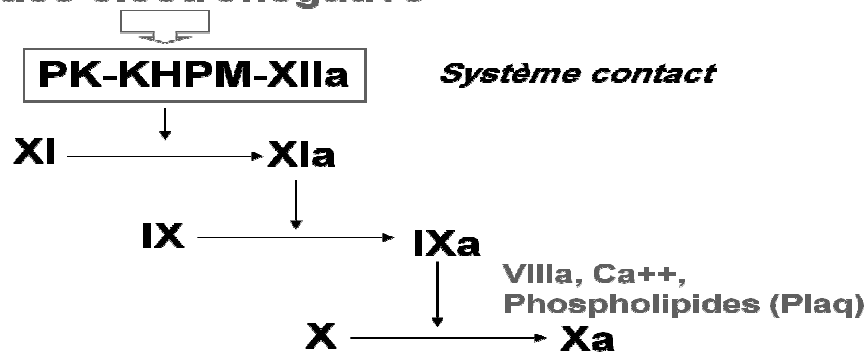
**1-Initiation de la coagulation:[5] :**

- **Par le facteur tissulaire :** lors d'une lésion vasculaire, le FT fixe le FVII circulant avec auto activation immédiate du FVII. Le Complexe FT-VIIa active ensuite le FIX ou le FX à la surface des membranes des plaquettes activées initiant la voie tissulaire de la coagulation :



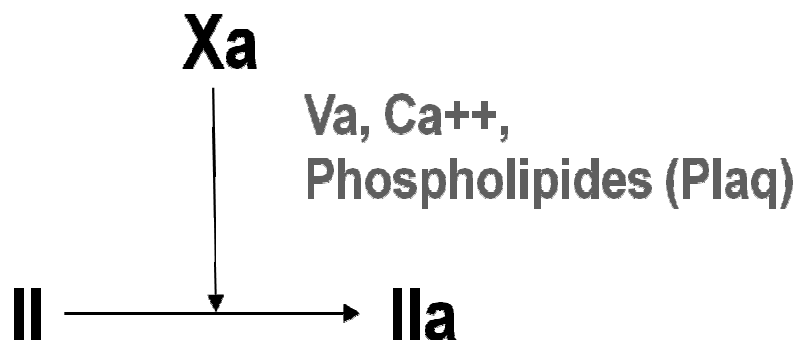
- **par le système contact** : l'Exposition du collagène sous endothélial (=surface électronégative) est capable d'activer le système contact (prékallicréine, FXII, KHPM et FXI) aboutissant à l'activation du FXI. Le FXIa active le FIX en présence des PLP initiant la voie intrinsèque de la coagulation :

**Surface électronégative**

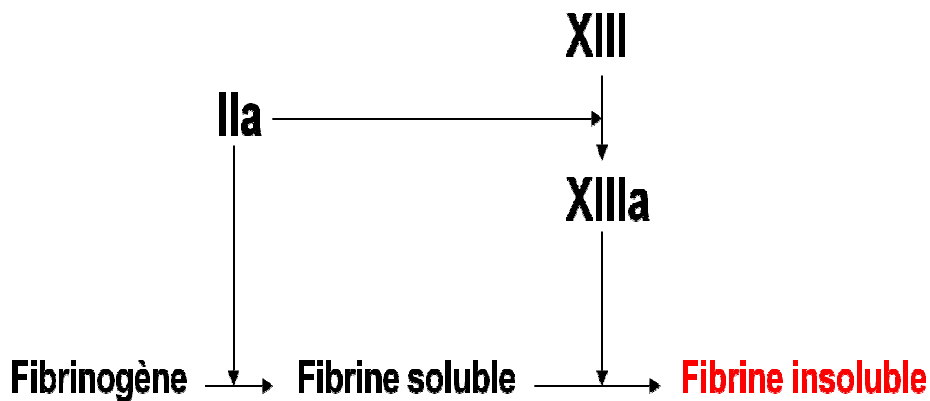


**2- Thrombinoformation :[5]:**

- Elle correspond à l'activation de la prothrombine en thrombine :

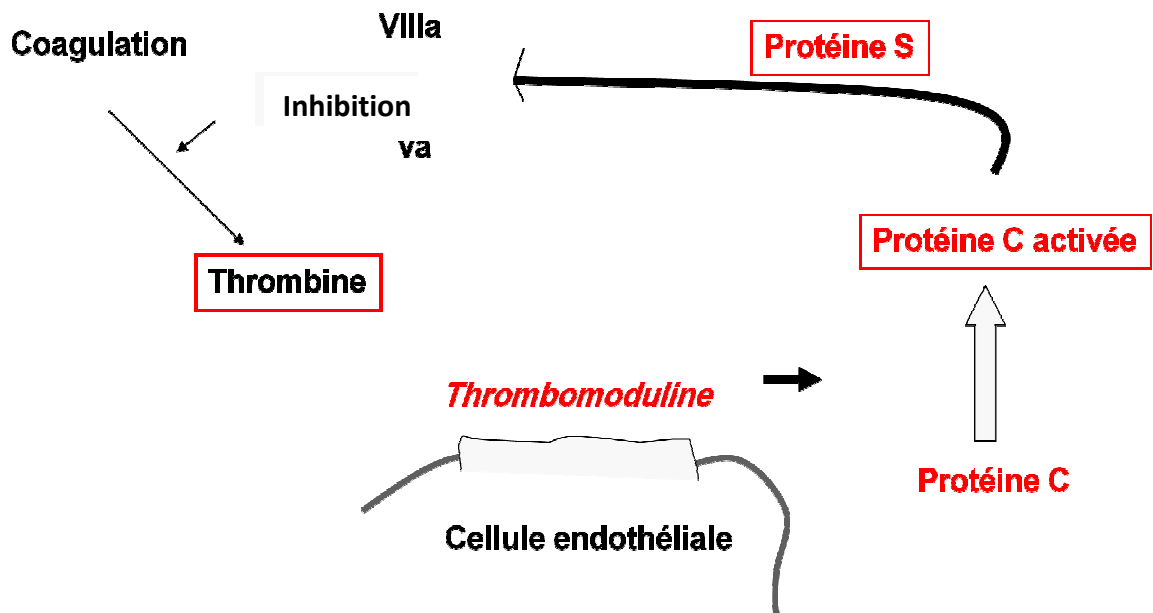


### 3- Fibrinoformation :[5]



### 4- Régulation de la coagulation :[5]

- L'extension de la coagulation et la survenue de thrombose est prévenue par deux systèmes inhibiteurs :
- **Anti-Thrombine III** : Protéine synthétisée au niveau hépatique, ayant la propriété d'inhibition de toutes les phases de la coagulation. Dans les conditions physiologiques, son action est lente. Mais en présence de l'héparine, son action est immédiate
- **Système protéine C- protéine S** : Protéine de synthèse hépatique, vitamine K dépendante :



## 5- Exploration de la coagulation :[5]:

### 5-1-Prélèvement de bonne qualité :

- Tube adéquat (Anticoagulant : Citrate).
- Seringue plastique.
- Ponction veineuse franche.
- Respect de la proportion: 9 volumes sang / 1 volume citrate.
- Mélange immédiat par retournement lent.
- Transport rapide au laboratoire.

## 5-2-Tests globaux :

### 5-2-1-Exploration de la voie endogène : Temps de Céphaline Activé

#### (TCA) :

- Principe : Temps de coagulation à 37°C d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) recalcifié en présence de céphaline et activateur de la phase contact (Kaolin, acide ellagique).
- Mode opératoire : Incubation à 37°C du PPP (1Volume) et du mélange céphaline / activateur (1Volume) pendant 2-5 min selon les réactifs. Ajout du CaCl<sub>2</sub> (1Volume). Constater l'apparition du caillot de fibrine.
- Expression des résultats :
  - TCA du patient comparé au TCA témoin.
  - Valeurs normales selon réactif et âge du patient :
  - Ratio TCA patient /TCA témoin < 1,2-1,5.

### 5-2-2-Exploration de la voie exogène : Temps de Quick (TQ) :

- Appelé également improprement taux de prothrombine (TP) :
- Principe : Temps de coagulation à 37°C d'un PPP recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine.
- Mode opératoire : Incubation à 37°C du PPP (1Volume) et de thromboplastine calcique (2Volume). Constater l'apparition du caillot de fibrine.

- Expression des résultats :

- En seconde par rapport au temps témoin (10-14sec)
- Taux de Prothrombine (TP) exprimé en %. VN: 70-100%.
- L'INR : international normalized ratio est utilisé pour la surveillance du traitement AVK afin de réduire les variations liées aux différentes thromboplastines.
- $INR = [TQ \text{ patient} / TQ \text{ témoin}]$

### **5-3-Dosage spécifique des facteurs orienté par les tests globaux :**

#### 5-3-1-Dosage fonctionnel du fibrinogène :

- La mesure adopte la méthode chronométrique de Von Glauss : cette méthode mesure le temps de coagulation à 37°C d'un Plasma Pauvre en Plaquettes dilué en présence de  $Ca^{2+}$  et d'un excès de thrombine.
- Le résultat est interprété par rapport à une droite de calibration réalisée à l'aide d'un plasma titré en fibrinogène.
- VN: 2-4g/l.

#### 5-3-2-Dosage des facteurs de coagulation :

#### 5-3-3-Exploration des systèmes inhibiteurs de la coagulation :

- dosage de l'activité de la protéine C ;
- dosage de l'activité de la protéine S ;
- dosage de l'activité de l'anti thrombine.

## **B-HISTORIQUE DES ANTICOAGULANTS :**

-L'héparine a été découverte en 1916 par Jay McLean à la Johns Hopkins University de Baltimore et utilisée en clinique pour la première fois en 1935.

- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), perfectionnement de l'héparine non fractionnée (HNF), sont sur le marché depuis 1980.

-La découverte des coumarines remonte aux années 1920–30, d'abord comme substance d'origine végétale (sainfoin) et plus tard comme produits de synthèse. Ce n'est qu'en 1955 que le premier dérivé de ces substances a été introduit comme anticoagulant chez l'être humain (warfarine). Plusieurs dérivés ont été mis au point par la suite, dont les AVK, le plus utilisé est l'acénocoumarol (Sintrom®) [6]

-L'évolution thérapeutique des anticoagulants peut être représentée dans l'ordre chronologique suivant : [7]

- 1916 HNF découverte par McLean Howell
- 1939 HNF début utilisation en prophylaxie en orthopédie
- 1948 Warfarine mise au point
- 1954 Warfarine commercialisation
- 1976 HBPM début de mise au point
- 2002 Fondaparinux
- 2003-2006 Ximelagatran Exanta
- 2009 AMM européenne pour Dabigatran et Rivaroxaban

## **C-NOUVELLE APPROCHE DE LA CASCADE DE COAGULATION :**

Schématiquement, les anticoagulants peuvent être répartis en 3 classes :

- **Les antagonistes de la vitamine K (AVK)** qui diminuent les facteurs de coagulation.

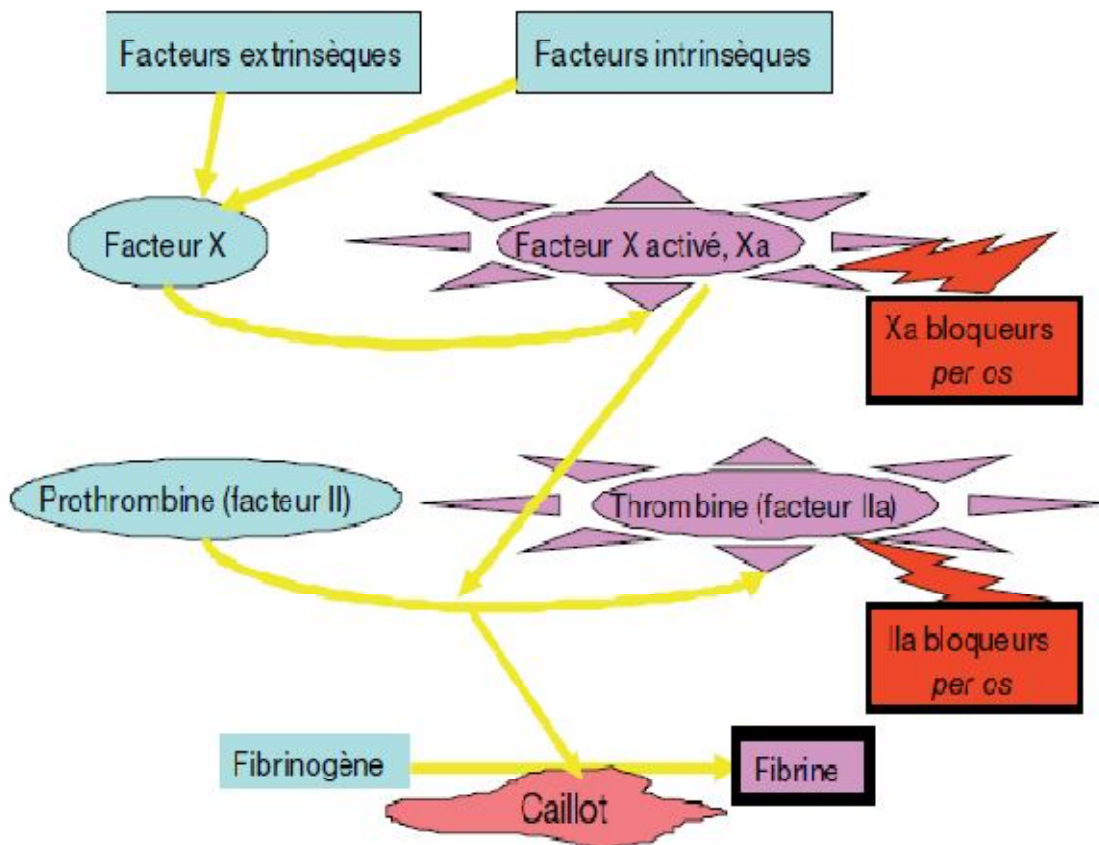
- **Les antithrombotiques antithrombine-dépendants** qui potentialisent l'antithrombine, inhibiteur naturel de la coagulation. L'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) potentialisent l'activité anticoagulante de l'antithrombine. Plus le poids moléculaire de l'héparine est faible plus elle potentialise l'activité anti Xa par rapport à l'activité anti IIa. Le fondaparinux, anti thrombotique de synthèse a le poids moléculaire le plus faible et une activité anti Xa pure.

- **Les inhibiteurs directs de la thrombine ou du facteur X a:** Deux sites d'action très prometteurs dans la cascade de la coagulation sont ressortis ces dernières années, avec un effet anti thrombotique efficace: le facteur X activé (F Xa) et la thrombine (facteur IIa). [8]

La thrombine ne fait pas que convertir le fibrinogène en fibrine, mais amplifie en plus sa propre synthèse par activation en feedback des facteurs V, VIII et XI. L'inhibition de la thrombine freine donc la production de fibrine tout en diminuant sa propre production.

Le F Xa est également une bonne cible du fait qu'une seule molécule peut produire plus de 1000 molécules de thrombine. L'inhibition du F Xa produirait ainsi une inhibition notable de la production de thrombine.

Il s'agit de nouvelles molécules de synthèse, qui s'opposent directement aux facteurs de la coagulation, par inhibition sélective de la thrombine ( IIa ) ou du facteur X activé ( Xa ) ;Elles se glissent dans le site actif des enzymes ,dont ils réduisent la productivité en empêchant l'accès du substrat naturel de façon spécifique, compétitive et réversible ,leur action est directement proportionnelle à leur concentration plasmatique. [6]



**Figure 2 :** Schéma simplifié de la cascade de la coagulation indiquant les niveaux d'intervention des nouveaux anticoagulants [9 ,10] :

*II-Anti vitamine k:*



Les antivitamines k (AVK) sont des anti thrombotiques oraux largement utilisés pour la prévention et le traitement de la thrombose artérielle et veineuse.

L'augmentation de leur utilisation s'explique par l'élargissement de leurs indications ainsi que le vieillissement de la population.

La prescription fréquente des AVK s'accompagne d'une augmentation des accidents iatrogènes liés à ce type de traitement. [11]

## **A-PHARMACOLOGIE :**

### **1-Mécanisme d'action des AVK : [12,13] :**

La vitamine k intervient au stade ultime de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X), c'est un cofacteur de la carboxylase qui transforme une dizaine de molécules d'acide glutamique de l'extrémité NH<sub>2</sub> terminale de la chaîne polypeptidique de chacun de ces facteurs en acide gammacarboxyglutamique. Seuls les facteurs gamma carboxylés peuvent se lier aux phospholipides anioniques des membranes cellulaires par l'intermédiaire de ponts calciques et participer à la génération de thrombine, notamment à la surface des plaquettes activées.

Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase hépatique, la vitamine k doit être sous forme réduite, alors que la vitamine k naturelle d'origine alimentaire est oxydée. Les AVK empêchent la réduction de la vitamine k en inhibant l'activité de deux enzymes impliquées dans ce mécanisme.

Plus récemment, on a reconnu l'effet de la vitamine k sur la gammacarboxylation de la protéine C et de la protéine S, éléments essentiels d'un système inhibiteur de la génération de thrombine à la surface de l'endothélium. Bien qu'il soit difficile d'évaluer l'importance respective de ces effets sur les facteurs de la coagulation et sur ce système inhibiteur, on sait que les malades qui présentent des thromboses en rapport avec un déficit constitutionnel en ces deux inhibiteurs, tirent bénéfice d'un traitement anticoagulant par les AVK.

## **2-Pharmacocinétique et pharmacodynamie :**

**2-1-L'administration** : des AVK se fait par voie orale ;

**2-2-L'absorption** des AVK par le tractus digestif est presque intégrale, [14,15]

**2-3-La biodisponibilité de ces molécules est de 100%, ce qui explique un effet plus stable pour les AVK de longue durée de vie ; [16]**

**2-4- C max** : la concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 6 heures après l'absorption orale (T max = 2 à 6h), [14,15]

**2-5-Le transport de plus de 90% des AVK** absorbées per os est assuré dans le plasma par liaison à l'albumine. Cette forme liée est pharmacologiquement inactive. Lorsque la concentration de la forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Ceci explique en partie l'effet prolongé des AVK après l'arrêt du traitement, ainsi que des phénomènes de surdosage qui peuvent apparaître quand d'autres médicaments qui déplacent les AVK de l'albumine sont administrés simultanément. [12,13]

**2-6- La demi-vie des facteurs** de la coagulation vitamine k dépendants, varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2-3 jours (facteur X, II). Après administration de l'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent seront les facteurs dont la demi vie est courte, tandis que les derniers seront ceux dont la demi vie est la plus longue. [12 ,13]

Les AVK ont toutes, une analogie avec la vitamine k. Elles sont scindées en deux groupes suivant leur pharmacocinétique: celles à demi vie courte dont l'effet anticoagulant apparait en 24 à 48 heures, et celles à demi vie longue dont l'effet apparait en 48 à 96 heures. Plus la durée de vie de l'AVK est longue, plus longue est la durée de réversibilité de son effet après arrêt du traitement. [16]

**Tableau II:** Principales caractéristiques des AVK [12,14]

	Médicament	Demi-vie	Durée d'action	Dose /comprimé
<b>Demi-vie courte</b>	Acénocoumarol (Sintrom®)	8 à 9h	48 à 96h	1 ou 4 mg
	Phénindione (Pindione®)	5 à 10h	24 à 48h	50mg
	Tioclomarol (Apegmone®)	24h	48 à 72h	4mg
<b>Demi-vie longue</b>	Fluindione (Préviscan®)	30h	48h	20mg
	Coumadine (Warfarine®)	35 à 45h	96 à 120h	2 à 10mg

### **2-7- Le métabolisme des AVK suit un cycle entéro-hépatique ;**

**2-8- L'élimination** des métabolites se fait au niveau des selles et des urines (rénale et hépatique). Les AVK à élimination lente permettent une plus grande stabilité des résultats biologiques et peut-être un risque hémorragique moindre. Leur longue durée d'action peut poser des problèmes en urgence. [11]

Le choix d'une AVK devrait donc s'appuyer sur la molécule, avec le meilleur rapport **bénéfice thrombotique/risque hémorragique**, en une prise par jour, le soir, afin d'adapter les doses au contrôle biologique du matin. Mais le choix reste difficile, du fait du manque de données dans la littérature entre les différentes AVK et le fait que les grandes études cliniques reposent principalement sur une seule molécule: la warfarine. [16]

**2-9-La posologie** conseillée pour les AVK dépend de la molécule utilisée et de la sensibilité du malade au médicament. Cette sensibilité étant imprévisible, la posologie doit être étroitement ajustée en fonction des résultats de la surveillance biologique.[14]

**2-10-Interférences médicamenteuses** : Un grand nombre de médicaments interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique des AVK, certains les potentialisent tandis que d'autres en diminuent l'activité.

Tout médicament se liant à l'albumine peut déplacer les AVK et augmenter l'effet anticoagulant d'une dose inchangée, d'autres médicaments exercent un effet antiagrégant qui s'ajoute à l'effet anticoagulant des AVK, d'autres molécules exercent un effet d'induction enzymatique et diminuent l'action des AVK. [12,14]. Le tableau III résume les principales interactions médicamenteuses.

2-10-1-Médicaments potentialisant l'effet anticoagulant des AVK :

[17,18 ,19]

- En augmentant les concentrations des AVK par inhibition de leur clairance : phénylbutazone, amiodarone, métronidazole, sulfipyrazone, disulfirame, cimétidine.
- En augmentant l'effet anticoagulant sans modifier les taux plasmatiques : céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération (inhibent la régénération de la vitamine K), clofibrate, héparine (inhibition du facteur IIa).
- En exacerbant la déficience en vitamine K : antibiotiques à large spectre, sulfonamides.
- Par mécanismes divers : sulfamides hypoglycémiants, chlorpromazine, acide tienilique et miconazole. Ces deux derniers médicaments qui entraînent une très forte potentialisation sont contre-indiqués en association avec les AVK.
- Par mécanisme inconnu : érythromycine, stéroïdes anabolisants.

2-10-2-Médicaments potentialisant l'effet hémorragique sans influencer

l'effet anticoagulant : [17,18 ,19]

- Par inhibition des fonctions plaquettaires : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines à fortes doses, moxalatan.

2-10-3-Médicaments inhibant l'effet anticoagulant des AVK : [17,18 ,19]

- En empêchant l'absorption : cholestyramine.
- En augmentant la clairance : barbiturique, rifampicine, carbamazépine, alcool (éthylisme chronique), moxalatan.

**Tableau III : Interférences médicamenteuses les plus importantes avec les AVK[12,20]**

	Médicaments cardiovasculaires	Antibiotiques	AINS	Neuroleptiques	Médicaments de l'appareil digestifs	Divers
Médicaments potentialisants	Amiodarone Quinidine Propranolol Simvastatine Fibrates Héparine Fondaparinux thrombolytiques	Cotrimoxazole Ciprofloxacine Erythromycine Tétracyclines Métronidazole Macrolides Chloramphénicol Céphalosporines	Aspirine piroxicam	Antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine	Cimétidine oméprazole	Tamoxifène Hormones thyroïdiennes Vitamine E Corticoïdes en bolus
Médicaments inhibiteurs		Rifampicine		Carbamazépine Phénobarbital	sucralfate	Vitamine k

## 2-11-Facteurs qui influencent l'efficacité des AVK:

Il y a un équilibre entre vitamine K et les AVK au niveau de l'hépatocyte. Pour une même dose d'AVK, tout facteur susceptible d'influencer le cycle normal de la vitamine K et d'en diminuer la quantité absorbée devient un facteur de surdosage et vice versa ;[14]

### 2-11-1-Facteurs alimentaires : [17,21]

- Un régime alimentaire comportant des aliments riches en vitamine K peut limiter l'effet des AVK.
- Un défaut d'apport en vitamine K ou un jeûne prolongé potentialise l'effet des AVK.

**Tableau IV** : Contenu en vitamine k de quelques aliments : [12]

Aliments	Vitamine k µg/%g	Aliments	Vitamine k µg/%g	Aliments	Vitamine k µg/%g
Lait entier	1	Beurre	50	Bœuf fumé	7,1
Côtelette	5,7	Champignon	6,4	Rouget	3,7
Jambon	7,3	Epinards	108	Sole	3,8
Pain blanc	3,3	Laitue	160	Pâtes	3,8
Thon frais	10	Brocolis	33	Maïs	3,8
Fromage	5	Choux-fleurs	33	Carotte	10
Semoule	3,8	Petits pois	7	Asperges	11
Riz	3,8	Pommes	4,6	tomates	18
Pain	3	Betteraves	4	choux	34
Concombres	4	Haricots	14	framboises	12
Oeufs	25	thon en boîte	11	huile d'olive	50
Blancs de poulet	4,5	Viande de cheval	6,7	Viande de lapin	4,5
Filet de poisson	4	Pommes de terre	4	orange	4

Le tableau IV donne le contenu en vitamine K de quelques aliments. Certains aliments sont particulièrement riches en vitamine K (laitue, épinards, choux, choux-fleurs, brocolis). La consommation de ces aliments est certes autorisée mais avec modération. Il est important de conserver un régime alimentaire équilibré et constant dans le temps. Pour mémoire, il a été observé que, pendant l'été, il était souvent nécessaire d'augmenter la dose d'AVK, probablement en raison d'une ingestion plus importante de légumes verts. [12, 20, 22]

2-11-2 -Facteurs somatiques : [17]

- Il existe un hyper catabolisme des facteurs de la coagulation lors de fièvre, cancers, hyperthyroïdie, entraîne une potentialisation de l'effet des AVK.

2-11-3-Pharmacogénétique : [23]

- Il est établi aujourd'hui que, en dehors des facteurs liés à l'observance, à l'alimentation, et aux interactions médicamenteuses, les facteurs génétiques jouent un rôle très important dans cette variabilité. Ces facteurs génétiques touchent deux points distincts :
  - Le polymorphisme génétique de cytochromes (CYP2C9) impliqués dans le métabolisme hépatique assurant l'élimination des AVK ;
  - Le polymorphisme génétique de la réductase (VKORC1) régulant le cycle de la vitamine K,

Les patients atteints de ces anomalies génétiques présentent de hauts risques de surdosage, donc d'hémorragie et requièrent de ce fait une posologie à l'équilibre plus faible.

2-11-4-AVK et grossesse : [17,18]

Les AVK passant la barrière fœto-placentaire, le traitement par AVK est formellement contre-indiqué pendant le 1<sup>o</sup> trimestre de la grossesse en raison du risque tératogène et pendant le dernier trimestre de la grossesse en raison du risque hémorragique. Il est possible de les utiliser pendant le 2<sup>e</sup> trimestre chez des femmes porteuses de prothèses valvulaires pour lesquelles une anticoagulation efficace peut être difficile à obtenir avec l'héparine. Enfin, la Coumadine et le Sintrom ne passant pas dans le lait maternel, on peut les utiliser si nécessaire pendant la période d'allaitement.

## **B-SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT PAR AVK:**

La surveillance biologique du traitement par AVK permet d'adapter la dose optimale pour chaque patient afin d'obtenir l'efficacité maximale, avec le risque minimum. Elle s'effectue par la mesure du temps de quick converti en INR.

### **1 -Le temps de Quick (TQ) : [14,17]**

Ce test explore l'activité globale de trois des quatre facteurs vitamine k dépendants : II, VII, et le X. le résultat peut être exprimé :

- En secondes : temps de Quick du patient comparé au temps du témoin,

- En ratio : rapport du temps du malade/temps du témoin,
- En taux de prothrombine : pourcentage par rapport à un pool de plasma témoin après établissement d'une droite d'étalonnage.

Ce test d'utilisation simple présente cependant un inconvénient important : la variabilité d'un laboratoire à l'autre, qui rend difficile la définition des zones thérapeutiques et le suivi efficace ; En effet, au cours d'un traitement AVK, 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 surtout la sensibilité du réactif utilisé : les thromboplastines.

Les différentes thromboplastines du commerce ont des sensibilités différentes vis-à-vis des facteurs vitamine K-dépendants, surtout pour le facteur X et le facteur VII. Ainsi pour un même niveau d'anti coagulation, une thromboplastine sensible donne un TQ plus bas qu'une thromboplastine moins sensible.

Depuis plusieurs années, différents essais de standardisation ont été menés dont le plus important est l'établissement de l'ISI ou index de sensibilité international qui caractérise la sensibilité de la thromboplastine utilisée.

- L' ISI , fourni par le fabricant du réactif ,est calculé par rapport à une thromboplastine étalon de référence de l'OMS .Une thromboplastine sensible a un ISI proche de 1,tandis qu'une thromboplastine moins sensible a un ISI proche de 2.

## 2-L'INR : [17]

L'étape ultime a été l'adoption par la Communauté internationale de l'INR ou "International normalized ratio" qui correspond à un mode d'expression nouveau du TQ. L'INR est le rapport du temps de Quick du patient sur celui du témoin élevé à la puissance ISI :

$$\text{INR} = \left[ \frac{\text{temps de Quick malade}}{\text{temps de Quick témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

-Ce mode d'expression doit permettre théoriquement l'obtention de résultats similaires quelle que soit la thromboplastine utilisée [18].L'INR est donc un progrès certain car il offre un langage international commun ainsi qu'une réduction des variations inter-laboratoires et devrait permettre un suivi thérapeutique plus précis des patients.

Toutefois, il reste encore des réserves et des problèmes quant à son utilisation:[17,24]

- Il ne s'adresse qu'aux traitements anticoagulants et n'est pas utilisable chez des patients présentant une insuffisance hépatocellulaire.
- Il semble plus adapté au suivi des patients sous AVK en phase stable qu'en début de traitement.
- Il perd de son exactitude avec des systèmes de détection automatique du caillot.
- L'INR ne représente donc pas la sécurité absolue, mais toutes les études s'accordent pour le trouver très supérieur aux autres modes d'expression. [17,19]

### **3-Le TCA : [17]**

Le TCA peut être associé au TQ pour la surveillance des traitements AVK, mais c'est un test peu sensible aux déficits en facteurs vitamine-K dépendants, sauf en ce qui concerne le IX. Il est utile dans deux situations :

- Le relais de l'héparinothérapie,
- La zone d'anticoagulation forte (INR > 4) où il permet de mieux préjuger du risque hémorragique.

### **4-Modalités de prescription : [17, 18, 19, 25] :**

La plupart du temps les AVK sont prescrits en relais de l'héparinothérapie pour assurer la prévention secondaire d'un accident thrombotique artériel ou veineux. Il est rare, dans la mesure où leur délai d'action est long, de les prescrire en première intention.

Le relais AVK-héparine précoce doit se généraliser pour éviter les risques de survenue des thrombopénies induites par l'héparine. Il semble, de plus, que l'efficacité clinique soit identique, que le relais soit précoce ou tardif.

Pendant cette période de relais, la surveillance biologique est particulièrement importante. Il est impératif que le traitement par héparine ne soit interrompu que lorsque l'INR est deux jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitée pour l'indication.

**Tableau V** : Zones thérapeutiques exprimées en INR selon l'indication  
du traitement AVK :[17]

Indications	INR
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prévention primaire des thromboses veineuses (chirurgie &amp; haut risque thrombotique)</li><li>- Traitement des thromboses veineuses</li><li>- et embolies pulmonaires</li><li>- Prévention des embolies systémiques en cas de : prothèse valvulaire tissulaire,</li><li>- fibrillation auriculaire, infarctus aigu du myocarde, cardiopathie valvulaire</li></ul>	2-3
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prothèse valvulaire mécanique</li><li>- Embolies systémiques récidivantes</li></ul>	3-4,5

Le chevauchement des deux traitements peut donc être assez long, mais il est impératif de respecter ces conditions afin d'éviter les récives de thrombose.

La dose nécessaire pour équilibrer le traitement est très variable d'un individu à l'autre. Les doses de charge en début de traitement sont dangereuses et doivent être abandonnées.

La dose initiale choisie sera donc arbitraire mais le plus souvent elle correspond à la dose moyenne quotidienne :

- Sintrom<sup>®</sup> : 1 comprimé (4 mg)
- Previscan<sup>®</sup> : 1 comprimé (20 mg)
- Apegmone<sup>®</sup> : 1 comprimé (4 mg)
- Coumadine<sup>®</sup> : 3 comprimés (6 mg : 3 x 2 mg)

Il est important de préciser que si on utilise des AVK de demi-vie courte comme le Sintrom, il est préférable de proposer 2 prises par jour.

La surveillance biologique doit être bien codifiée :

- En début de traitement : un contrôle biologique sera effectuée tous les jours au moment du relais, puis tous les 2 jours jusqu'à ce qu'un INR stable soit obtenu, confirmé par deux prélèvements successifs ;
- Pendant les quatre premières semaines, il est préférable de faire un contrôle hebdomadaire ;
- Par la suite si l'hypocoagulabilité est stable, le rythme sera d'un contrôle par mois. Si des ajustements de dose sont nécessaires, la fréquence des contrôles sera à nouveau augmentée.

La plupart des patients en traitement de longue durée ont un taux stable, mais des fluctuations inattendues peuvent se présenter nécessitant des ajustements de dose. Elles s'expliquent par des changements de régime alimentaire, des prises médicamenteuses non révélées, une docilité médiocre du patient, une automédication, une consommation d'alcool intermittente, ou une pathologie intercurrente... [17, 18, 19, 25]

## **C-ACCIDENTS ET INCIDENTS :**

La prescription fréquente des AVK s'accompagne d'une augmentation des accidents iatrogènes liés à ce type de traitement. Les accidents hémorragiques sont les complications les plus graves et les plus redoutées.

### **1-Accidents hémorragiques aux AVK :**

#### **1-1-manifestations hémorragiques :**

Elles sont extrêmement variées. Il est classique de distinguer les accidents mineurs, qui doivent être considérés comme une alarme nécessitant un avis médical, et les accidents graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Dans la littérature les hémorragies digestives sont considérées comme la complication la plus fréquente, et révèlent une lésion organique dans plus de deux tiers des cas. [26, 27,28] Les hématomes intramuraux et mésentériques sont plus rares et leur topographie préférentielle est proximale, duodénale, et surtout jéjunale. Les localisations coliques, particulièrement sigmoïdiennes, sont exceptionnelles. [29,30]

D'autres hémorragies liées au surdosage peuvent être observées comme l'hématome de la gaine du psoas avec le danger de la compression du nerf crural, les hématuries, les hémorragies de la sphère oto-rhino-laryngologique, les nécroses hémorragiques des surrénales qui sont rares, mais extrêmement graves [16], et enfin l'hémorragie intracrânienne considérée comme la complication la plus grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital avec un taux de mortalité qui avoisine 60 % des cas. [31, 32, 33, 34]

### **1-2-classification du saignement :**

La classification des saignements sous AVK manque d'uniformité, la plupart des auteurs s'accordent à classer ces hémorragies en fatales, majeurs, et mineurs. Ces classifications utilisent des éléments cliniques (localisation du saignement, importance, retentissement général), biologiques (chute de l'hémoglobine), voire organisationnels (nécessité d'une évaluation médicale, nécessité d'une transfusion sanguine) [35, 36, 37]

La classification la plus utilisée est celle de l'HAS avril 2008 : [38]

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

- hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels.
- instabilité hémodynamique: PAS < 90 mm Hg ou diminution de 40 mm Hg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mm Hg, ou tout signe de choc.
- nécessité d'un geste hémostatique urgent: chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie.
- nécessité de transfusion de culots globulaires.
- localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple: une hémorragie intracrânienne et intra-spinale, une hémorragie intraoculaire et rétro-orbitaire, un hémothorax, un hémo et rétropéritoine, un hémopéricarde, un hématome musculaire profond et/ou syndrome de loge, une hémorragie digestive aiguë, ou une hémarthrose.

S'il n'existe aucun de ces critères, l'hémorragie est qualifiée de non grave.

### **1-3-Facteurs de risque prédictifs de saignement sous AVK :**

La gravité des complications majeures des AVK rend important d'évaluer le rapport bénéfice/ risque propre à chaque malade.

Pour avoir les moyens d'évaluer ce rapport, il faudra d'une part, prendre en compte la prévalence du risque thromboembolique. D'autre part, identifier les facteurs de risque hémorragiques et tenter de mettre en place des indices de mesure de risque. [39]

Différents scores, établis en combinant les différents risques liés au traitement et au patient ont été proposés pour prédire le risque hémorragique individuel à l'instauration du traitement. Certains d'entre eux ont été validés par des études prospectives, mais aucun n'a de valeur prédictive positive ou négative suffisante pour influencer la pratique clinique. [40]

#### **1-3-1-Score de Beyth et Landefeld :**

Un travail réalisé par Beyth et Landefeld a permis de valider un index qui classe les patients en trois niveaux de risque, et de prévoir une incidence en fonction de leur score (**Figure 3**). Cet index a le mérite de s'appliquer aux malades tout venants, ce qui n'est pas le cas des études cliniques où les patients sont sélectionnés. Il est facilement mesurable en ambulatoire par le médecin traitant et permet de définir, dès l'instauration du traitement par AVK, les patients nécessitant une surveillance accrue. Néanmoins, il est important de considérer cet index comme un index évolutif qui peut se modifier pendant le suivi des patients. [11, 41, 42,]

Les auteurs indiquent que d'autres critères pourraient enrichir cet index.

L'index de Beyth et Landefeld est obtenu en additionnant 4 facteurs de risque indépendants. Il permet de classer les patients sous AVK en 3 catégories: (risque faible (score 0)- risque moyen (1 – 2)- risque élevé (3 – 4).) et de prévoir une probabilité de saignement hémorragique majeur en fonction de chaque score.

1-identifier les facteurs de risque:			
- Age >65.			
- Antécédent d'AVC.			
- Antécédent de saignement digestif.			
- Comorbidité: IDM, anémie, insuffisance rénale, diabète.			
2- Additionner les facteurs de risque.			
3- Classer le risque:			
0	1-2	3-4	
Faible	Moyen	Elevé	
4-Risque estimé de saignement majeur:			
	Faible	Moyen	Elevé
A 3 mois	2 %	5 %	23 %
A 12 mois	3 %	12 %	48 %

**Figure3** : Index de Beyth et Landefeld :[43]

### 1-3-2- Intensité de l'anticoagulation (surdosage) :

De nombreux progrès ont été faits dans la surveillance du traitement par l'AVK grâce à la normalisation liée à l'utilisation de l'INR, qui a remplacé le taux de prothrombine dont les variations inter laboratoires pouvaient être source d'erreurs dans l'adaptation posologique.

Des études randomisées, incluant des patients traités par AVK pour une thrombose veineuse profonde, une prothèse valvulaire mécanique, une ACFA, ou un syndrome des anti-phospholipides, ont toutes rapporté une relation entre l'objectif de l'INR et le risque hémorragique.[44] Ainsi les hémorragies sont plus fréquentes pour un INR>4 et beaucoup plus fréquentes pour un INR>5.[40, 44, 45] Chaque augmentation d'un point de l'INR atteint au-delà de 2, serait associée à une augmentation du risque hémorragique de 50%.

### 1-3-3- Age :

La lecture des études qui s'intéressent aux saignements, sous AVK, quelque soit leur localisation montre que la population touchée est une population dont l'âge est en moyenne de 80 ans [39, 46, 47], et ce pour les raisons suivantes: l'altération de la réponse générale aux médicaments, l'insuffisance rénale physiologique, les tares associées, la fragilité vasculaire et endothéliale, et la polymédication. [48]

### 1-3-4- Comorbidités :

Certaines conditions cliniques particulières sont reconnues comme facteurs de risque de saignement en cas de traitement par les AVK.

Les facteurs identifiés sont les suivants: l'hypertension artérielle, le diabète, les pathologies cérébro-vasculaires, les pathologies cardiaques graves, l'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, l'IDM récent, l'anémie sévère, la présence d'une pathologie néoplasique, l'insuffisance rénale (créatinine sérique > 1,5 mg /dl) ou hépatique. [43, 46, 49]

L'insuffisance hépatique intervient à double titre. D'une part, elle peut avoir un retentissement sur la production des facteurs de la coagulation et d'autre part, Sur l'élimination des AVK partiellement hépatique.

#### 1-3-5-Début de traitement :

Classiquement, on constate qu'il existe un risque accru d'événement hémorragique sous AVK à l'instauration du traitement. Ce phénomène est lié au fait que l'INR est moins stable en début de traitement, et à la détermination de la posologie pouvant être problématique chez certains patients. [39]

Une étude récente met bien en évidence une augmentation du risque dans les 90 jours suivant le début du traitement, le risque diminuant nettement au-delà. [39, 47]

#### 1-3-6- Interactions médicamenteuses :

L'association avec certains médicaments peut profondément modifier le niveau d'anticoagulation.

1-3-7-Relation entre le régime alimentaire et le risque hémorragique :

Il existe une interaction entre l'ingestion de certains légumes riches en vitamine k et le traitement par l'AVK. Ce type d'interaction n'est pas à l'origine d'accident hémorragique, mais parfois à un manque d'efficacité ou à des difficultés d'équilibration. En pratique, il est logique de maintenir une alimentation diversifiée et équilibrée en évitant de trop grands écarts. Ce n'est qu'en cas d'instabilité inexplicée de l'INR qu'un contrôle strict des apports en vitamines k (40mg/kg/j) est conseillé. [50]

1-3-8-Le risque hémorragique et variation de l'INR :

Une variation de l'anticoagulation, objectivée par une variation de l'INR, est associée à une augmentation de la fréquence des hémorragies indépendamment de l'INR moyen. Il existe en effet une relation entre le temps passé en dehors de la zone thérapeutique et la survenue d'un saignement. [39, 51, 52]

1-3-9-Autres facteurs de risque:

- Certaines caractéristiques génétiques, comme la présence de polymorphismes CYP2C92 ou 3, ou de l'allèle T du gène VKOR-1 pourraient augmenter le risque hémorragique chez les patients traités par AVK.
- La mauvaise compliance et l'insuffisance d'éducation thérapeutique peuvent être également en cause.
- Enfin, l'intoxication alcoolique est un facteur de risque encore discuté, tout comme la survenue de traumatisme. [39, 53, 54]

## **2-Autres accidents iatrogènes liés au traitement par AVK : [55]**

### **2-1-Réactions immuno- allergiques :**

- Œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire.
- Cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (surtout leuco neutropénie et thrombopénie).
- Insuffisance rénale par atteinte interstitielle ou glomérulaire liée à une vascularite allergique.
- Augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) et des phosphatases alcalines, voire véritable hépatite mixte à prédominance cholestatique.
- Rarement une dyspnée qui peut être le témoin d'une pneumopathie interstitielle.
- Rarement vascularite cutanée ou stomatite.
- Fièvre et hyper éosinophilie.
- Eczéma, éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse.

Les coumariniques peuvent aussi induire des réactions immuno-allergiques telles que des éruptions cutanées, rarement une vascularite ou une atteinte hépatique.

### **2-2-Autres :**

Les autres effets secondaires possibles sont les suivants:

- Diarrhée accompagnée ou non de stéatorrhée.
- Arthralgies isolées.
- Rarement alopécie.
- Rarement, nécrose cutanée localisée peut être en rapport avec un déficit en protéine C ou S.

## **D-LIMITES: POURQUOI DE NOUVEAUX ANTICOAGULANTS :[56, 57]**

Si le besoin de nouveaux anticoagulants se fait si fortement sentir, c'est que l'utilisation des médicaments actuellement disponibles pose de réels problèmes de santé publique.

La prise en charge thérapeutique actuelle de la maladie thromboembolique est biphasique, avec une première phase parentérale utilisant de l'héparine ou du fondaparinux avec un relais per os par les antagonistes de la vitamine K (AVK).

Depuis longtemps les anti vitamine K (AVK) sont la référence par voie orale dans le traitement anticoagulant au long cours. Les études cliniques ont confirmé leur efficacité dans le traitement de la maladie thromboembolique et des cardiopathies emboligènes. Mais ces médicaments anciens, bien connus, efficaces, et économiques, ont de nombreux inconvénients :

- Le décalage entre l'administration et l'effet ;
- La marge thérapeutique étroite ;
- La variabilité inter et intra individuelle de réponse ;
- Le besoin d'une surveillance biologique régulière et d'une Adaptation posologique selon les résultats ;
- De nombreuses interactions avec des médicaments et des aliments ;
- Enfin le risque de iatrogénie grave ; [58]

Ces inconvénients des AVK sont souvent problématiques chez les personnes âgées, pouvant conduire à une non-indication de ce traitement et à une perte de chance thérapeutique.

Le mode d'action des AVK explique cette difficulté de maniement pratique, « Dé-coagulants » plutôt qu'anticoagulants, ils agissent en interférant avec l'enzyme responsable de la régénération de la vitamine K, entraînant ainsi la formation dans la circulation de facteurs de coagulation inactifs. Trouver la juste dose capable d'entraîner une réduction optimale de l'activité des facteurs de coagulation reste délicat, vu la variabilité génétique de la sensibilité aux AVK d'une part, et d'autre part de la capacité, selon les individus, à métaboliser les AVK.

Depuis des années, chercheurs et industrie pharmaceutique étudient très activement des alternatives aux AVK. Finalement, des candidats sérieux sont apparus. Il s'agit de deux nouvelles classes d'anticoagulants :

- Les inhibiteurs directs non-peptidiques de la thrombine, dont la dénomination commune se termine par « - gatran » ;
- Les inhibiteurs directs du facteur X activé, avec une dénomination commune terminée par « -xaban ».

Ces deux classes de molécules sont de réels anticoagulants, ciblant des enzymes clés de la coagulation. Administrables par voie orale, avec un mécanisme d'action direct et rapide, et une pharmacologie plus prédictible permettant leur administration à des doses fixes, sans besoin de contrôle de la coagulation. Ainsi, La prise en charge thérapeutique de la maladie thromboembolique va être profondément modifiée.

*III-Nouveaux anticoagulants*

*oraux: (anti Xa –anti IIa)*



## **A –DEFINITION – AVANTAGES OU PROBLEMES : [59]**

Le développement de nouveaux anticoagulants administrables par voie orale a permis de répondre à un grand nombre de contraintes et difficultés de maniement des AVK. [60]

Les nouveaux anticoagulants oraux sont des inhibiteurs synthétiques, spécifiques et réversibles d'un facteur de la coagulation. Les molécules actuellement commercialisées en France sont :

- Le dabigatran (Pradaxa®,) qui inhibe le facteur IIa (thrombine),
- Le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) qui inhibent le facteur Xa. Contrairement aux héparines, les nouveaux anticoagulants oraux inhibent leur cible de façon directe et indépendante de l'antithrombine. [60]. Ils présentent de nombreux avantages théoriques par rapport à toutes les difficultés que l'on éprouve au quotidien avec les antivitamines K (AVK) oraux, mais leur utilisation soulève de nombreuses difficultés. Ces problèmes potentiels devront être résolus pour que l'introduction de ces molécules ne se trouve pas gâchée par un mésusage prématuré et qu'elles nous apportent tout ce que l'on attend d'elles.

Ces nouveaux anticoagulants relèvent un certain nombre de questions :

## **1- Être une molécule synthétique dirigée contre une cible unique :**

Certains ont choisi de développer un antagoniste de thrombine (anti-IIa), d'autres un antagoniste de facteur Xa. (anti-Xa). Faut-il mieux inhiber la thrombine que la génération de thrombine, faut-il mieux inhiber la coagulation plasmatique ou celle à la surface et dans le thrombus en formation ?

Les processus thrombotiques sont complexes et de ce fait, on va rencontrer des situations thrombotiques dans lesquelles un anti-IIa pourrait apparaître préférable à un anti-Xa et inversement avec potentiellement des choix spécifiques à faire. Dans les situations particulièrement complexes comme par exemple les thromboses sur valves, une thérapeutique multicible comme le sont les AVK ne serait-elle pas préférable à une cible unique : seules les études cliniques apporteront les réponses.

## **2- Avoir une demi-vie courte :**

Que l'effet anticoagulant disparaisse rapidement quand le traitement est arrêté et ne dure pas plusieurs jours comme avec les AVK est probablement un avantage. Mais en cas de mauvaise observance n'y a-t-il pas de risque de perte d'efficacité, de rebond ou encore d'hypercoagulabilité ?

## **3- Avoir une rapidité d'action :**

Que la molécule soit efficace en quelques heures est sûrement un avantage. Mais dans la reprise de l'anticoagulation en postopératoire, le caractère progressif des AVK était sûrement une facilité. La reprise rapide et

brutale d'une anticoagulation dans la période postopératoire avec ces nouvelles molécules chez les patients à risque thrombotique et hémorragique suggère un risque potentiellement hémorragique contre lequel il faudra peut-être avoir recours à une héparine de bas poids moléculaire, donnée à dose progressivement croissante comme on le fait actuellement.

#### **4-Avoir une pharmacologie prévisible :**

On connaît les différentes pharmacocinétiques des AVK et cela est un réel avantage. Mais cet avantage ne serait-il pas que théorique? Les premières données de monitoring de ces nouvelles molécules dans la vraie vie mettent en évidence des variabilités importantes. La large fenêtre thérapeutique de ces nouvelles molécules (par rapport à la fenêtre thérapeutique, particulièrement étroite des AVK) fait que cette variabilité n'a peut-être pas d'influence clinique notable mais cela reste à démontrer.

#### **5-Ne pas avoir de nécessité d'une surveillance ni d'adaptation thérapeutique :**

C'est le grand soulagement des patients et des médecins pour lesquels avec les AVK, la nécessité des INR réguliers est une contrainte à la limite du supportable. Mais quand un patient aura une complication hémorragique, il va vouloir savoir la raison du saignement : surdosage, affection associée, problème technique peropératoire, etc. Pour le patient qui doit être opéré ou subir un geste invasif alors qu'il est sous traitement par ces nouvelles molécules orales, on voudra savoir si on peut opérer ou intervenir et dans la négative, dans combien de temps. Pour chaque molécule, il va falloir en

fonction de la dose administrée et du temps entre l'administration et la prise de sang savoir quel est le taux plasmatique attendu (et quel est le maximal acceptable tant pour définir l'anticoagulation idéale ou le retour à une hémostasie acceptable) et par quel test on peut au mieux le mesurer. Si le patient saigne ou est à risque de saignement du fait de l'anticoagulant dans un contexte d'urgence, il faudra pouvoir corriger rapidement l'effet anticoagulant et pouvoir surveiller cette correction sur des tests adaptés à mettre en place et à savoir interpréter. . . Les données de monitoring individuel que l'on commence à avoir montrent que la variabilité de ces résultats est importante et difficile à interpréter.

## **6- Pouvoir donner une dose fixe :**

Il est évident que cela est plus simple et plus facile. Mais après les AVK dont la dose d'efficacité entre les patients peut varier d'un à plus de 40mg de coumadine, utiliser la même dose chez tous semble idéal mais est-ce vraiment réaliste ? Le dabigatran a été développé avec deux dosages (110 ou 150mg deux fois par jour) et sur des arguments pharmacodynamiques, le rivaroxaban (20 mg) et l'apixaban (5 mg) sont développés avec une possibilité de réduire la dose chez les patients fragiles. Les développeurs sont-ils vraiment persuadés que la mode posologie peut et doit être la même chez tous les patients ?

## **7- Ne pas avoir d'interactions médicamenteuses :**

Les interactions nombreuses et parfois catastrophiques des molécules avec les AVK font espérer que l'on n'ait plus à s'en soucier avec les nouveaux anticoagulants oraux. Ce n'est pas totalement vrai. En effet, tous les nouveaux anticoagulants sont influencés par les molécules agissant sur la p-gp et pour deux d'entre eux, potentiellement avec le cytochrome P 450 3A4. Cependant, les données actuelles laissent à penser que l'index thérapeutique très large de ces nouvelles molécules fait que la plupart de ces interactions pharmacocinétiques n'auraient pas ou peu d'implications cliniques.

## **8-Pouvoir les utiliser chez les patients fragiles (grand âge, petit poids, fonction rénale altérée) :**

C'est un point capital car la cible de ces nouvelles molécules est la fibrillation auriculaire, pathologie du sujet âgé et très âgé, volontiers polyopathologique et recevant de nombreux médicaments.

Ce sont ces points qui font que seuls moins de 50 % des sujets de plus de 75 ans qui actuellement devraient recevoir un AVK bénéficient d'un traitement anticoagulant. Malheureusement, les effectifs de ces patients sont sous-représentés dans les grands essais actuellement disponibles, rendant difficile une extrapolation des résultats à ces sujets très âgés. Par exemple, dans le dernier essai (ARISTOTLE), ceux qui ont bénéficié de la dose réduite ne représentaient que 7 % de la population étudiée. Des essais spécifiquement menés dans ces populations sont indispensables pour se rassurer sur la sécurité d'utilisation de ces nouvelles molécules chez nos patients au quotidien.

### **9-Disposer d'un antidote :**

Jusqu'à maintenant ces nouveaux anticoagulants oraux ne disposent pas d'antidote spécifique (alors que l'on a la vitamine K et les facteurs de coagulation pour les AVK). Mais ce désavantage n'est peut être que temporaire. En effet, un anticorps dirigé contre le dabigatran et un facteur Xa inactivé recombinant sont en cours de développement et pourrait peut-être dans les années à venir combler ce besoin majeur d'avoir un antidote spécifique et efficace pour toutes ces molécules.

### **10-Avoir un moyen qui assure la compliance des patients :**

La surveillance régulière de la compliance aux AVK par l'INR va disparaître avec ces nouvelles molécules pour lesquelles aucun contrôle ne sera nécessaire. Que va devenir la compliance si on ne met pas en place une politique d'éducation, de suivi et d'encadrement de ces patients ?

## **B-PHARMACOLOGIE :**

### **1-Le dabigatran :**

#### **1-1-Pharmacocinétique :**

Le dabigatran est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine ou facteur IIa. Les données pharmacocinétiques proviennent d'études menées auprès de volontaires sains, de patients atteints de FA ou de patients dont la chirurgie orthopédique est programmée. [61, 62]

Le dabigatran etexilate se présente sous forme d'un sel, le mésylate, qui, après administration par voie orale, est absorbé par la paroi intestinale en se liant notamment à la glycoprotéine-P. La biodisponibilité de ce pro-médicament fortement lipophile est faible, soit de l'ordre de 6 % à 7,2 %. Elle est améliorée en milieu acide d'où l'addition d'acide tartrique comme excipient expliquant la fréquence des dyspepsies relevée dans les effets secondaires.[63]

Le métabolisme hépatique convertit ce dérivé synthétique rapidement en deux métabolites, puis en substance active. Le pic plasmatique variable est atteint en moins de 2 heures (0,5 à 2 h) chez le volontaire sain [62, 64, 65] et vers la quatrième ou sixième heure chez un patient opéré.[62, 66, 67] Il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et le degré de l'effet anticoagulant; l'effet maximal sur les paramètres pharmacodynamiques survient en même temps que l'obtention de la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>).[62, 64]

Après atteinte de la C<sub>max</sub>, la concentration plasmatique décline de manière biphasique. [62, 65]. D'abord, on observe une chute rapide (moins de 30 % de la C<sub>max</sub>) en 4 à 6 heures, puis une phase prolongée d'élimination, d'environ 8 à 10 heures après l'administration d'une dose unique et de 12 à 17 heures à la suite de doses répétées [62, 68]. La concentration plasmatique à l'équilibre est obtenue en dedans de 3 jours à la suite de l'administration de doses multiples. Le dabigatran est excrété en majeure partie, soit à 80 %, par le rein sous forme inchangée et dans une plus faible proportion, sous forme glucuro-conjuguée [62, 69].

Chez les volontaires sains, une variabilité intra-individuelle et interindividuelle exprimée par un coefficient de variation de 30 % à 40 % est notée pour la plupart des paramètres pharmacocinétiques. Parmi les causes de variabilité figurent l'insuffisance rénale et l'âge [62, 69].

Le tableau suivant illustre cette variabilité de la demi-vie du dabigatran.

**Tableau VI** : Demi-vie du dabigatran selon la fonction rénale [62, 64]:

<b>TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (CLAIRANCE DE LA CRÉATININE EN ml/min)</b>	<b>DEMI-VIE MOYENNE</b>	<b>COEFFICIENT DE VARIATION</b>
> 80	13,4 heures (11 à 22)	26 %
> 50 à ≤ 80	15,3 heures (12 à 34)	43 %
> 30 à ≤ 50	18,4 heures (13 à 23)	19 %
≤ 30	27,2 heures (22 à 35)	15 %

### **1-2-Pharmacodynamie :**

Le dabigatran, véritable antithrombine de poids moléculaire (PM) 471 daltons [63], est un inhibiteur direct, sélectif et réversible du facteur II activé de la coagulation ou thrombine. Conséquence de sa petite taille, le dabigatran peut inhiber la thrombine (facteur II de la coagulation) libre ou liée au thrombus.

Du fait d'une très forte lipophilie, le dabigatran ne peut être administré en l'état actif par voie orale. À l'inverse, sous la forme d'une prodrogue, le dabigatran étexilate, une administration per os est possible. [70]. Il est présenté en gélules de 75 ou 110 mg.[63]

### **2-Le rivaroxaban :**

#### **2-1-Pharmacocinétique [60, 63]:**

Le rivaroxaban est un dérivé oxazolidone qui inactive le facteur Xa libre et lié au complexe prothrombinase, Le rivaroxaban est d'administration orale en une prise quotidienne et de meilleure biodisponibilité que ses concurrents puisqu'elle est d'environ 80 %. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en deux à quatre heures. L'alimentation retarde son absorption et permet de réduire la variabilité interindividuelle. Ainsi, il est recommandé d'administrer le rivaroxaban au cours des repas ou dans les deux heures qui suivent.

Son métabolisme hépatique fait intervenir le cytochrome CYP3A4. Les inhibiteurs ou activateurs de CYP3A4 peuvent donc interférer avec sa transformation. Comme le dabigatran, le rivaroxaban est un substrat des P-gp et les inhibiteurs ou des activateurs de P-gp modifient sa concentration plasmatique. Sa demi-vie varie entre 7 et 11 heures. Son élimination est en grande partie rénale (2/3), sous forme inchangée et sous forme de métabolites inactifs, mais également biliaire (1/3). Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère et n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min.

### **2-2-Pharmacodynamie [63]:**

Le rivaroxaban inhibe le facteur Xa, précurseur de la thrombine et activateur important de la génération de la thrombine. Son action est directe et réversible, et ne nécessite pas la présence de l'antithrombine à la différence du fondaparinux et des héparines. Il agit également sur le facteur Xa lié aux phospholipides présents dans le complexe prothrombinase expliquant l'allongement du temps de Quick et du temps de Céphaline avec activateur observé chez les patients bénéficiant du rivaroxaban.

Le rivaroxaban possède d'autres actions sur des paramètres de l'inflammation et de l'athérosclérose. Il se présente sous la forme de comprimés de 10 mg. Son PM est de 456 daltons.

### **3-L'apixaban :**

#### **3-1-Pharmacocinétique [60, 63] :**

La biodisponibilité de l'apixaban est de 50 %. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en deux à quatre heures. Il n'y a pas d'interaction alimentaire rapportée ni de modification de son absorption avec l'alimentation. Son métabolisme hépatique nécessite le cytochrome CYP3A4. Des interférences médicamenteuses avec les inhibiteurs ou activateurs du CYP3A4 sont donc possibles, comme pour le rivaroxaban. La demi-vie de l'apixaban est de 10 à 14 heures. Son élimination est à la fois rénale (1/3) et biliaire (2/3), l'apixaban peut donc être utilisé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

#### **2-2-Pharmacodynamie [63]**

L'apixaban inhibe le facteur Xa, de façon directe et réversible, et ne nécessite pas la présence de l'antithrombine à la différence du fondaparinux et des héparines. Il existe sous forme de comprimés de 2,5 ou de 5 mg. Son

PM est de 460 daltons. Son affinité pour le facteur Xa est supérieure à celle du rivaroxaban.

Le tableau VII résume les principales caractéristiques pharmacologiques des nouveaux anticoagulants oraux.

**Tableau VII : Caractéristiques des nouveaux anticoagulants oraux [63]:**

	<b>Rivaroxaban Xarelto®</b>	<b>Dabigatran Etexilate Pradaxa®</b>	<b>Apixaban Eliquis®</b>
Mécanisme d'action	Direct Anti-Xa	Direct Anti-IIa	Direct Anti-Xa
Délai d'action	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate	Efficacité Immédiate
Biodisponibilité	80 – 100 %	Faible : 6,5 % prodrogue	> 50 %
Élimination	Élimination rénale, fécale et hépatique partielle	80 % éliminé par le rein	30 % éliminé par le rein
½ vie terminale d'élimination	7 à 11 heures	8 heures	8 à 15 heures
Surveillance biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique	Pas d'adaptation biologique
Antidote spécifique	Pas d'antidote	Pas d'antidote	Pas d'antidote
Traitements des surdosages	Concentrés prothrombiniques rVIIa	Dialysable Charbon actif Concentrés prothrombiniques r-VIIa	-----

## 4-Interactions médicamenteuses des nouveaux anticoagulants

[57]:

Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont tous les trois des substrats de la glycoprotéine (P-gp), le rivaroxaban et l'apixaban sont également des substrats des cytochromes P450 (notamment l'isoforme CYP3A4). De nombreux médicaments modulent l'activité de la P-gp et du CYP3A4 et sont alors susceptibles d'interférer avec les « nouveaux anticoagulants » et donc conduire à des surdosages ou à une inefficacité du traitement. (Tableau VIII)

**Tableau VIII** : Principales interférences médicamenteuses avec les nouveaux anticoagulants [57,62]:

<b>EFFET SUR l' anti-Xa ou l'anti-IIa</b>	<b>MÉDICAMENT</b>
Augmentation de la concentration sanguine de l'anti-Xa ou l'anti-IIa	<b>Kétoconazole, Clarithromycine Vérapamil Amiodarone Atorvastatine Digoxine</b>
Diminution de la concentration sanguine de l'anti-Xa ou l'anti-IIa	<b>Rifampicine Antiacides et antagonistes H2 IPP carbamazépine phénobarbital et dexaméthasone.</b>
Augmentation du risque de saignement	<b>Diclofénac et autres AINS Clopidogrel</b>

Des ajustements de doses seront donc nécessaires en cas d'administration concomitante de ces médicaments. Malheureusement, le résumé des caractéristiques des nouveaux produits ne donne pas souvent de recommandations précises de dosage, mais simplement des appels à une « prudence dans l'utilisation » de ces associations, « prudence » qui est difficile à interpréter : dois-je réduire la dose ? Ne pas le prescrire ? Bien entendu, l'association avec d'autres anticoagulants et avec des antiplaquettaires augmente le risque d'hémorragie. Vu l'augmentation des hémorragies graves dans l'essai APPRAISE-2 avec l'apixaban prescrit avec deux antiplaquettaires, il faut éviter cette association [57, 71].

## **5-Indications des nouveaux anticoagulants oraux:**

### **5-1-Le dabigatran :**

Le dabigatran (Pradaxa®) a obtenu l'AMM européenne et il est utilisé depuis 2008 en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche ou de genou programmées.

Depuis août 2011, le dabigatran est disponible dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire. [60]

### **5-2-Le rivaroxaban :**

Le rivaroxaban (Xarelto®) a obtenu l'AMM européenne depuis 2008 pour la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche ou de genou programmées.[60]

Il a obtenu récemment (septembre 2011) deux nouvelles AMM au niveau européen [57] pour :

- Le traitement de la phlébite
- La prévention des embolies systémiques et des AVC chez des patients présentant une fibrillation atriale non-valvulaire

### **5-3-L'apixaban**

L'apixaban (Eliquis®) a obtenu une AMM européenne en mai 2011 pour la prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique [57].

Une procédure d'AMM pour le traitement anticoagulant de la fibrillation atriale est actuellement en cours auprès de l'agence européenne du médicament.

Une autre indication en cours d'évaluation est l'association de ces anticoagulants au traitement antiplaquettaire chez des patients ayant récemment présenté un syndrome coronaire aigu [60].

## **C-INFLUENCE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS SUR LE TP/TCA :**

En raison de leur activité spécifique et directe anti-IIa ou anti-Xa, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban allongent le temps de céphaline activée et le temps de Quick de façon variable et non proportionnelle à la dose [59, 72].

### **1-Interférences des nouveaux anticoagulants avec les tests de coagulation :**

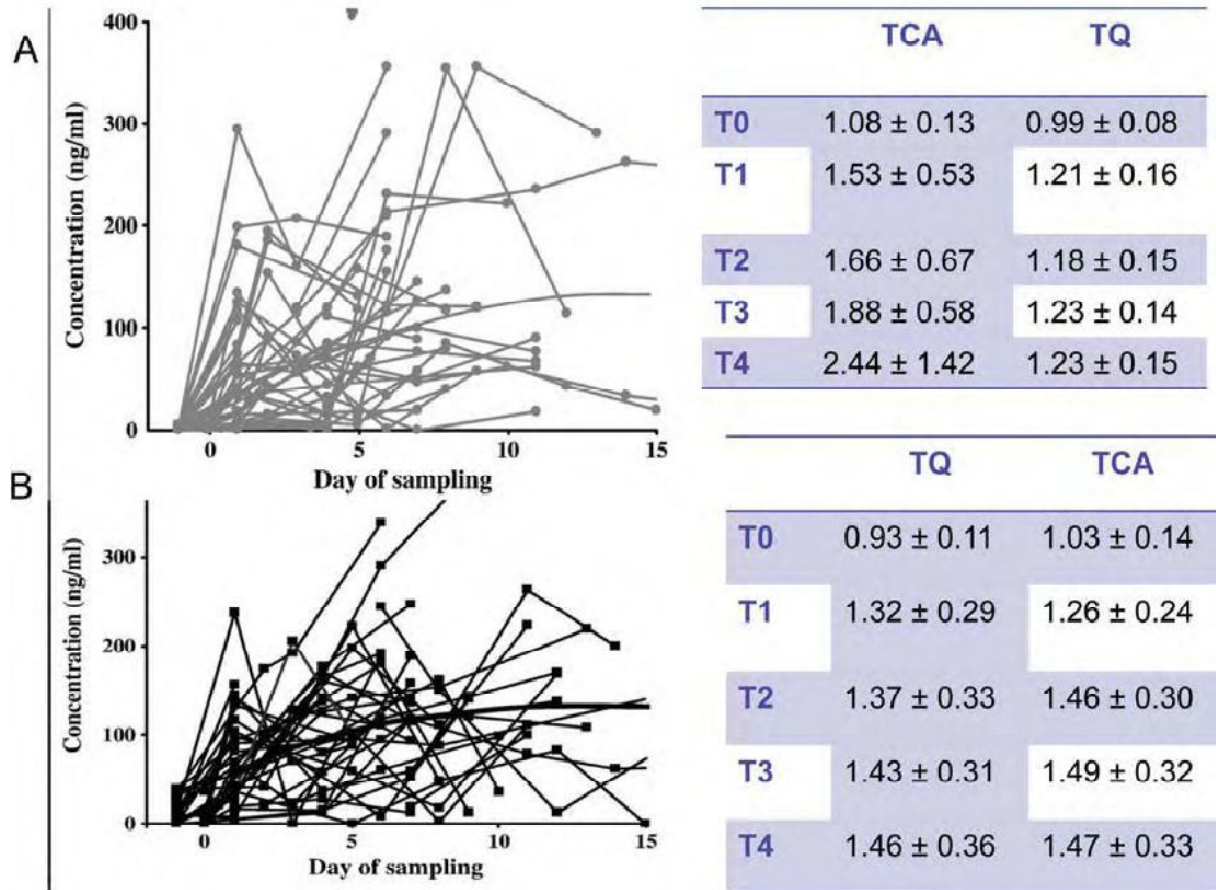
Le rivaroxaban et l'apixaban sont des inhibiteurs directs et sélectifs du facteur Xa, alors que le dabigatran est un inhibiteur direct et sélectif de la thrombine (facteur IIa). Du fait de leur mécanisme d'action, anti-IIa et anti-Xa directe, les nouveaux anticoagulants affectent un grand nombre de tests de coagulation et notamment les tests d'utilisation large dans la pratique quotidienne, mais aussi des tests d'hémostase spécialisés. Cet effet sur les tests de coagulation ne doit pas être méconnu des praticiens en charge du patient. Il varie en fonction des médicaments et des réactifs utilisés. Ainsi, lors de la réalisation d'une exploration de l'hémostase (par exemple en pré- ou postopératoire) pour un patient traité par l'un de ces médicaments, il est difficile d'évaluer la part de l'effet de la présence du médicament et celle d'une éventuelle coagulopathie. Les données disponibles proviennent d'études après supplémentation in vitro de pool de plasmas normaux, avec différentes concentrations de produit ou de mesure in vivo chez des patients traités notamment en chirurgie orthopédique.

En ce qui concerne le rivaroxaban, il existe une relation linéaire entre le temps de Quick (TQ) et la concentration plasmatique du produit avec une sensibilité variable en fonction des réactifs [73, 74, 75], le TCA est allongé mais avec une sensibilité moindre et l'allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques notamment aux fortes concentrations [73, 74].

Avec le dabigatran étextilate, le TCA est allongé mais l'allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques notamment aux fortes concentrations, le temps de Quick (exprimé en % ou en INR) manque de sensibilité et de précision quant au temps de thrombine il est très sensible [72, 73, 74, 76, 77]. Enfin, le dabigatran entraîne une diminution importante du fibrinogène mesuré avec certains réactifs avec des valeurs < 1 g/L [73,77].

Les dosages de l'activité des facteurs de la coagulation peuvent aussi être perturbés avec une diminution de leur concentration en présence des deux molécules [73,78].

Dans les études chez les patients traités à dose préventive en chirurgie orthopédique et prélevés au pic d'activité, le TCA est allongé d'un facteur 2 et le TQ d'un facteur 1,2 environ avec le dabigatran et les deux d'un facteur 1,5 avec le rivaroxaban [73, 75, 76]. Il est à noter qu'il existe chez ces patients une variabilité interindividuelle de réponse au traitement très importante, à la fois sur les tests de coagulation mais aussi sur la mesure de la concentration plasmatique des deux produits (**Figure 4**). [73, 75, 76]



**Figure 4:** Concentrations au pic et allongement du TCA et du temps de Quick (exprimés en ratio) chez 40 patients traités par dabigatran étexilate 110 mg x 2/jour ou 75 mg x 2/jour (A) et 40 patients traités par rivaroxaban 10 mg/jour (B), en post-chirurgie orthopédique.

Prélèvements réalisés avant chirurgie (T0), le jour de la chirurgie (T1) puis deux fois par semaine (T2-T4).

Dans une étude avec le rivaroxaban, un prélèvement a été réalisé chez les patients en résiduel (12 h après la dernière administration) et l'allongement des tests globaux de coagulation est alors insignifiant [73, 75].

Les données avec l'apixaban sont plus limitées puisqu'il n'est pas encore commercialisé. Il a été montré in vitro après supplémentation que le TQ est allongé avec une sensibilité différente en fonction des réactifs [73, 79].

Ainsi, chez un patient traité par l'un de ces médicaments, les tests globaux d'hémostase de routine peuvent être fortement perturbés. De plus, compte tenu de la variabilité interindividuelle de réponse, il est difficile de prévoir chez un patient donné l'allongement lié au traitement.

En ce qui concerne les tests d'hémostase « spécialisés », les nouveaux anticoagulants peuvent interférer avec tous les dosages basés sur des tests de coagulation (activité des inhibiteurs physiologiques de la coagulation), en surestimant les valeurs et donc en masquant un déficit. Par exemple, il existe une surestimation de la concentration de l'antithrombine avec le rivaroxaban lors du dosage réalisé avec les réactifs basés sur l'effet anti-Xa [73, 75, 80], et avec le dabigatran avec les réactifs basés sur l'effet anti-IIa.

La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique est elle aussi perturbée. Ainsi, il est indispensable que le biologiste ait la connaissance des traitements en cours lors de la réalisation d'un bilan de thrombophilie [73].

## **2-Intérêt d'une surveillance biologique pour les patients traités par les nouveaux anticoagulants : pour qui et avec quel test ?**

### **2-1-Quels patients ?[73]**

Le développement des nouveaux anticoagulants a été réalisé en l'absence de « suivi biologique » du fait notamment d'une très bonne prédictibilité de l'effet anticoagulant.

Si le suivi biologique dans la plupart des cas ne semble effectivement pas justifié, la mesure de l'effet anticoagulant pourrait être considérée dans un certain nombre de situations (âge avancé, insuffisance rénale, hépatique, polymédication), compte tenu des variations interindividuelles et des interactions médicamenteuses rapportées avec les deux médicaments.

En effet, les études pharmacocinétiques avec le rivaroxaban et le dabigatran et celles chez les patients traités après chirurgie orthopédique programmée montrent des variations interindividuelles importantes de réponse au traitement [80].

Une surveillance biologique dans le but de détecter précocement un surdosage, ou éventuellement dans certaines circonstances un « sous-dosage », pourrait donc être envisagée, comme cela est préconisé lors de l'utilisation des HBPM dans les populations à risque accru de saignement.

La surveillance régulière de l'INR pour les patients traités par AVK, quoique contraignante, a au moins le mérite de permettre un suivi de l'observance du traitement notamment au long cours. Pour les patients traités par les nouveaux anticoagulants, en l'absence de surveillance systématique, l'observance sera plus difficile à contrôler. En cas de saignement ou de

survenue d'événement thrombotique chez un patient traité par l'un de ces médicaments, un test permettant de déterminer si le patient est en « surdosage » ou « sous-dosage » aiderait d'une part, à comprendre la cause de l'événement et d'autre part, à sa prise en charge immédiate (hémorragie) ou ultérieure (reprise ou non du traitement par la même molécule).[81]

## **2-2- Quel test biologique ? [73]**

Le développement des tests pour estimer l'activité anticoagulante des nouveaux médicaments s'oriente soit vers les tests « globaux » courants de coagulation facilement réalisables, peu coûteux mais peu sensibles et surtout non spécifiques puisque influencés par une éventuelle coagulopathie ; ou vers des tests ciblés basés sur l'activité anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) ou anti-IIa (dabigatran), plus spécifiques. Ces deux orientations sont actuellement en cours d'étude par les industriels. De tels tests seront d'autant plus utiles qu'ils sont facilement réalisables, reproductibles, que les conditions pré-analytiques sont clairement définies (en particulier, l'heure de prélèvement par rapport à l'heure d'administration), qu'une « zone de valeurs usuelles » ainsi que la signification clinique de concentrations/niveau d'anticoagulation auront été établies.

Parmi les tests globaux, le TQ est le test le plus sensible au rivaroxaban, avec une sensibilité variable en fonction des réactifs (sensibilité élevée par exemple pour la Thromboplastin CI+®, Diagnostica Stago)[74]. Les tests spécifiques basés sur la mesure de l'activité anti-Xa chromogénique (Rotachrom®, Biophen DiXa®, Coamatic heparin®) avec des plasmas calibrés par surcharge des principes actifs permettent une mesure juste et précise des concentrations plasmatiques de rivaroxaban et d'apixaban [74, 76, 78, 79]. Ces

tests nécessitent cependant des adaptations spécifiques à la mesure de ces substances. Les tests basés sur la mesure de l'activité anti-IIa, spécifiquement développés pour le dosage de dabigatran et utilisant des plasmas calibrés par surcharge de principe actif peuvent être utilisés.

L'étude de la génération de thrombine pourrait permettre une meilleure appréciation de l'effet anticoagulant de ces médicaments mais l'absence de standardisation de cette technique rend son utilisation difficile.

### **2-3-Comment interpréter le test ? [73]**

Un test biologique pour estimer le niveau d'anticoagulation des patients ne peut être envisagé que s'il est possible de pouvoir déterminer un index thérapeutique optimal pour chaque molécule, à savoir une valeur biologique inférieure en dessous de laquelle le risque thromboembolique est trop fort et une valeur supérieure au-delà de laquelle le risque hémorragique est trop élevé. Les études de phase II ont permis de montrer une corrélation significative entre des marqueurs biologiques et événements cliniques thromboemboliques et hémorragiques [82]. Compte tenu des données disponibles, les posologies validées permettent de maintenir la plupart des patients dans cet index thérapeutique sans nécessité d'ajustement. Il pourrait en être autrement pour des populations à risque. D'autre part, les données des études réalisées « dans la vraie vie » montrent une variabilité interindividuelle importante, ce qui rend difficile l'interprétation d'un résultat à l'échelon individuel [76].

La connaissance et la validation des valeurs seuils de cet index thérapeutique seraient donc d'une très grande utilité chez ces populations extrêmes.

## **D-COMPLICATIONS LIEES A L'UTILISATION DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX : QUESTIONS NON RESOLUES :**

Plusieurs questions concernant ces médicaments ne sont pas encore complètement résolues. Tout d'abord, le problème du traitement des surdosages et des hémorragies survenues sous traitement en l'absence d'antidote et celui de la disponibilité d'un suivi biologique de l'activité anticoagulante. Il se pose aussi, comme pour tout médicament anticoagulant, le problème crucial du choix de la bonne dose, avec un compromis satisfaisant entre l'efficacité antithrombotique et le risque hémorragique. Certains patients nécessiteront des ajustements de doses, notamment les patients en insuffisance rénale et les sujets âgés, et ces ajustements ne sont pas encore bien définis [57].

### **1-Risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux [83]:**

L'efficacité et la tolérance des nouveaux anticoagulants ont été évaluées, en premier lieu dans la prévention du risque thromboembolique veineux chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique lourde (prothèse totale de hanche ou de genou...). Cette chirurgie est souvent choisie en première indication potentielle car elle s'accompagne d'un risque élevé à la fois de complications thrombotiques et hémorragiques. Des études pivots ont tenté d'établir le rapport entre l'efficacité de ces nouveaux anticoagulants, leur profil de tolérance, et surtout leur risque hémorragique, qui est devenu un critère majeur de choix. Les critères de jugement des complications hémorragiques

utilisés dans les études sont identiques pour le développement de la même molécule mais différents entre les molécules, rendant difficile toute comparaison indirecte entre les molécules. Pour le développement du dabigatran, les critères de saignement ont inclus tous ceux cliniquement significatifs (Tableau IX) et analysés en intention de traiter dès la randomisation, avant la première administration de la molécule [83, 84].

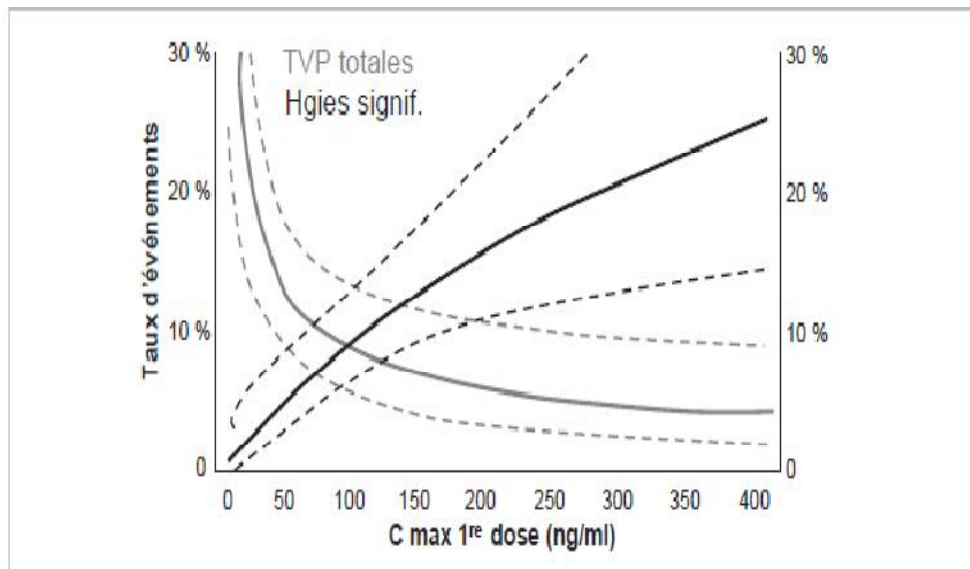
**Tableau IX :** Critères de saignement cliniquement significatifs utilisés dans le programme de développement du dabigatran [83].

<p><b>Majeurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hématome cutané spontané de largeur <math>\geq 25</math> cm<sup>2</sup></li><li>- Hématome de cicatrice <math>\geq 100</math> cm<sup>2</sup></li><li>- Saignement nasal spontané &gt; 5 min</li><li>- Hématurie macroscopique spontanée ou durant plus de 24 h si associée à un acte chirurgical</li><li>- Saignement rectal spontané (&gt; 1 tâche sur le papier toilette)</li><li>- Saignement gingival &gt; 5 min</li><li>- Saignement autre considéré comme cliniquement significatif par l'investigateur</li></ul>
<p><b>Mineurs :</b> Tous les autres événements</p>

Pour le rivaroxaban, pour des raisons de difficultés de standardisation, le saignement au site opératoire a été exclu, et les complications hémorragiques n'ont été comptabilisées qu'après la première prise du traitement [83,85].

Comme dans tous les développements de molécules antithrombotiques, les études de phase II de choix de doses sont cruciales : les posologies dabigatran ont été déterminées dans une étude de doses chez 341 patients

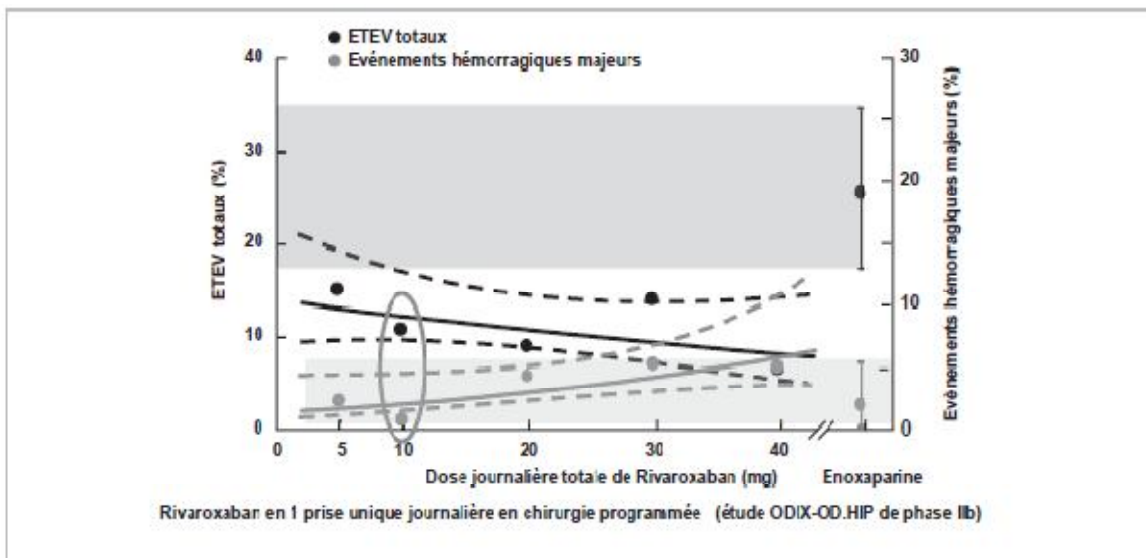
ayant bénéficié d'une prothèse totale de hanche [83, 86]. L'augmentation de la posologie du dabigatran s'est accompagnée d'une diminution du risque de thrombose et d'un accroissement du risque hémorragique. Néanmoins, aucune hémorragie majeure n'a été observée, seuls deux patients ayant reçu la posologie la plus élevée (300 mg × 2/j) ont présenté des hémorragies mineures à plusieurs sites. Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude ayant inclus 1 973 patients en postopératoire d'une prothèse totale de hanche ou de genou [83, 87]. **Figure 5.**



**Figure 5 :** Relation entre la concentration au pic de dabigatran (C<sub>max</sub>) après sa première administration et le pourcentage de survenue d'une thrombose veineuse proximale (TVP) ou d'un accident hémorragique significatif chez 1973 patients opérés d'une prothèse totale de hanche ou de genou et ayant reçu différentes posologies de dabigatran par voie orale, débuté 1 à 4 h après la fin de la chirurgie et poursuivi pendant 6 à 10 j. D'après [83, 87]

La voie de l'inhibition de la thrombine paraît avoir une efficacité du type du comparateur énoxaparine mais un index thérapeutique de sécurité assez large.

À l'inverse, aucune relation n'a été observée entre la dose unique journalière de rivaroxaban administrée après une chirurgie programmée et l'incidence des événements hémorragiques (**Figure 6**). La voie d'inhibition du facteur Xa apparaît pouvoir générer une efficacité encore supérieure à celle obtenue avec le comparateur énoxaparine mais au prix d'un risque hémorragique proportionnel.



**Figure 6** : Relation entre la dose unique journalière de rivaroxaban administrée après chirurgie programmée et l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux (ETE) et des événements hémorragiques majeurs.

À côté des critères diagnostiques des complications hémorragiques dont il faut juger la pertinence, il faut également prendre en compte le niveau de risque hémorragique des patients inclus dans ces études pivots. D'une façon globale le risque hémorragique des patients inclus dans les études pivots est inférieur à la majorité des patients que l'on a à traiter au quotidien.

Ainsi, les patients âgés de plus de 75 ans représentent seulement 16 % des patients inclus dans les études européennes de développement du dabigatran [83, 88]. Pourtant, leur risque thromboembolique et hémorragique est augmenté par 2 par rapport à l'ensemble de la population étudiée.

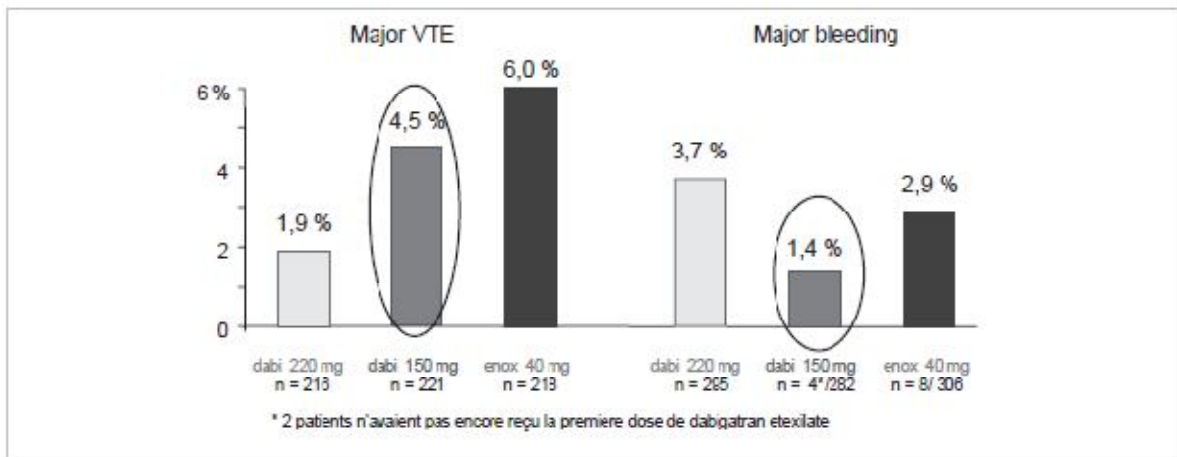
**Tableau X:** Pourcentage de patients âgés ou insuffisants rénaux modérés inclus dans les études européennes de développement du dabigatran dans la prothèse totale de hanche ou de genou, et incidence dans chaque groupe des événements thromboemboliques veineux et des complications hémorragiques. [88]

<b>Population Événements</b>	<b>Population totale Patients</b>	<b>&gt; 75 ans Ins Rénaux modérés</b>	<b>Clairance créatinine 20-50 ml/min</b>
Population-patients	100 %	16 %	6 %
Événements thromboemboliques veineux	<b>18 %</b> (253/1389)	<b>27,2 %</b> (58/213) (CI 21,4 % - 33,7 %)	<b>27,8 %</b> (25/90) (CI 18,9 % - 38,2 %)
Thrombose veineuse proximale majeure	<b>3,3 %</b> (69/2096)	<b>6,0 %</b> (13/218) (CI 3,2 % - 10,0 %)	<b>9,0 %</b> (8/89) (CI 4,0 % - 16,9 %)
Saignements majeurs	<b>1,5 %</b> (27/1848)	<b>2,9 %</b> (9/306) (CI 1,4 % - 5,5 %)	<b>4,7 %</b> (6/128) (CI 1,7 % - 9,9 %)

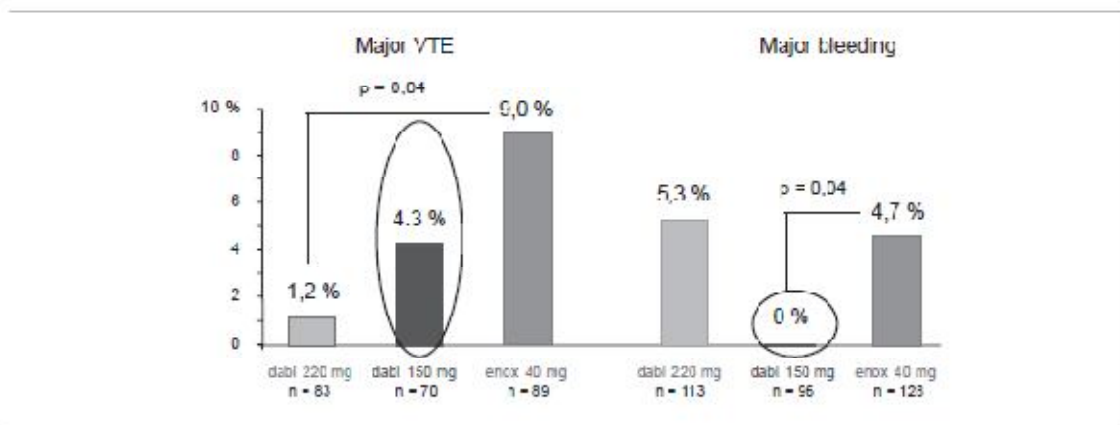
Dans ces études, seuls 6 % des patients ont une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatine comprise entre 25 et 50 ml/min). Or, ceux-ci ont un risque thromboembolique et hémorragique 3 fois supérieur à celui de la population étudiée. Enfin, les patients recevant des médicaments associés, notamment ceux majorant le risque hémorragique, sont souvent écartés des études. Ainsi, moins de 10 % des patients ont reçu un antiagrégant plaquettaire.

Pourtant, comme cela a été observé avec le rivaroxaban comparé à l'énoxaparine, leur prise augmente le risque hémorragique en postopératoire d'une prothèse totale de hanche ou de genou de respectivement 30 et 40 %.

La méta-analyse des études de développement du dabigatran a permis de comparer trois modalités de thrombo-prophylaxie chez des patients à haut risque hémorragique après chirurgie orthopédique majeure : une posologie usuelle d'énoxaparine (40 mg) à 2 posologies de dabigatran (150 mg ou 220 mg). Dans ces sous-groupes des patients âgés de plus de 75 ans (**Figure7**), ou insuffisants rénaux modérés (**Figure8**), l'utilisation de la faible posologie de dabigatran, par rapport à la posologie usuelle d'énoxaparine, s'est accompagnée d'une diminution par deux des complications hémorragiques majeures sans augmentation parallèle des complications thromboemboliques.



**Figure 7 :** Incidence des événements thromboemboliques veineux (Major VTE) majeurs et des hémorragies majeures (Major bleeding) dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans et bénéficiant d'une chirurgie orthopédique lourde, selon les modalités de la thrombo-prophylaxie. D'après [99].



**Figure 8 :** Incidence des événements thromboemboliques veineux (Major VTE) majeurs et des hémorragies majeures (Major bleeding) dans le sous-groupe des patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatine comprise entre 20 et 50 ml/min) et bénéficiant d'une chirurgie orthopédique lourde, selon les modalités de la thromboprophylaxie. D'après [99]

La chirurgie orthopédique majeure s'adresse à une population de patients à risque thrombotique mais aussi à risque hémorragique élevé. Le risque hémorragique étant majoré chez les patients âgés de plus de 75 ans, ayant un poids inférieur à 50 kg, une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou prenant un antiagrégant plaquettaire, ceux-ci sont souvent exclus des études pivots pour focaliser l'attention sur la prévention du risque thrombotique. Les registres nous apprennent actuellement, malgré tous les progrès, une mortalité par hémorragie d'environ 0,1 % dans la prothèse totale de hanche et de 0,2 % dans les fractures de hanche alors que le risque fatal thromboembolique n'est que de 0,03 %. Le choix de l'agent anti-thrombotique et de sa posologie doit donc tenir compte du risque hémorragique, et pas seulement du risque thrombotique.

## **2- Les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique : Quelle conduite tenir en cas de surdosage avec hémorragie ?**

Contrairement aux AVK qui peuvent être antagonisés par les concentrés de complexe prothrombinique (CCP, apportant les facteurs II, VII, IX et X dépendants de la vitamine K) et la vitamine K, les nouveaux anticoagulants oraux n'ont pas d'antidote spécifique. Un agent de réversion se comportant comme un leurre vis-à-vis du facteur Xa (facteur Xa non carboxylé recombinant, sans activité coagulante) est en cours d'essai in vivo [81, 89]. Cette stratégie n'est pas applicable aux anti-IIa, puisque la thrombine n'est pas gamma-carboxylée, mais d'autres leurres peuvent être imaginés et un

anticorps monoclonal humanisé spécifique du dabigatran a été récemment proposé comme agent de réversion spécifique [81,90]. Pour autant qu'ils démontrent une efficacité clinique, ces agents ne seront pas commercialisés avant plusieurs années.

D'autres produits sont actuellement disponibles et proposés comme agents de réversion non spécifiques : les CCP non activés (Kanokad1, Octaplex1) ou activés et un facteur VIIa humain recombinant (rh-fVIIa, NovoSeven1)[81] .

Une étude récente réalisée chez 12 sujets sains montre que les concentrés de complexe prothrombinique reversent totalement et immédiatement l'effet anticoagulant du rivaroxaban mais n'ont aucun effet sur le dabigatran. Cependant, l'effet des concentrés de complexe prothrombinique en situation hémorragique reste inconnu [60, 91].

L'efficacité de ces médicaments est controversée et leur sécurité en matière de risque thrombotique dans la population cible n'est pas établie. Le risque artériel du r-fVIIa [81, 92] et potentiellement des autres agents de réversion qui n'ont pas été étudiés de façon aussi attentive, est une préoccupation chez des patients vasculaires et souvent âgés. Le risque veineux n'a pas été démontré dans les essais cliniques, mais ceux-ci excluaient les patients avec antécédents de maladie thromboembolique, pour lesquels les nouveaux anticoagulants oraux pourront être prescrits. Enfin, les modalités de ces traitements dans cette indication (dose, rythme d'administration. . .) ne sont pas connues [81].

Les premiers cas de surdosage, parfois compliqués d'hémorragies graves, voire fatales, commencent à être publiés [57, 93, 94]. L'existence de surdosages et hémorragies compliquant le traitement par les nouveaux anticoagulants n'est pas surprenant, les cas de surdosages aux AVK étant fréquents en pratique clinique. Il faut même s'attendre à une augmentation de leur fréquence à mesure que l'utilisation des nouveaux anticoagulants va s'accroître [57].

Si un surdosage récent (< 2 heures) du médicament est probable, le charbon activé peut être utilisé afin de limiter l'absorption du dabigatran ou rivaroxaban. L'hémodialyse permet d'éliminer plus de 60 % du dabigatran en deux heures mais est inefficace sur le rivaroxaban qui est lié à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. La plasmaphérèse représente alors le dernier recours en cas d'hémorragie réfractaire importante [60].

Les patients âgés semblent particulièrement à risque, surtout en cas de mésusage comme les premiers cas rapportés tendent à le montrer : les deux cas décrits sont deux patientes âgées fragiles, de bas poids et ayant une clairance de la créatinine estimées de 30 ou moins. Une des deux patientes est décédée d'une hémorragie digestive incontrôlable [57, 93].

### **3-Adaptation des doses :**

#### **3-1-En cas d'insuffisance rénale [57] :**

Ces nouveaux anticoagulants ont tous une élimination rénale, plus ou moins importante. Ainsi, la fonction rénale est toujours à vérifier avant leur utilisation et peut constituer une limitation fréquente à leur prescription, surtout chez les personnes âgées. Jusqu'à présent, les patients ayant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min) ont été exclus systématiquement des essais cliniques. En conséquence, il faut considérer ce degré d'insuffisance rénale comme une contre-indication formelle. De plus, en cas d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 50 ml/min), des réductions de doses sont recommandées (**Tableau XI**). En théorie, il serait possible de développer des schémas de dosage en cas d'insuffisance rénale sévère, mais ce travail reste à faire et les doses proposées devront être validées dans des essais cliniques.

#### **3-2- Le patient âgé : efficacité et sécurité [57]:**

Il n'existe pour le moment aucune étude avec les nouveaux anticoagulants réalisée spécifiquement chez les patients âgés. Les essais conduits dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse et après un syndrome coronarien aigu ont surtout inclus des patients jeunes (moyenne d'âge de 50 à 60 ans). En revanche, les études réalisées chez les patients en fibrillation atriale ont inclus de nombreux patients âgés (âge moyen de 70 à 73 ans) et permis des analyses par sous-groupes d'âge.

Dans le cas du rivaroxaban et apixaban, les analyses par sous-groupes d'âge ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les patients de plus et de moins de 75 ans. On note cependant une tendance avec le rivaroxaban à un peu plus d'hémorragies qu'avec la warfarine chez les plus de 75 ans, compensée par une tendance à un surplus de réduction des AVC [57, 95].

L'apixaban paraît, chez les patients les plus âgés, légèrement plus efficace avec un peu moins d'hémorragies que les AVK [57, 96]. Cependant, il ne s'agit que de tendances et non de différences significatives. Pour l'apixaban, il est recommandé une réduction de dose de moitié chez le patient de plus de 80 ans ayant un poids inférieur à 60 kg ou une insuffisance rénale modérée.

En revanche, dans le cas du dabigatran, l'analyse par sous-groupes d'âge montre une augmentation significative des hémorragies sévères chez les patients de plus de 75 ans comparés aux sujets plus jeunes, augmentation plus prononcée avec la dose de 150 mg × 2/j [57, 97].

Cette élévation du risque hémorragique avec le dabigatran chez les plus de 75 ans n'était pas expliquée uniquement par une dégradation de la fonction rénale avec l'âge, puisqu'un risque augmenté persistait dans l'analyse du sous-groupe de plus de 75 ans ayant une fonction rénale normale. Au total, la dose maximale de dabigatran recommandée pour les personnes âgées non insuffisantes rénales est celle de 110 mg × 2/j. Il est intéressant de remarquer que, dans la plupart des essais cliniques publiés, les hémorragies intracrâniennes ont été significativement moins fréquentes avec les nouveaux

anticoagulants oraux — y compris le dabigatran — qu'avec les AVK [57, 61, 95, 96]. Cela est très intéressant du point de vue clinique car l'hémorragie intracrânienne est la complication hémorragique la plus grave, celle qui a le plus de risque de mortalité ou de séquelles définitives, surtout chez le sujet âgé.

Les études pharmacologiques conduites avec le dabigatran montrent que, à dose égale, les concentrations plasmatiques obtenues sont plus élevées chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes [57, 65]. Il n'est pas bien établi si ces différences observées sont uniquement dues à la diminution de la fonction rénale, souvent (mais pas toujours) associée au vieillissement, ou si d'autres mécanismes interviennent (variations de la biodisponibilité, diminution du métabolisme hépatique). En conséquence, dans le cas très fréquent, du patient âgé insuffisant rénal modéré, il n'est pas bien établi si une réduction plus importante de la dose serait nécessaire.

La pharmacologie du rivaroxaban et de l'apixaban chez les personnes âgées a été moins étudiée.

En tout cas, l'impossibilité d'utiliser ces médicaments en cas d'insuffisance rénale sévère est une limitation importante à leur usage en gériatrie. Il faut aussi se rappeler de réduire la dose ou d'arrêter ces anticoagulants en cas de survenue d'une insuffisance rénale aiguë, jusqu'à ce que la fonction rénale s'améliore.

**Tableau XI** : Dosage des nouveaux anticoagulants oraux dans le traitement curatif de la maladie thromboembolique et de la fibrillation atriale [57]

	<b>Anti-IIa Anti-Xa Dabigatran Pradaxa®</b>	<b>Anti-Xa Rivaroxaban Xarelto</b>	<b>Anti-Xa Apixaban Eliquis</b>
Dose habituelle	150 mg × 2/j	20 mg × 1/j	5 mg × 2/j
Traitement en phase aiguë de la maladie thromboembolique veineuse	Même dose, après 5 jours d'une HBPM à dose curative	15 mg × 2/j pendant 3 semaines, sans HBPM initiale	Etudes non publiées
Patients > 75—80 ans	110 mg × 2/j	Égal (20 mg × 1/j)	2,5 mg × 2/j <sub>a</sub>
Insuffisance rénale modérée (DFG entre 30 et 50 mL/min)	150 mg × 1/j	15 mg × 1/j	2,5 mg × 2/j <sub>a</sub>
Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	Contre-indiqués !		

DFG : débit de filtration glomérulaire estimé ;

HBPM : héparine de bas poids moléculaire ;

×1/j : une fois par jour ;

×2/j : deux fois par jour (matin et soir).

a Dans les essais cliniques publiés, la dose d'apixaban était réduite de moitié si le patient présentait deux des trois facteurs suivants : âge supérieur à 80 ans, ClCr < 50 ml/min, poids inférieur à 60 kg.

## **E-COMPARAISON ANTI XA / ANTI IIA :**

On ne dispose à ce jour pas de comparaison entre les nouveaux anticoagulants, les études menées jusqu'à présent ont utilisé des plans différents et ont comparé chaque nouveau médicament au traitement de référence par AVK [59];

Les critères de jugement utilisés dans les études sont identiques pour le développement de la même molécule mais différents entre les molécules, rendant difficile toute comparaison indirecte entre les molécules [83].

Le tableau suivant illustre certains éléments de comparaison éventuelle entre dabigatran et Rivaroxaban.

**Tableau XII:** Principaux éléments de comparaison entre anti Xa et anti IIa :[56]

	<b>Dabigatran : Pradaxa</b>	<b>Rivaroxaban : Xarelto</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibition du IIa libre et lié au caillot	Inhibition Xa libre et lié à la prothrombinase
<b>posologie</b>	220 ou 150 mg/jour	10 mg/jour
<b>biodisponibilité</b>	3,5 à 6,5%	60 à 86 %
<b>Demi-vie</b>	14 à 17h	7 à 11h
<b>Interactions alimentaires</b>	NON	NON
<b>Excrétion rénale</b>	80%	66% (36% inchangée dans les urines)
<b>Excrétion biliaire/fécale</b>	NON	28%
<b>C max</b>	270ng/ml	200 ng/ml
<b>T max</b>	1,5h	2,5 à 4h
<b>Equilibre près</b>	3 jours de ttt	3 jours de ttt
<b>clearance</b>	88,8 à 135,6 l/h	9,8 à 16,6 l/h
<b>prodrogue</b>	OUI : dabigatran etexilate	NON
<b>Conversion hépatique</b>	OUI	NON
<b>Influence du sexe</b>	+++	NON
<b>Influence du poids</b>	NON	NON
<b>Interactions</b>	<p>↑ concentration : inhibiteurs P-gp : cyclosporine, amiodarone, macrolides, vérapamil</p> <p>↓ concentration : inducteurs P-gp : rifamycine, millepertuis</p>	<p>↑ concentration : inhibiteurs du CYP3A4 : ketonazole, ritonavir</p> <p>↓ concentration : inducteurs du CYP3A4 : rifamycine, millepertuis</p>
<b>Contre-indications</b>	clearance < 30ml /min risque de saignement insuffisance hépatique	clearance < 15ml /min hépatopathie associée à une coagulopathie risque de saignement grossesse et allaitement
<b>Antidote</b>	NON	NON
<b>Recommandations en cas de surdosage</b>	PFC, dialyse CCP	VIIa ,Xa recombinant

*IV-Comparaison aux  
anticoagulants  
de référence:*



Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont utilisés depuis 2008 en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux au décours des prothèses totales de hanche ou de genou programmées et ont montré une bonne efficacité sans sur-risque hémorragique [60].

Depuis août 2011, le dabigatran et le rivaroxaban sont disponibles dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire [57, 60].

### **A-LA PREVENTION DE LA TVP :**

Le dabigatran (Pradaxa®) le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®) ont été comparé à l'énoxaparine dans la prévention de la thrombose veineuse après prothèse de hanche (PTH) ou de genou (PTG). [98].

#### **1-Dabigatran :**

Trois études portant sur 8000 patients ont été menées en prévention thromboembolique après chirurgie orthopédique majeure et font partie d'un programme qui s'appelle « REVOLUTION ». La méthode de toutes ces études est la même : internationales en double aveugle comparant l'énoxaparine au dabigatran étextilate en postopératoire pour la prophylaxie thrombo-embolique après PTH et PTG. [99]. Ces études sont :

-RE-NOVATE [99, 100] : Étude internationale sur la prophylaxie thromboembolique après PTH, pendant 30 jours en moyenne, en comparaison avec l'énoxaparine selon le schéma Européen (40 mg/j en préopératoire). Période de suivi de 3 mois après arrêt du traitement.

-RE-MODEL [99,101] : Étude internationale sur la prophylaxie thromboembolique après PTG, pendant 6-10 jours, en comparaison avec l'énoxaparine selon le schéma Européen (40 mg/j en préopératoire). Période de suivi de 3 mois après arrêt du traitement.

-RE-MOBILIZE [99,102] : Étude internationale sur la prophylaxie thromboembolique après PTG, en comparaison avec énoxaparine 30 mg x 2/j et début du traitement par dabigatran étexilate à la même dose, soit 75 ou 110 mg le premier jour mais seulement 6 à 12 heures après la fin de l'intervention. Pendant 10 jours, Période de suivi de 3 mois après arrêt du traitement.

Ainsi, la non-infériorité du dabigatran, comparé à l'énoxaparine a été démontrée après PTG dans l'étude RE-MODEL et RE-MOBILIZE et après PTH dans l'étude RE-NOVATE [98, 100, 101]. L'incidence des hémorragies majeures était comparable dans ces deux essais.

La molécule est commercialisée sous le nom de Pradaxa® et a obtenu l'AMM Européenne et française en décembre 2008. Elle se présente sous forme de gélules de 75 mg et de 110 mg :

- L'indication thérapeutique est la prévention primaire des troubles thromboemboliques veineux chez l'adulte après chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou [103].
- Le traitement est débuté une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale, à demi-dose (110 mg = 1 gélule) et se poursuit à une dose de 220 mg par jour (2 gélules en une seule prise). La durée du traitement est de 10 jours après prothèse totale du genou et de 28 à 35 jours après prothèse totale de la hanche [103].

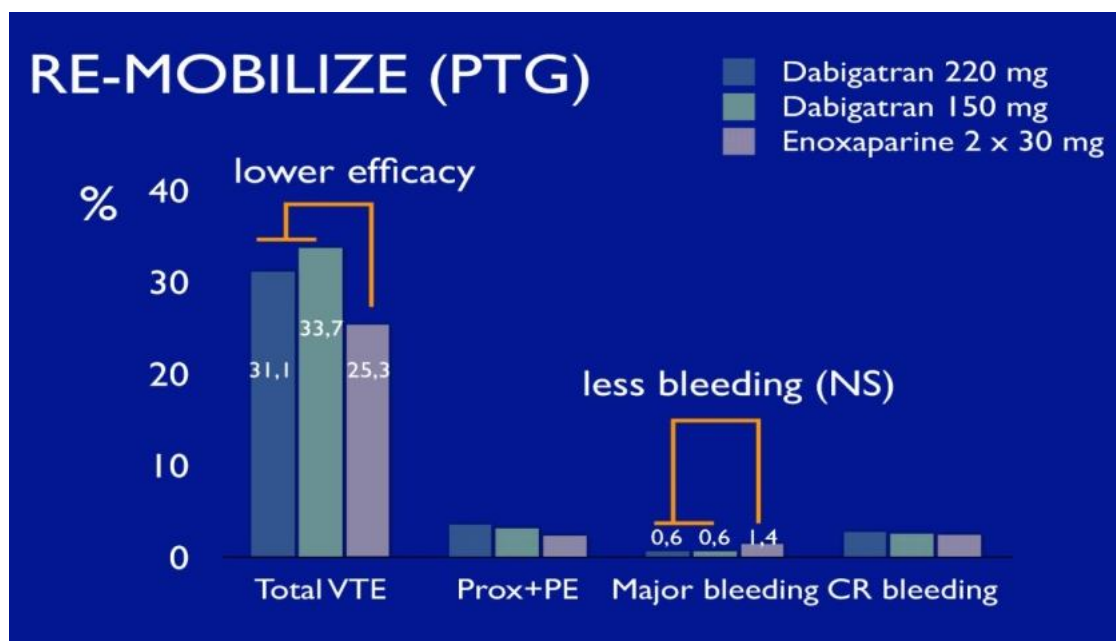
- Les contre-indications majeures sont : l'insuffisance rénale majeure (clairance rénale calculée par la formule de Cockroft < 30 ml), la grossesse, l'allaitement, la prise de quinidine.
- La dose doit être réduite à 150 mg pour les sujets de plus de 75 ans, les patients sous amiodarone et si la clairance rénale est comprise entre 30 et 50 ml [103].

**Tableau XIII** : Efficacité du dabigatran comparé à l'énoxaparine dans les études : RE-MODEL et RE-NOVATE [104] :

Etude	Dose	Nbre De patients	TVP EP mortal	hgies • majeures
PTH 28-35 j Re-Novate	enoxa 40 mg	897	6,7%	1,6%
	dabig. I 50 mg	874	8,6%	1,3%
	dabig. 220 mg	880	6%	2%
PTG 6-10 j Re-Model	enoxa 40 mg	512	37,7%	1,3%
	dabig. I 50 mg	526	40,5%	1,3%
	dabig. 220 mg	503	36,4%	1,5%

**Tableau XIV: Incidence des hémorragies majeures sous dabigatran comparé à l'énoxaparine dans une méta-analyse des trois études : RE-MODEL, RE-NOVATE et RE-MOBILIZE [104, 105, 106] :**

	Énoxaparine	Dabigatran220 mg	Dabigatran150 mg
Episodes tromboemboliques majeurs TVP proximale, EP et mortalité	3,3 %	3%	3,8 %
Saignements majeurs	1,4 %	1,4 %	1,1 %



**Figure 9 :** Efficacité et Incidence des hémorragies majeures sous dabigatran comparé à l'énoxaparine dans l'étude RE-MOBILIZE [102, 104]

## 2- Rivaroxaban :

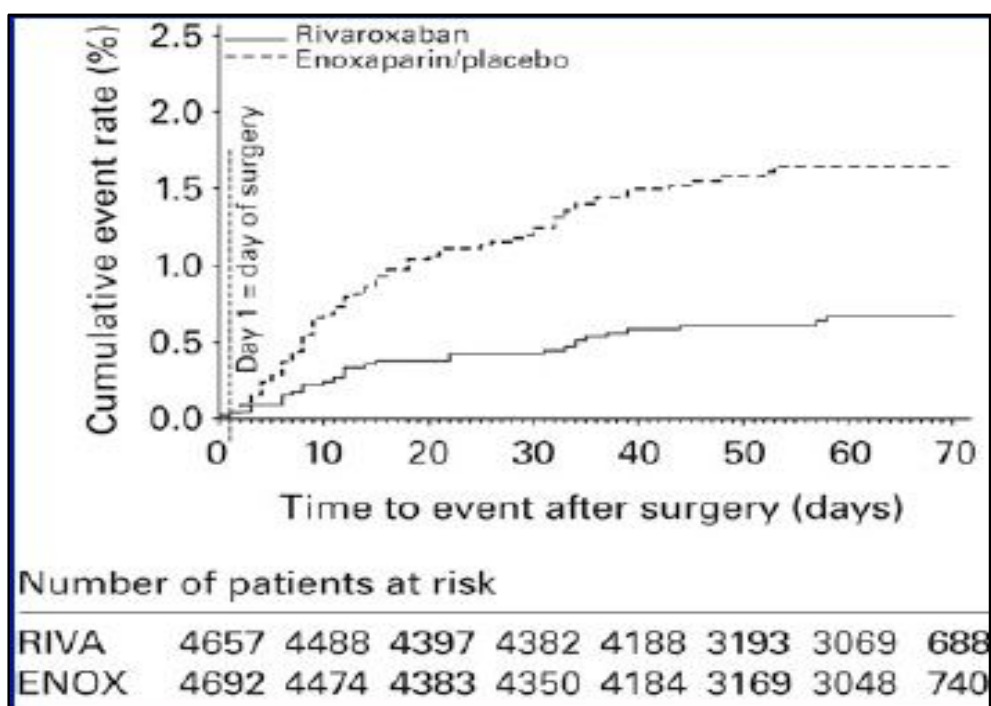
Inhibiteur direct du facteur Xa, a été évalué dans le programme RECORD qui était composé de Quatre études de phase 3 (Record 1 à 4) incluant 12 500 patients comparant rivaroxaban à l'énoxaparine dans le traitement de la PTH (5 semaines) et de la PTG (10 à 14 jours) [98].

Trois de ces études ont montré une plus grande efficacité du rivaroxaban versus énoxaparine à 40 mg, la 4<sup>eme</sup> étude a montré une efficacité comparable. En termes de tolérance, une méta-analyse de ces quatre essais publiée par les investigateurs montre que l'incidence de survenue des événements hémorragiques était légèrement plus élevée dans le groupe rivaroxaban, mais de façon non significative [98,107]. (**Tableau XV**)

Le rivaroxaban a obtenu l'AMM européenne (il n'a pas encore l'AMM française) sous le nom de Xarelto® dans la prophylaxie des thromboses en cas d'intervention orthopédique majeure des membres inférieurs chez l'adulte (PTG et PTH). Le traitement est débuté 6 à 10 heures après l'opération, la prise orale est de 10 mg une fois par jour. La dose est indépendante de l'âge, du poids et du sexe. Les contre-indications majeures sont : l'insuffisance rénale majeure (clairance rénale calculée par la formule de Cockroft < 30 ml), la grossesse, l'allaitement, et la maladie gastro-intestinale ulcéreuse [103].

**Tableau XV** : Résumé des résultats des études RECORD. [104] :

Etude	Dose	Nombre de patients	TVP, Embolie	Hgies majeures
PTH 35j RECORD 1	Enoxaparine 40mg	4541	3,7%	0,1%
	Rivaroxaban 10mg		1,1%	0,3%
PTG 10-14j RECORD 3	Enoxaparine 40mg	2531	18,9%	0,5%
	Rivaroxaban 10mg		9,6%	0,6%
PTG 10-14j RECORD 4	Enoxaparine 30mg×2	3148	10,1%	0,3%
	Rivaroxaban 10mg		6,9%	0,7%



**Figure 10** : Résumé des résultats des études RECORD. [88]

### **3-Apixaban**

L'apixaban, un autre inhibiteur direct du facteur Xa non encore disponible sur le marché, a été comparé à l'énoxaparine (40 mg par jour) après PTG et PTH dans les études ADVANCE 2 et 3[98, 108, 109]. Les résultats de ces études montrent que l'apixaban à la dose de 2,5 mg deux fois par jour a été supérieur à l'énoxaparine avec une réduction du risque relatif du critère composite incluant les événements thromboemboliques totaux et les décès de 38 et 64 % après PTG et PTH respectivement. La tolérance était comparable [98].

L'apixaban a obtenu une AMM européenne en mai 2011 pour la prévention de la maladie thromboembolique après chirurgie orthopédique (Eliquis®).

Une autre étude dont les résultats sont attendus dans les prochains mois a été récemment conduite chez des patients présentant une affection médicale aiguë (étude ADOPT). [98].

## **B-LE TRAITEMENT DE LA TVP ET DE L'EMBOLIE PULMONAIRE :**

Les résultats de trois grands essais de phase III dans cette indication sont disponibles. Les essais ont évalué le dabigatran (étude RE-COVER et REMEDY) et le rivaroxaban (études EINSTEIN et EINSTEIN EXTENSION) dans le cadre du traitement d'un épisode aigu de TVP ou d'embolie pulmonaire ainsi que dans la prévention de la récurrence thromboembolique à long terme [98].

### **1-Dabigatran [98]:**

L'étude RE-COVER était une étude de non infériorité conduite en double insu comparant le dabigatran versus la warfarine dans le cadre du traitement d'un épisode aigu de TVP ou d'embolie pulmonaire. Les 2539 patients ont d'abord tous reçu une anticoagulation parentérale pendant une durée moyenne de dix jours jusqu'à l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3. Cette durée moyenne de traitement est relativement longue par rapport aux recommandations actuelles qui préconisent une durée de minimum 5 jours et jusqu'à 10 jours au maximum de traitement parentéral [98,110]. Les patients ont ensuite reçu soit du dabigatran à la dose de deux fois 150 mg, soit de la warfarine. Le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement anticoagulant était l'incidence de récurrence de TVP ou embolie pulmonaire et de décès à 6 mois (**Figure 11**). La sécurité et la tolérance ont été évaluées par la survenue d'épisodes hémorragiques ou d'autres effets secondaires ainsi que par la surveillance de la fonction hépatique [98].

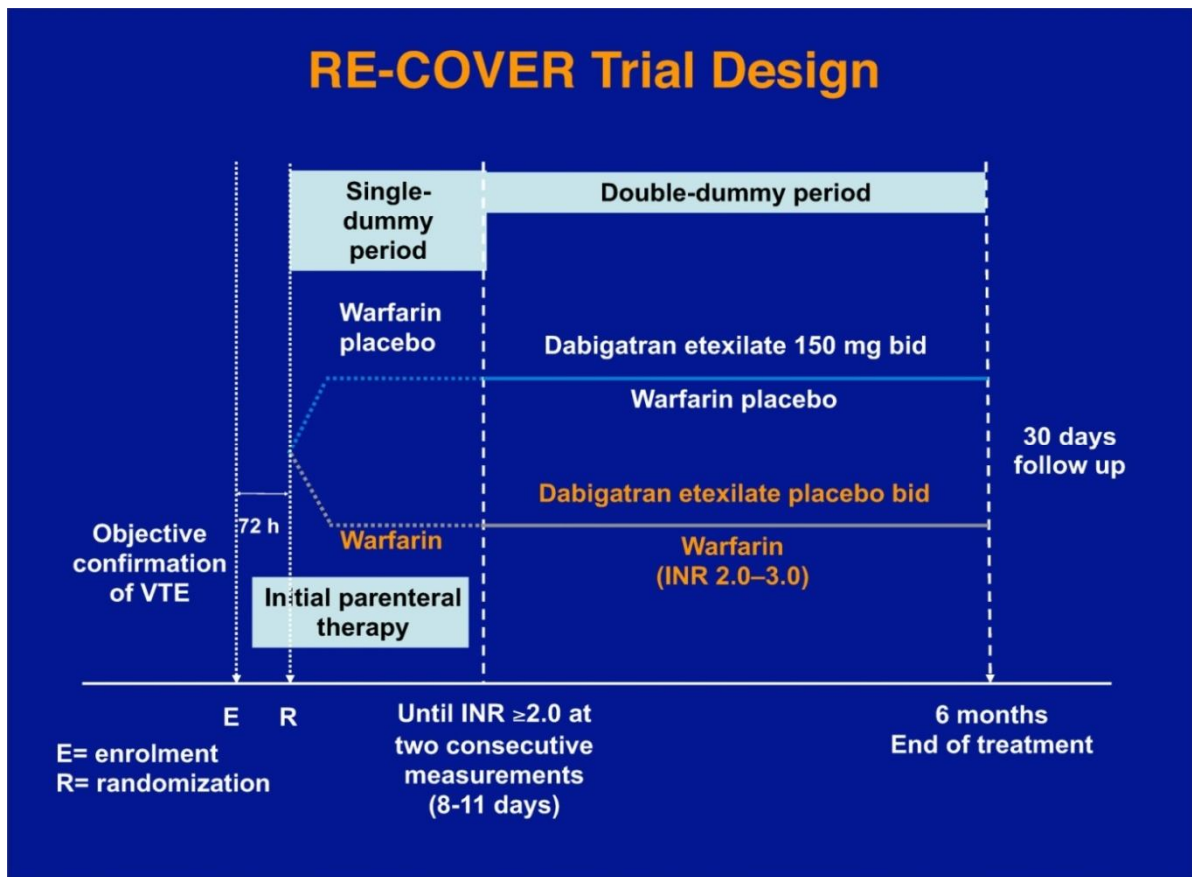


Figure11 : Déroulement de l'étude RECOVER [104]

Les résultats de cette étude montrent que le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,4 % et 2,1 % chez les patients sous dabigatran et warfarine respectivement, démontrant la non-infériorité du dabigatran comparativement à la warfarine. Sur le plan de la tolérance, 1,6 % des patients sous dabigatran et 1,9 % des patients sous warfarine ont présenté un épisode hémorragique majeur. L'incidence combinée des saignements majeurs et des saignements non majeurs cliniquement significatifs a été de 5,6 % et 8,8 % sous dabigatran et warfarine respectivement soit une réduction significative du risque de 36 %.(**Tableau XVI**) Cette étude montre que l'utilisation d'une dose fixe de dabigatran dans le traitement des thromboses veineuses est aussi efficace et sûre que l'utilisation de la warfarine après un traitement initial par HBPM sans la nécessité d'une surveillance biologique de l'activité anticoagulante.

**Tableau XVI** : Principaux résultats de l'étude RE-COVER [58, 111].

RE-COVER	Dabigatran 15 mg × 2/j, 6 mois n= 1274	AVK INR 2 à 3 pendant 6 mois n= 1265
Récidives MTEV (%)	2,35	2,13
Hémorragies majeures (%)	1,6	1,9
Hémorragies cliniquement significatives (%)	5,6	8,8

Enfin, l'étude REMEDY a évalué l'intérêt du dabigatran dans la prévention de la récurrence thromboembolique à long terme. Dans cette étude, le traitement par dabigatran (dose fixe de 150 mg deux fois par jour) a été comparé à la warfarine chez des patients qui avaient été traités avant randomisation pendant 3 à 6 mois par anticoagulants oraux après un événement thromboembolique veineux et chez qui le risque de récurrence thromboembolique justifiait de poursuivre l'anticoagulation à long terme. Les résultats de l'étude sont en attente [98].

## **2- Rivaroxaban :**

Rivaroxaban a également été évalué dans le traitement de la TVP et de l'embolie pulmonaire ainsi que dans la prévention secondaire de la récurrence thromboembolique veineuse. L'étude EINSTEIN-TVP a évalué, chez 3449 patients, sur une période prédéfinie de 3, 6 et 12 mois, l'effet du rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 20 mg par jour) comparé à l'énoxaparine deux fois par jour pendant au moins 5 jours suivi d'un traitement par AVK avec un INR cible de 2,5[98, 112]. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la récurrence d'un événement thromboembolique symptomatique (TVP et embolie pulmonaire fatale ou non). Le critère principal d'évaluation de la tolérance était la survenue d'hémorragies majeures et cliniquement significatives. Le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,1 % et 3,0 % chez les patients sous rivaroxaban et AVK respectivement démontrant clairement la non-infériorité du rivaroxaban sans traitement par HBPM initial comparativement à l'énoxaparine suivie d'AVK dans le traitement de la TVP (**TableauXVII**).

**Tableau XVII** : Principaux résultats de l'étude EINSTEIN-DVT [58, 112]

EINSTEIN-DVT	Rivaroxaban 15 mg × 2/j, 21 jours Puis 20 mg × 1/j pendant 3 à 12 mois	Traitement conventionnel Parentéral injectable ≥ 5 jours Puis relais AVK	p
Récidives MTEV (%) (non-infériorité)	2,1	3,0	<0,0001
Hémorragies majeures et cliniquement significatives (%)	8,1	8,1	

L'étude EINSTEIN EXTENSION a comparé un traitement par rivaroxaban (dose fixe de 20 mg une fois par jour) pendant 6 à 12 mois versus placebo chez 1196 patients préalablement traités pendant 6 à 12 mois par anticoagulants oraux après un événement thromboembolique veineux. Les résultats de l'étude montrent que le traitement par rivaroxaban a été associé à une réduction du risque relatif de récurrence d'événement thromboembolique veineux de 82 % et que l'incidence des saignements majeurs sous ce traitement a été faible (0,7 %) [98, 112]. (Tableau XVIII) Le rivaroxaban une fois par jour semble donc être une option simple et efficace pour des patients chez qui la poursuite du traitement anticoagulant est indiquée.

**Tableau XVIII** : Principaux résultats de l'étude EINSTEIN-EXTENSION [58, 112].

EINSTEIN-EXTENSION	Rivaroxaban 20 mg × 1/j, 6 mois n=602	Placebo n=594
Récidives MTEV (%)	1,3	7,1
Hémorragies majeures (%)	0,7	0,0
Hémorragies cliniquement significatives (%)	5,4	1,2

Enfin les résultats de l'étude EINSTEIN-EP qui a été conduite parallèlement à l'étude TVP avec un protocole comparable chez des patients avec embolie pulmonaire aiguë devraient être disponibles dans les prochains mois [98].

## **C-LA PREVENTION DU RISQUE EMBOLIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT UNE FIBRILLATION AURICULAIRE NON VALVULAIRE :**

Les résultats de quatre grands essais de phase III dans cette indication sont disponibles. Deux essais ont comparé respectivement le dabigatran (étude RE-LY) et le rivaroxaban (étude ROCKET-AF) à la warfarine.

Deux essais ont comparé l'apixaban respectivement à l'aspirine (étude AVERROES) et à la warfarine (étude ARISTOTLE).

Dans ces quatre études, le critère principal de jugement de l'efficacité du traitement anticoagulant était la survenue d'une embolie systémique ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique [98].

### **1-Dabigatran :**

L'étude RE-LY était une étude de non-infériorité, menée en ouvert chez plus de 18.000 patients présentant une FA [61, 98]. L'étude comparait deux doses de dabigatran (110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour) à la warfarine avec un INR cible compris entre 2 et 3. Le taux de survenue du critère principal de jugement exprimé en % annuel a été respectivement de 1,53 %, 1,11 %, et 1,69 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine. Le taux de survenue d'un accident vasculaire cérébral hémorragique a été de 0,12 %, 0,10 % et 0,38 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine, soit une réduction du risque de 69 % et 74 % en faveur

du dabigatran 110 mg deux fois par jour et du dabigatran 150 mg deux fois par jour respectivement. Ces résultats montrent clairement une non-infériorité des deux doses et une supériorité du dabigatran 150 mg deux fois par jour avec une réduction de 35 % du risque d'AVC et d'embolie systémique comparativement aux patients traités par warfarine. Sur le versant tolérance, le taux de survenue d'un saignement majeur a été respectivement de 2,71 %, 3,11 % et 3,36 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour, le dabigatran 150 mg deux fois par jour, et la warfarine. Le dabigatran 110 mg deux fois par jour a réduit de 20 % le risque par rapport à la warfarine. Les dyspepsies et les infarctus du myocarde ont été plus fréquents sous dabigatran. Aucune explication n'a été avancée concernant cette dernière observation.

**Tableau XIX** : Résumé des résultats de l'étude RELY [104] :

	Warfarine	Dabigatran2 x 110 mg	Dabigatran2 x 150 mg
AVC ou embolie	1,69%/an	1,53%/an	1,11%/an
AVC	1,57%/an	1,44%/an	1,01%/an
AVC hémorragique	0,38%/an	0,12%/an	0,1%/an
Hémorragie majeure	3,36%/an	2,71%/an	3,11%/an
Hémorragie intracranienne	0,74%/an	0,23%/an	0,3%/an

## 2-Rivaroxaban :

L'étude ROCKET-AF était une étude de non infériorité, menée en double insu chez 14264 patients, comparant l'effet du rivaroxaban à la dose journalière de 20 mg à la warfarine avec un INR cible compris entre 2 et 3 (Congrès de l'American Heart Association, novembre 2010). Les résultats de l'étude montrent que le rivaroxaban est au moins aussi efficace que la warfarine. Le taux de survenue du critère principal de jugement a été de 2,12 % et 2,42 % pour le rivaroxaban et la warfarine respectivement. La tolérance a été globalement comparable avec un taux de survenue de saignement majeur qui était de 3,60 % et 3,45 % dans le groupe rivaroxaban et le groupe warfarine respectivement. Toutefois, le rivaroxaban a réduit significativement le risque de saignement intracrânien et fatal de 0,4% et 0,8 % respectivement par rapport à la warfarine [98].

**Tableau XX** : Résumé des résultats de l'étude ROCKET [98] :

	<b>Rivaroxaban 20mg/jr</b>	<b>Warfarine INR (2-3)</b>
<b>AVC (% par an)</b>	<b>2,12 %</b>	<b>2,42%</b>
<b>Saignement majeur</b>	<b>3,60 %</b>	<b>3,45%</b>
<b>Hgie intracrânienne et fatale</b>	<b>0,4%</b>	<b>0,8%</b>

### **3-Apixaban :**

Enfin, l'étude AVERROES était une étude de non infériorité, menée en double insu chez 5.999 patients. L'étude comparait l'apixaban 10 mg deux fois par jour, à l'aspirine 81 à 324 mg par jour chez des patients avec FA considérés comme intolérants ou impropres à la thérapie par AVK. Pour être éligible, les patients devaient avoir au moins un facteur de risque d'AVC (antécédent d'AVC, âge  $\geq$  75 ans, fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq$  35 %, insuffisance cardiaque, diabète, HTA, pathologie vasculaire périphérique). Le taux cumulé de survenue du critère principal de jugement exprimé en % annuel a été respectivement de 1,6 %, et 3,7 % pour l'apixaban et l'aspirine. L'apixaban a réduit le risque d'AVC et d'embolies de plus de 50 % sans augmenter le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne [98].

L'étude ARISTOTLE est une étude internationale, multicentrique menée de décembre 2006 à avril 2010 avec un suivi moyen 1,8 an, Randomisée en double aveugle de 18 201 patients entre apixaban 5 mg 2 fois/j versus warfarine, INR entre 2 et 3. L'étude a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'apixaban dans la prévention des AVC chez les patients en FA en comparaison avec la warfarine. Chez les patients en FA avec au moins un facteur de risque supplémentaire d'AVC, l'apixaban réduit significativement les AVC et embolies systémiques de 21% par rapport à la warfarine soit 1,27% par an pour l'apixaban versus 1,6% pour la warfarine, et réduit les saignements majeurs de 31%, avec 2,13% par an sous apixaban versus 3,09% sous warfarine et réduit la mortalité globale de 11%, Sur un suivi de 1,8 an, l'apixaban prévient 6 AVC (4 hémorragiques, 2 ischémiques), 15 saignements majeurs, et 8 décès pour 100 patients traités [113].

Au total, les résultats de ces études dans la prévention des AVC chez les malades avec FA non valvulaire démontrent clairement que l'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux est au moins équivalente ou supérieure selon les molécules et la posologie par rapport aux AVK. Les études RE-LY et ROCKET-AF montrent également une réduction du risque d'hémorragie intracrânienne par rapport aux AVK. Enfin l'étude Aristotle montre que l'apixaban a un profil efficacité/sécurité attractif par rapport à l'aspirine [98] .

**Tableau XXI** : Principaux résultats des études de phase III comparant sur deux ans les nouveaux anticoagulants oraux à un AVK (la warfarine, INR cible 2-3) chez les patients présentant une fibrillation auriculaire [60].

	<b>RE-LY</b>	<b>ROCKET AF</b>	<b>ARISTOTLE</b>
Anticoagulant	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Doses	110 et 150 mg x 2/j	20 mg x 1/j	5 mg x2/j
Nb patients randomisés	18113	14264	18201
<b>Efficacité</b>			
Résultats d'efficacité exprimés en taux d'événements (% par an) observés pour le nouvel anticoagulant oral versus warfarine.			
AVC ou embolie systémique	1,53 et 1,11 vs 1,69	2,12vs 2,42	1,27vs 1,60
Mortalité toutes causes confondues	3,75 et 3,64 vs 4,13	1,9 vs 2,2	3,52 vs 3,94
Infarctus du myocarde	0,72 et 0,74 vs 0,53	0,9 vs 1,1	0,53 vs 0,61
<b>Sécurité</b>			
Résultats de sécurité exprimés en taux d'événements (% par an) observés pour le nouvel anticoagulant oral versus warfarine.			
Saignements majeurs critères : chute de l'Hb > 2 g/dl ;ou transfusion > 2CG,	2,71 et 3,11 vs 3,36	3,6 vs 3,4	2,13vs 3,09
Hémorragies intracrâniennes	0,23 et 0,30 vs 0,74	0,5 vs 0,7	0,33vs 0,80

*V- Rôle du médecin  
généraliste :*



Le médecin généraliste jouera un rôle de premier plan dans l'utilisation à large échelle des nouveaux anticoagulants oraux dans la pratique clinique quotidienne. Ce rôle consistera à identifier les patients à qui s'adresseront les nouveaux anticoagulants, faire un choix parmi les nouvelles molécules et implémenter le traitement, s'assurer de l'observance du traitement ainsi que de son efficacité et de sa sécurité, gérer l'interruption du traitement anticoagulant en cas de procédures diagnostiques ou thérapeutiques invasives et enfin gérer les complications hémorragiques [98].

### **A-IDENTIFIER LES PATIENTS CANDIDATS AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS [98]:**

Dans le domaine de la prévention de la TVP en orthopédie, le traitement est initié en milieu hospitalier et le rôle du médecin généraliste consiste essentiellement à surveiller la tolérance clinique des nouveaux anticoagulants. Rappelons qu'aucun contrôle biologique n'est recommandé dans cette situation. Dans le domaine du traitement de la TVP, les nouveaux anticoagulants sont globalement aussi efficaces et bien tolérés. L'avantage sera essentiellement la commodité d'emploi, l'absence de contrôles répétés de l'activité anticoagulante et d'adaptation du traitement. Il convient de rester prudent dans ce domaine car les patients inclus dans les études publiées sont substantiellement différents des patients quotidiens. En particulier, les populations fragiles que constituent les sujets âgés et les sujets avec cancer sont largement sous-représentées dans les études.

Il convient tout d'abord d'identifier les patients candidats au traitement anticoagulant quel que soit l'agent anticoagulant. Tout comme pour les AVK, la décision d'initier le traitement doit tenir compte du risque thromboembolique global et des risques de saignement [98].

Des outils pratiques sont disponibles pour stratifier le risque thromboembolique tels que les scores CHADS<sub>2</sub> et CHADS<sub>2</sub>VASc [98,114].

**Tableau XXII** : Échelle CHADS<sub>2</sub> et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) [62] :

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
C	Insuffisance cardiaque ( <i>Congestive Heart Failure</i> )	1
H	Hypertension	1
A	Âge supérieur ou égal à 75 ans	1
D	Diabète	1
S2	AVC ou ICT antérieur ( <i>Prior Stroke or TIA</i> )	2

POINTAGE TOTAL	RISQUE ANNUEL* D'AVC ET D'ICT (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5

**Tableau XXIII** : Échelle CHADS2 –VASc et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) : [62]

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
C	Insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche ( <i>Congestive Heart Failure</i> )	1
H	Hypertension	1
A	Âge supérieur ou égal à 75 ans	2
D	Diabète	1
S <sub>2</sub>	AVC ou ICT antérieur ( <i>Prior Stroke or TIA</i> )	2
V	Maladies vasculaires ( <i>Vascular Disease</i> )	1
A	Âge (65 à 74 ans)	1
Sc	Sexe féminin ( <i>Sex Category</i> )	1

POINTAGE TOTAL	RISQUE/AN AJUSTÉ (%)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Des chercheurs [62,115] ont comparé les deux échelles CHADS2 et CHA2DS2-VASc dans une étude de cohorte basée sur un registre national (n=121 280; 73 538 patients inclus) et ont conclu que l'échelle CHA2DS2-VASc est meilleure pour identifier les patients à risque élevé d'événement thromboembolique que l'échelle CHADS2.

Pour sa part, l'évaluation du risque hémorragique au moyen de l'échelle HAS-BLED est privilégiée. Cette échelle évalue le risque d'hémorragie majeure à un an (définie par l'hémorragie intracrânienne, l'hémorragie conduisant à l'hospitalisation, la diminution de l'hémoglobine de plus de 2 g/l et/ou la transfusion) chez les patients atteints de FA sous anticoagulothérapie [62, 116]. Cette échelle a été validée dans les essais cliniques SPORTIF de phases III et IV [62, 117].

**Tableau XXIV** : Échelle HAS-BLED et risque d'hémorragie majeure : [62] :

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
H	Hypertension	1
A	Fonction rénale ou hépatique anormale (1 point chacun)	1 ou 2
S	AVC ( <i>Stroke</i> )	1
B	Saignement ( <i>Bleeding</i> )	1
L	RIN ( <i>Labile</i> )	1
E	Âge supérieur à 65 ans ( <i>Elderly</i> )	1
D	Médicaments ( <i>Drugs</i> ) ou alcool (1 point chacun)	1 ou 2

POINTAGE TOTAL	RISQUE D'HÉMORRAGIE MAJEURE 100 PATIENT-ANNÉE* (%)	RISQUE D'HÉMORRAGIE MAJEURE 100 PATIENT-ANNÉE† (%)
0	1,13	1,2
1	1,02	2,8
2	1,88	3,6
3	3,74	6,0
4	8,70	9,5
5	12,5	7,4

À l'évidence, les nouveaux anticoagulants seront proposés aux patients nouvellement traités. En ce qui concerne les patients déjà traités, la décision de remplacer les AVK sera prise en tenant compte de la stabilité de l'INR. Si le patient est instable, le changement de traitement est clairement souhaitable. (Le relais AVK-nouveau anticoagulant est proposé dans le tableau suivant)

**Tableau XXV** : Relais AVK-nouveaux anticoagulants [118] :

Dabigatran	Rivaroxaban
<i>Relais des AVK par dabigatran/rivaroxaban : en fonction de l'INR</i>	
<u>Arrêt de l'AVK avant le début du traitement par dabigatran/rivaroxaban</u>	
Le traitement par dabigatran peut être instauré une fois que l'INR est $\leq 2$	Le traitement par rivaroxaban peut être instauré une fois que l'INR est $\leq 3$

Si les contrôles de l'INR sont excellents, c'est-à-dire lorsque le patient se trouve dans la fourchette thérapeutique pendant plus de 70 % du temps, l'avantage clinique des nouveaux anticoagulants est atténué mais le changement de traitement peut être proposé avec pour avantage essentiellement de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne [98, 119].

La préférence du patient est un élément à prendre en compte également car certains patients pourraient se sentir rassurés par des contrôles réguliers de l'anticoagulation plutôt que par la prise d'un nouveau médicament sans contrôle biologique de son activité et pour lequel il n'y a pas d'antidote en cas de saignement. Il convient de rappeler ici que les nouveaux anticoagulants oraux n'ont fait leur preuve que dans la FA non valvulaire [98].

Les patients avec FA et une pathologie valvulaire ainsi que les porteurs de prothèse mécanique ont été exclus des essais cliniques décrits ci-dessus et devront rester sous AVK [98].

## **B-CHOISIR PARMIS LES NOUVELLES MOLECULES [98]:**

Le praticien devra faire des choix dans le nouvel arsenal thérapeutique d'anticoagulants. Ces choix parmi les nouvelles molécules seront orientés par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, leur demi-vie, leur mode d'élimination ainsi que les comorbidités des patients. Idéalement, les nouvelles molécules devraient être comparées directement dans une même étude pour pouvoir les situer mutuellement. Il est peu probable que de telles études de comparaison directe soient menées. Il conviendra d'être prudent lorsqu'inévitablement des comparaisons indirectes seront faites. Par exemple, dans le domaine de la fibrillation auriculaire, nous disposons d'essais rigoureusement conduits, incluant un grand nombre de patients, mais ces patients ont été évalués avec des protocoles différents, et les populations sont différentes [98].

## **C-S'ASSURER DE L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT [98] :**

Assurer l'observance du traitement dans " la vraie vie " sera l'un des rôles clés du médecin généraliste.

Les nouveaux anticoagulants oraux ne nécessitent pas de contrôle biologique de l'activité anticoagulante, ce qui est un avantage par rapport aux AVK mais peut être un désavantage. On ne dispose pas d'une méthode de laboratoire de routine pour mesurer leur activité anticoagulante. Leur courte durée d'action pourrait être un désavantage en cas d'oubli de prise régulière [98].

Comme lors de toute instauration d'un traitement anticoagulant, chaque patient chez qui un traitement avec un nouvel anticoagulant sera proposé devra recevoir une information spécifique avec des explications concernant l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action, la posologie (dose, rythme des prises), les effets indésirables potentiels, les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS), les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin, la conduite à tenir en urgence en cas d'accident hémorragique ainsi que la conduite à tenir en cas d'oubli d'une prise.[118]

En effet, La conduite en cas d'oubli d'une dose dépend du délai écoulé par rapport à l'heure de prise prévue :

Le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :

- Jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran,
- Le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue.

Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée [118].

### **D-ADAPTER LES DOSES AU CAS PAR CAS [118]:**

- Les indications diffèrent selon l'anticoagulant et son dosage
- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication [118], comme l'illustre le tableau suivant :

**Tableau XXVI : Posologie des anticoagulants en fonction de l'indication (A)  
et du terrain (B): [118]**

Indication	Dabigatran			Rivaroxaban		
	Dosage 75 mg	110 mg	150 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	/	2 prises/j	2 prises/j	/	1 prise/j	1 prise/j
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	2 cp en 1 prise/j	2 cp en 1 prise/j	/	1 prise/j	/	/
Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë	/	/	/	/	2 prise/j puis 1 prise/j	1 prise/j

Certaines situations imposent une adaptation posologique : (B)

Dabigatran	Rivaroxaban
Posologie habituelle : → 150 mg <u>deux fois par jour</u>	Posologie habituelle : → 20 mg en <u>une seule prise</u> par jour
Situations à risque : ▶ - âge 75-80 ans - insuffisance rénale modérée (Clcr*: 30-50 mL/min) - gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien → 150 mg <u>deux fois par jour</u> ou 110 mg <u>deux fois par jour</u> en fonction des facteurs de risque hémorragiques et thrombotiques  ▶ - âge > 80 ans - risque hémorragique élevé - administration concomitante de vérapamil → 110 mg <u>deux fois par jour</u>	Situations à risque : ▶ insuffisance rénale modérée à sévère (Clcr*: 15-49 mL/min) → 15 mg en <u>une seule prise par jour</u>

\*Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

## **E-S'ASSURER DE L'EFFICACITE ET DE LA SECURITE DANS LA PRATIQUE QUOTIDIENNE [98]**

S'ils présentent de nombreux avantages en termes de facilité d'emploi, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux en pratique quotidienne pose un certain nombre de questions. Les essais cliniques ont été conduits dans des populations sélectionnées [98].

Comme discuté plus haut, les populations sélectionnées dans les essais s'apparentent parfois relativement peu aux patients traités dans " la vraie vie ". Ceci souligne l'importance d'une évaluation précise des avantages mais aussi des risques liés à l'utilisation des nouveaux anticoagulants dans la pratique clinique quotidienne. Les patients inclus dans les essais ont été rigoureusement suivis avec une visite mensuelle comportant un contrôle biologique des paramètres clés tels que l'examen hématologique, les fonctions rénale et hépatique. La fonction rénale mérite une attention particulière car une dégradation de la fonction rénale en cours de traitement pourrait survenir et accroître le risque de complication hémorragique en particulier chez des patients âgés souvent polymédiqués [98].

La prudence incitera le praticien à surveiller à intervalle régulier [118]:

- Les **signes cliniques hémorragiques**, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).

- La **fonction rénale** au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque :
  - situations cliniques possiblement associées à une fonction rénale altérée (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses),
  - patients fragilisés (grand âge, comorbidité, risque hémorragique élevé, insuffisance rénale).
- La survenue de **troubles gastro-intestinaux** (dyspepsie, diarrhée, nausées).
- Le **niveau d'anticoagulation dans certaines situations** sachant que :
  - Il n'existe pas de test biologique de routine validé à ce jour.
  - Des tests disponibles dans les laboratoires spécialisés permettent d'approcher le niveau d'anticoagulation et peuvent être utilisés ponctuellement dans les situations suivantes :
    - situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
    - nécessité d'une annulation rapide de l'effet anticoagulant,
    - risque hémorragique élevé,
    - suspicion de surdosage.

Par ailleurs, le médecin généraliste sera en première ligne pour s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses. Celles-ci sont moins nombreuses qu'avec les AVK mais elles existent néanmoins et surtout elles ne sont peut-être pas encore toutes connues. La prudence est recommandée en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

Enfin, les nouvelles molécules seront également utilisées avec prudence chez les patients sous traitement antiplaquettaire en raison du risque accru de complications hémorragiques lorsque des agents antithrombotiques sont utilisés en combinaison [98].

## **F-GERER L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN CAS DE PROCEDURES DIAGNOSTIQUES OU THERAPEUTIQUES INVASIVES [98,118]:**

L'attitude thérapeutique à suivre chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie ou d'un geste interventionnel est mal définie.

### ➤ **Chirurgies ou actes interventionnels programmés :**

Compte tenu de l'importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle sur la concentration plasmatique minimale en deçà de laquelle le risque hémorragique chirurgical n'est pas augmenté, il est proposé par accord professionnel de réaliser une fenêtre thérapeutique selon les modalités suivantes [81] :

- **Risque hémorragique faible** : arrêt 24 heures avant le geste, et reprise 24 heures après.
- **Risque hémorragique modéré/élevé** : arrêt à J-5, et délai de reprise selon la nature de l'intervention.

Pendant la fenêtre thérapeutique, un relais par une héparine sera ou non réalisé suivant l'importance du risque thrombotique individuel. Du fait de l'action très rapide des nouveaux anticoagulants, il ne doit y avoir aucun chevauchement entre les traitements par héparine (quelle que soit la dose) et par nouvel anticoagulant.

➤ **chirurgies ou actes interventionnels non programmés**

L'heure de la dernière prise doit être connue. Si la chirurgie est hémorragique, elle doit être retardée au maximum : (une ou deux demi-vies d'élimination du médicament, ou en se fondant sur un test biologique sensible : normalisation du temps de thrombine ou absence d'activité anti-Xa détectable pour les médicaments anti- IIa et anti-Xa respectivement )[81].

**G-GERER LES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES : [98]**

Les données des études suggèrent que les saignements associés aux nouveaux anticoagulants n'ont pas eu de conséquences cliniques plus sérieuses que les saignements associés aux antivitamines K. La demi-vie des nouvelles molécules est relativement courte, ce qui compense le fait qu'il n'y a pas d'antidote.

Si le type d'hémorragie le permet (exemple : épistaxis rapidement contrôlable...), le médecin traitant pourra assurer une prise en charge ambulatoire. La prise en charge dépendra du type d'hémorragie et de la réponse aux premières mesures hémostatiques. L'absence de contrôle de l'hémorragie par les moyens usuels indiquera à l'évidence une prise en charge hospitalière rapide. Dans tous les cas, le bilan étiologique du saignement doit être recommandé. En cas d'hémorragie grave, une prise en charge hospitalière s'impose d'emblée et la nécessité d'un geste hémostatique chirurgical, endoscopique ou endovasculaire doit être rapidement discutée avec les chirurgiens et les radiologues. Les concentrés de complexes prothrombiniques (appelés CCP) ou le plasma frais congelé sont les moyens médicamenteux les plus appropriés.

## *VI-Conclusion*



De nombreux anticoagulants sont annoncés dans le traitement de l'embolie pulmonaire non grave et de la TVP dès lors que leurs rapports coût-efficacité par rapport aux AVK seront clairement établis.

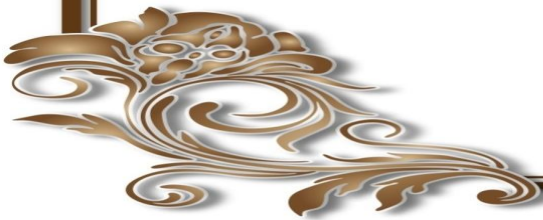
Ces nouveaux anticoagulants ont une action ciblée soit en inhibant directement le facteur X activé (rivaroxaban, apixaban, . . .), soit en inhibant le facteur IIa (dabigatran). Ils devraient permettre de remplacer les AVK pour la plupart, et parfois même le traitement parentéral initial par HBPM ou fondaparinux.

Ils ne nécessitent pas de suivi biologique de l'hémostase, du fait d'une variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique faible, sauf dans certaines situations telles que les interventions chirurgicales en urgence, les complications hémorragiques, les récives sous traitement, ou en cas de doute sur l'observance. . . .

Les différents dosages disponibles ouvrent aussi des perspectives très intéressantes dans le cadre de la prévention secondaire à long terme de la MTEV.

Des études de phase IV seront nécessaires pour préciser d'éventuels effets secondaires non prévus, en particulier chez les patients habituellement exclus des essais thérapeutiques (très grand âge, poids extrêmes, insuffisance cardiorespiratoire ou cancer. . .). Le problème de l'insuffisance rénale sévère ne semble toujours pas avoir été surmonté, et le traitement actuel par HNF et AVK va probablement garder sa place dans cette situation.

# *Resumés*



## Résumé

**Titre** : Mise au point sur les nouveaux anticoagulants par voie orale.

**Auteur** : AOUAME SARA

**Mots clés** : Nouveaux anticoagulants, Voie orale, Thrombose veineuse.

Deux nouvelles classes d'anticoagulants oraux sont actuellement disponibles : inhibiteurs directs de la thrombine : Dabigatran ; inhibiteurs du facteur X activé : Rivaroxaban, Apixaban.

Ces nouveaux anticoagulants présentent de nombreux avantages en termes de facilité d'emploi incluant voie orale, doses fixes, absence de suivi biologique, interactions médicamenteuses limitées et fenêtre thérapeutique large. Les résultats des études dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse ainsi que dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les malades avec fibrillation auriculaire démontrent clairement que l'efficacité des nouveaux anticoagulants oraux est au moins équivalente voire supérieure au traitement de référence selon les molécules et la posologie.

Le praticien aura la possibilité de faire des choix dans le nouvel arsenal thérapeutique d'anticoagulants. Ces choix seront orientés selon les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules, leur demi-vie, leur mode d'élimination ainsi que les comorbidités des patients. Mais l'utilisation de ces médicaments en pratique courante pose un certain nombre de questions telles que la gestion optimale des arrêts temporaires de traitement en cas de geste invasif programmé et la prise en charge des accidents hémorragiques en l'absence d'antidote spécifique. La prudence sera de rigueur lorsque ces molécules seront utilisées à large échelle car les populations fragiles telles que les patients très âgés, les insuffisants rénaux et les patients avec cancer sont sous-représentées ou ont été exclues dans les études. Le médecin généraliste aura dès lors un rôle de premier plan dans la surveillance de la sécurité de ces molécules ainsi que dans l'évaluation de leur efficacité dans la pratique quotidienne.

## *Abstract*

**Title** : Issue about new oral anticoagulants

**Author** : AOUAME SARA

**Key words** : New anticoagulants , Oral way, Venous thrombosis.

Two new classes of oral anticoagulants are now available: direct thrombin inhibitors: Dabigatran; direct factor Xa inhibitors: Rivaroxaban, Apixaban .

These new anticoagulants offer several potential advantages including oral administration, fixed doses, no regular coagulation monitoring and dose adjustment and wide therapeutic index. The results from clinical studies for prevention and treatment of venous thromboembolism and for stroke prevention in patients with atrial fibrillation show that these agents are at least as effective as or superior to currently available therapies depending on the molecules and dose regimen.

Physicians will have to make choices among available new agents taking into account their pharmacokinetic properties, half-life, route of elimination and patient comorbidities. But the use of these new agents in daily practice raises some issues such as temporary discontinuation in patients undergoing invasive procedures and management of patients with bleeding in the absence of specific antidote. New oral anticoagulants should be used with caution in daily practice in special populations such as elderly patients, patients with renal impairment and patients with cancer. Primary care physicians will have to play a role in monitoring and evaluating the long-term efficacy and safety of these agents in daily practice.

## المخلص

**العنوان:** دراسة حول مضادات التخثر الجديدة عن طريق الفم

**من طرف:** عوام صارة

**الكلمات الأساسية:** مضادات التخثر الجديدة، عن طريق الفم ، التجلط الوريدي

تتوفر اليوم فئتان جديدتان من مضادات التخثر عن طريق الفم : المضاد المباشر للثرومبين : دابيكاتران ، ومضاد العامل X ريفاروكسابان وأبيكسابان.

توفر مضادات التخثر الجديدة العديد من المزايا من حيث سهولة الاستعمال بما في ذلك تناولها عن طريق الفم بجرعات ثابتة، دون متابعة بيولوجية ، التفاعلات الدوائية المحدودة والنافذة العلاجية الواسعة . وقد أثبتت نتائج الدراسات المجراة في الوقاية والعلاج من التجلط الوريدي وفي الوقاية من السكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني أن فعالية مضادات التخثر الفموية الجديدة هي على الأقل مساوية أو أفضل من العلاجات المرجعية وفقا للجزيئات والجرعات المستعملة .

وبذلك ستتاح للممارس فرصة القيام باختياراته في عتاد جديد من مضادات التخثر وستوح هذه الاختيارات وفقا لخصائص الحرائك الدوائية للجزيئات ونصف حياتها وسبل التخلص منها فضلا عن تزامنها مع أمراض أخرى لدى نفس المريض .

ولكن استخدام هذه الأدوية في الممارسة اليومية يثير عددا من الإشكاليات مثل التدبير الأمثل للتوقف المؤقت عن العلاج في حالة التدخلات الجراحية والتكفل بالحوادث النزيفية في غياب ترياق مضاد محدد .

سوف يلزم الحذر إذن عند استخدام هذه الجزيئات على نطاق واسع نظرا لكون الفئات الضعيفة مثل المرضى المسنين والمصابين بالقصور الكلوي ومرضى السرطان ممثلون تمثيلا ناقصا أو قد استبعدوا في الدراسات .

ولذلك سيلعب الممارس دورا رائدا في رصد سلامة استعمال هذه الجزيئات وكذا في تقييم فعاليتها في الممارسة اليومية .

# *Bibliographie*



- [1] **M. C. Guillin.** La coagulation: physiologie et exploration. Encycl. Méd. Chir. Sang, 13000 C 40, 8p.
- [2] **Jackson C. M. et Nemerson Y.** Blood coagulation. Annu. Rev. Biochem.,1980,49, 765-811.
- [3] **Josso F.** Coagulation du sang. Dans: Dreyfus B. (Ed), hématologie. Flammarion, edit., Paris,1984, 150-154.
- [4] <http://www.laconferencehippocrate.com>. Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique. 11 Février 2005. 1-11-175. 1-11-182.
- [5] **Mesrar A.** Hémostase : physiologie, exploration et pathologie. Hématologie biologique 2008.
- [6] **Graf.L, Dimitrios A.Tsakiris.** Nouveaux anticoagulants/antithrombotiques: où en sommes-nous en 2010?. Forum Med Suisse 2010;10(45):786–789
- [7] **Jaouën.E.** Nouveaux anti-thrombotiques .Staff du service d'Anesthésie-Réanimation 1<sup>er</sup> Février 2011. DAR CHI Poissy - Saint Germain en Laye.
- [8] **Trillot. N. Jude.B.** Les anticoagulants Oraux. Pole d'Hématologie-Transfusion. CHRU Lille.
- [9] **Verheugt FWA.** Novel anticoagulants to prevent stroke in atrial fibrillation. Nature Rev Cardiol 2010;7:149-54.
- [10] **Swynghedauw .B** .Les nouveaux anticoagulants et l'histoire de la coagulation. AMC pratique .n°195 \_ février 2011
- [11] **Teach. F.** LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES AUX ANTIVITAMINES K. Thèse N° 024/10. Année 2010

- [12] **Boneu B.** Anticoagulants-utilisation pratique. Encycl Méd Chir, cardiologie, 11-913-A-10, 2000, 8p.
- [13] **Hirsh J, Dalen JE, Anderson D, Poller L, Bussey HI.** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 1998; 114 (suppl): 445S-469S.
- [14] **Simonnet V. Cambus Jp. Léger P. Boneu B. Antivitamines K :** Utilisation pratique. Encycl. Méd.Chir .Hématologie.13-22-D-50, 2003,10p.
- [15] **Hemker HC,Thijssen HHW.** Anticoagulants Oraux. Sem Hop Paris 1986 ;5 :245-265.
- [16] **JM Zini.** Antagonistes de la vitamine k. Encycl Méd Chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0210, 1998, 4p.
- [17] **C. Vergnes.** Surveillance des traitements antithrombotiques.Revue française des laboratoires, janvier 1995, N ° 272
- [18] **Derlon A., Fiessinger J.N.** - Utilisation des antivitaminesK en pratique médicale courante. Sang Thrombose Vaisseaux, 1991, N ° spécial " 11-15.
- [19] **Hirsh J., Fuster V.** - Guide to anticoagulant therapy. Part 2 : Oral anticoagulants. Circulation, 1994, 89, N ° 3 : 1469-1480.
- [20] Fédération italienne des cliniques d'anticoagulant. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale.1<sup>ere</sup> partie. STV 1998; 10 :291-313
- [21] **Parrish D.B.** - Determination of vitamin K in foods : a review. Critical Rev. Food Sci. Nutr., 1980, 13 : 337-352.

- [22] Fédération italienne des cliniques d'anticoagulant. Guide sur le traitement anticoagulant par voie orale. 2<sup>e</sup> partie. *STV* 1998; 10: 360-373
- [23] Communication de Marie Anne Lorient, lors des 52<sup>ème</sup> Journées de biologie clinique de Necker, Paris, février 2010.
- [24] **Hirsh J. Poller L.** - The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch.Intern. Med.*, 1994, 154: 282-288.
- [25] **Fiessinger J.N., Paul J.F.** - Le relais héparine-antivitamine K. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1993, N ° spécial : 41-44.
- [26] **J Fanikos, RPh, MBA, N Grasso-Correnti, BSN, R Shah, BS, N Kucher, MD,** and Samuel Z. Goldhaber, MD. Major bleeding complication in a Specialized Anticoagulation Service. *American journal of cardiology*, 2005; 96: 595-598.
- [27] **Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJ, Vandembroucke JP, Briet E.** Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Eng J Med* 1995; 333: 11-17.
- [28] **Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Mannottic C, D'Angelo A et al.** Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy; *Lancet* 1996; 348: 423-438.

- [29] **H. Chtata, A. Alahyane, M. Yaka, M. Oukabli, M. Taberkant, A. Elkirrat.**  
Hématome spontané du mésosigmoïde : une complication exceptionnelle des anticoagulants oraux au long cours. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 92-96.
- [30] **Trompetas V, Yettimis E, Varsamidakis N, Courcoutsakis N, Kalokairinos E.** Endoscopic diagnosis and conservative management of an intramural sigmoid haematoma complicating anticoagulant therapy. Acta Gastroenterol Belg 2007; 70: 313-5.
- [31] **Robert G. Hart, MD; Bradley S. Boop, MD David C. Anderson, MD.** Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. American Heart Association; 1995; 26: 1471-1477.
- [32] **Weisberg LA.** Significance of the fluid-blood interface in intracranial hematomas in anticoagulated patients. Comput Radiol.1987; 11: 175-179.
- [33] **Livoni JP, McGahan JP.** Intracranial fluid-blood levels in the anticoagulated patient. Neuroradiology. 1983;25:335-337.
- [34] **Huang TY, Ahn SS.** Sedimentation level in intracerebral hematoma in patientsreceiving anticoagulation therapy. South Med J. 1993; 86: 1168-1170.
- [35] **Tremey B, Vigue B.** Prise en charge des accidents des anticoagulants. Réanimation 2008; vol 17;363-369.

- [36] **Beyth RJ; Quinn ML; Landefeld S.** Prospective evaluation of index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *AmJ Med* 105; 1998; 91-99.
- [37] **Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, Moir TW, Hom DL, Rosenblatt MW, et al.** The bleeding severity index: validation and comparaison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clini Epidemio* 1989; 42(8): 711-8
- [38] Haute Autorité de Santé. 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 - avril 2008. *Journal des Maladies Vasculaires* (2008), 115; No of Pages 12.
- [39] **Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E.** Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89: 635-41.
- [40] **B. Tremey.** Epidémiologie des accidents hémorragiques survenant chez les patients sous antivitamines k. *Journal Européen des Urgences* (2009) 22, S1-S4.
- [41] **D. Viennet, A. Cannamela, R. Gonthier.** Complications hémorragiques liées aux anti-vitamine K chez les 75 ans et plus au service d'urgence: intérêt d'un index prédictif de saignement. *JEUR*, 2004, 17, 15-20.
- [42] **Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS.** A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med* 2000 ; 133: 687-95.

- [43] **Rebecca J. Beyth, Linda M. Quinn et C. Seth Landefeld.** Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med.* 1998; 105: 91-99
- [44] **Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN.** Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the eighth ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2008 June; 133 suppl: 257-298.
- [45] **Pengo V, Banzato A, Garelli E, Zasso A, Biasiolo A.** Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 739-41.
- [46] **Tremey B, Tazarourte K, Ract C, Gabteni M, Lavagna L, Dépret-Vassal J, et al.** Teaching improves adherence to clinical guidelines in the treatment of oral anticoagulation related severe bleeding in the Emergency Department. *Intensive care medicine.* 2009; in press.
- [47] **Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S.** Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689-96.
- [48] **Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al.** Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.

- [49] **Debray M, Pautas E, Couturier P, et al.** Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *Revue Medecine Interne* 2003 ; 24 ; 107-117.
- [50] **Bura-Rivière A, Reny JL et Emmerich J.** Pathologie iatrogène en angiologie. *Encycl Méd chir, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine*, 2-0542, 2001, 4p.
- [51] **Neree C.** Quality of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: across-sectional study in general practice. *The European journal of general practice* 2006; 12: 163-8.
- [52] **Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S.** Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Archives of internal medicine* 2004; 164: 2044-50.
- [53] **Karni A, Holtzman R, Bass T, Zorman G, Carter L, Rodriguez L, et al.** Traumatic head injury in the anticoagulated elderly patient: a lethal combination. *Am Surg* 2001; 67: 1098-100.
- [54] **Wojcik R, Cipolle MD, Seislove E, Wasser TE, Pasquale MD.** Preinjury warfarin does not impact outcome in trauma patients. *J Trauma* 2001; 51:1147-51;discussion 51-2.
- [55] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Antivitamines k. [www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Anti-vitamine-K-AVK). 03 juillet 2008.
- [56] **Freyburger. G.** Les nouveaux anticoagulants oraux. [geneviève.freyburger@chu-bordeau.fr](mailto:geneviève.freyburger@chu-bordeau.fr)
- [57] **Lafuente-Lafuente C, et al.** Les nouveaux anticoagulants oraux. *Neurol psychiatr gériatr* (2012), doi:10.1016/j.npg.2012.02.004

- [58] **L. Bertoletti , P. Mismettia.** Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo-embolique veineuse *Revue des Maladies Respiratoires* (2011) 28, 1008—1016
- [59] **L. Drouet et al. /** *La Revue de médecine interne* 32S (2011) S236–S240
- [60] **D. Faille, N. Ajzenberg.** Quoi de neuf sur les nouveaux anticoagulants oraux directs **AMC** pratique. n°204. janvier 2012.
- [61] **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- [62] **Bouchard. S. Daoust. N. Déry. N. Rouleau. G .** Anticoagulothérapie par le dabigatran (PradaxMC) dans la fibrillation auriculaire. l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. *ETMIS* 2012; Vol. 8 : No 2
- [63] **Samama. M. Conard. J. Flaujac. C. Combe. S. Horellou , M.-H.** Hétérogénéité pharmacologique des nouveaux anticoagulants. *Journal des Maladies Vasculaires* (2011) 36, S10-S15
- [64] **Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée.** Monographie de produit : PradaxMC. Capsules de dabigatran etexilate. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim; 2010. Disponible à [http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca\\_FR/documents/monographie/PRADAX\\_pm\\_fr.pdf](http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/PRADAX_pm_fr.pdf).

- [65] **Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(1):47-59.
- [66] **Meddahi S et Samama MM.** Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. *J Mal Vasc* 2011;36(1):24-32.
- [67] **Baetz BE et Spinler SA.** Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1354-73.
- [68] **Ma TK, Yan BP, Lam YY.** Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. *Pharmacol Ther* 2011;129(2):185-94.
- [69] **Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient MA, Lecompte T.** Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thromb Vaiss* 2011;23(1):8-17.
- [70] **P. Mismetti, La porte S.** Dabigatran : données pharmaco-cliniques/ *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) S8-S14
- [71] **Appraise-2 Investigators, Alexander JH, Lopes RD, James S, et al.** Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699—708.

- [72] **Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al.** Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
- [73] **Isabelle Guin-Thibault.** Nouveaux anticoagulants par voie orale : faut-il une surveillance biologique. 54eme journées de biologie clinique necker – institut pasteur. *Revue francophone des laboratoires* - Février 2012 – 439
- [74] **Samama MM, Martinoli JL, Le Flem L, et al.** Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103(4):815-25.
- [75] **Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E.** Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011;106(1):156-64.
- [76] **Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F.** Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban : two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* 2011;5:457-65.
- [77] **Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al.** Expert group on coagulation of the external quality assurance in laboratory medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105(2):371-8.

- [78] **Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al.** Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2011; Aug11. [Epub ahead of print]
- [79] **Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A.** Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1263-71.
- [80] **Hillarp A, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, et al.** Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on commonly used coagulation assays. *J Thromb Haemost* 2011;9(1):133-9.
- [81] **Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau J, et al.** Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. *An Fr Anest Réan* 2011; 645-50.
- [82] **Mismetti P, Laporte S.** New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *For J Thromb Haemost* 2010;8(4):621-6.
- [83] Le risque hémorragique des nouveaux anticoagulants oraux. D'après la communication du Pr Ludovic Drouet. *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique* (2010) 96, 5-9.
- [84] **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER Study Group.** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

- [85] **Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al**; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-86.
- [86] **Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Kälebo P, Stangier J, Nehmiz G, et al.** Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I. *J Thromb Haemost* 2004;2:1573-80.
- [87] **Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al**; BISTRO II Study Group. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3:103-11.
- [88] **Eriksson B, Turpie AGG, Lassen MR, Kakkar AK, Gent M**, on behalf of the RECORD1–4 investigators. Pooled Analysis of Four Rivaroxaban Studies: NSAIDs, ASA and Platelet Inhibitors. XXIIe Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 11-16, 2009.
- [89] **NCT:01210755**. Study in healthy volunteers of the reversion by haemostatic drugs of the anticoagulant effect of new anti-thrombotics. University Hospital Grenoble.
- [90] **van Ryn J, Litzenburger T, Waterman A, Canada K, Huel N, Sarko C, et al.** Dabigatran anticoagulant activity is neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. *JACC* 2011;57:E1130.

- [91] **Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al.** Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- [92] **Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D.** Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791–800.
- [93] **Legrand M, Mateo J, Aribaud A, et al.** The use of dabigatran in elderly patients. *Arch Intern Med* 2011;171(14):1285—6.
- [94] **Jacobs JM, Stessman J.** New anticoagulant drugs among elderly patients: is caution necessary? *Arch Intern Med* 2011;171(14):1287—8.
- [95] **Rocket AF, Investigators, Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883—91.
- [96] **Aristotle Committees Investigators, Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981—92.
- [97] **Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al.** Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363—72.

- [98] **Motte. S.** New oral anticoagulants: emerging clinical data and role of the primary care physicians. *Rev Med Brux* 2011; 32 : 342-50
- [99] **N. Rosencher et al.** / *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 28 (2009) S15-S22
- [100] **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.** dabigatran étexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007 5;370(9591):949-56.
- [101] **Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, et al.** Oral dabigatran étexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5(11):2178-85.
- [102] **Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, et al.** Oral thrombin inhibitor dabigatran étexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24(1):1-9.
- [103] **Aurélié Conte. Optionbio.** | lundi 20 avril 2009. | n° 417 104. Hainaut. P.
- [104] **P. Hainaut.** Médecine Interne- Maladie thromboembolique. Clinique Univ Saint LUC-UCL. Nouveaux anticoagulants : Evolution ou innovation. NTHC. Février 2011.
- [105] **Friedman et al.** *Thromb Res* 2010; 126: 175-82
- [106] **Wolowacz et la.** *Thromb Haemost* 2009; 101 :77-85

- [107] **Turpie AG, Lassen MR, Eriksson BI et al.**: Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011 ; 105 : 444-53
- [108] **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P ; ADVANCE-2 Investigators** : Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) : a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 807-15
- [109] **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM ; ADVANCE-3 Investigators** : Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2487-98
- [110] **Kearon C, Kahn SR, Agnelli G et al.** : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 ; 133 : 454S-545S
- [111] **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342—52
- [112] **EINSTEIN Investigators ; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.** : Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2499-510
- [113] **ESC 2011.** L'apixaban supérieur à la warfarine dans la prévention des AVC chez les patients en FA Extrait du Consensus online <http://www.consensus-online.fr>

- [114] **European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery ; Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al.** : Guidelines for the management of atrial fibrillation : the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010 ; 31 : 2369-429
- [115] **Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al.** Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.
- [116] **Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY.** A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. Chest 2010;138(5):1093-100.
- [117] **Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA.** Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011;57(2):173-80.
- [118] **Afssaps:** Les nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran et rivaroxaban) dans la fibrillation auriculaire : ce qu'il faut savoir. Avril 2012
- [119] **Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al.** ; RE-LY Investigators : Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation : an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010 ; 376 : 975-83

# 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 بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي 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 بشري في .

## دراسة حول مضادات التخثر الجديدة عن طريق الفم

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيدة : طارة عوام**

المزودة في: 03 مارس 1987 بفاس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات التخثر الجديدة - عن طريق الفم - التجلط الوريدي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

السيد: عبد الكريم محمودي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: سيدي محمد حنفي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد الكريم شوحو

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: عبد الحميد ميساري

أستاذ في جراحة الأنف، الأذن والحنجرة

السيد: عبد السلام القرطوبي

أستاذ مبرز في علم الصيدلة السريرية

أعضاء