

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 31

LES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 04 Avril 2013

PAR

Mlle. Noëlle Jeanne NGATHE KAMDOM

Né le 25 Décembre 1986 à Douala (Cameroun)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Coagulation – Les Anti Vitamines K – L'héparine – Inhibiteurs du facteur Xa –
Inhibiteurs du facteur Iia

JURY

M. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie

Mme. I. FELLAT

Professeur de Cardiologie /Rythmologie

Mme. L. OUKERRAJ

Professeur Agrégé de Cardiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et 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 :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALD Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACoubi Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADN AOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOU DA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

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

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
82. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
83. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
86. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
87. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
91. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
92. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
93. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
95. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
96. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
98. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
101. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
102. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
103. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
106. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
108. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
112. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
113. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
114. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
115. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
116. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 123. Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | |
|---------------------------------|----------------------------|
| 124. Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 125. Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 126. Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 128. Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 131. Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 133. Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 134. Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 135. Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 136. Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 137. Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | |
|--|--|
| 138. Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 139. Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 141. Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane* | Urologie |
| 143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |
| 144. Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 145. Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 147. Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 149. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 150. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 151. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 153. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 154. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 156. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 157. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
165. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
169. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
170. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
171. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
172. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
174. Pr. BEN AMAR Abdesslem	Chirurgie Générale
175. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
176. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
177. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
178. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
179. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
180. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
181. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
183. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
184. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
185. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
188. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
189. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
190. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
191. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
195. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
196. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
197. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
198. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
200. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
201. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
203. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
204. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie

229. Pr. CHERTI Mohammed
 230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 231. Pr. EL HASSANI Amine
 232. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 233. Pr. EL KHADER Khalid
 234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 236. Pr. HSSAIDA Rachid*
 237. Pr. LACHKAR Azzouz
 238. Pr. LAHLOU Abdou
 239. Pr. MAFTAH Mohamed*
 240. Pr. MAHASSINI Najat
 241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 242. Pr. NASSIH Mohamed*
 243. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil
 245. Pr. AOUAD Aicha
 246. Pr. BALKHI Hicham*
 247. Pr. BELMEKKI Mohammed
 248. Pr. BENABDELJLIL Maria
 249. Pr. BENAMAR Loubna
 250. Pr. BENAMOR Jouda
 251. Pr. BENELBARHDADI Imane
 252. Pr. BENNANI Rajae
 253. Pr. BENOUACHANE Thami
 254. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 255. Pr. BERRADA Rachid
 256. Pr. BEZZA Ahmed*
 257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 258. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 259. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 260. Pr. CHAT Latifa
 261. Pr. CHELLAOUI Mounia
 262. Pr. DAALI Mustapha*
 263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 265. Pr. EL HIJRI Ahmed
 266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 267. Pr. EL MADHI Tarik
 268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 269. Pr. EL OUNANI Mohamed
 270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 271. Pr. ETTAIR Said

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie

272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
291. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
292. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
293. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
296. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
297. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
300. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
302. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
307. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
311. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
312. Pr. IKEN Ali	Urologie

313. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
316. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
317. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
322. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
323. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie

351. Pr. MOUGHIL Said
352. Pr. NAOUMI Asmae*
353. Pr. SAADI Nozha
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
355. Pr. TARIB Abdelilah*
356. Pr. TIJAMI Fouad
357. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
361. Pr. ALLALI Fadoua
362. Pr. AMAR Yamama
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah
364. Pr. AZIZ Noureddine*
365. Pr. BAHIRI Rachid
366. Pr. BARKAT Amina
367. Pr. BENHALIMA Hanane
368. Pr. BENHARBIT Mohamed
369. Pr. BENYASS Aatif
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
371. Pr. BOUKLATA Salwa
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
375. Pr. HAJJI Leila
376. Pr. HESSISSEN Leila
377. Pr. JIDAL Mohamed*
378. Pr. KARIM Abdelouahed
379. Pr. KENDOSSI Mohamed*
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed
382. Pr. NIAMANE Radouane*
383. Pr. RAGALA Abdelhak
384. Pr. SBIHI Souad
385. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
386. Pr. ZERAIDI Najia

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

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser

Rhumatologie
Dermatologie

425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 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
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *

Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire

467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. 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
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation

Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation

Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahimi*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

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	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaire***



Remerciements

*A notre maître et président du jury
Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel*

A. BELMEKKI.

*Professeur agrégé en Hématologie
Service d'Hématologie et d'immuno-Hématologie de l'H.M.I.M.V de
Rabat*

*Vous avez accepté avec gentillesse de présider notre jury et de juger
notre travail. C'est pour nous un honneur.*

*En acceptant de présider notre Jury de Thèse, vous me donnez une
ultime chance et un grand honneur de bénéficier de vos expériences
professionnelles. C'est une aubaine qui m'est offerte de vous témoigner
mes reconnaissances les plus distinguées pour l'enseignement
universitaire que j'ai reçu de votre part.*

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci Cher Maître



*À notre maître et directrice de thèse
Madame le médecin Officier Féminin 1^{er} Classe*

Mona NAZIH

Professeur Agrégé d'Hématologie

*Médecin Biologiste-Laboratoire d'Hématologie et d'Immuno
hématologie de l'H.M.I.M.V de Rabat*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour
Votre investissement dans ce travail et Pour la confiance que
Vous m'avez témoigné en me donnant ce sujet de thèse.*

*Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et
surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marquées.*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil
Malgré vos obligations professionnelles.*

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour
tous les efforts que vous avez déployés et l'oreille attentive que vous
m'avez accordé afin que ce travail puisse aboutir.*

*Pour tous ce que vous m'avez enseignés avec amour, patience et passion,
Veuillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde
considération.*

Puisse Notre Seigneur Dieu vous le rendre autant !

Merci



À notre Maître et membre du jury

Dr I. FELLAT

Professeur agrégé

Service de Cardiologie / Rythmologie C.H.U de Rabat

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

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

Merci



A notre Maître et membre du jury

Dr L. OUKERRAJ

Professeur Agrégé de Cardiologie

Service de Cardiologie ; CHU, Ibn Sina Rabat

C'est pour nous un honneur de vous avoir dans notre jury.

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger
parmi notre jury de thèse*

*Permettez nous de vous remercier en vous exprimant notre profond
respect.*

Merci



A

Martine, Vanne, Prince Kabuya, Prince Leguid, Karell, Innocent, Asmaou, Steffy, Rhasy, Thierry, Eiffel, Samira, Laetitia Bodo, Annah, Diela, Madame Mbiakoup Virginie, Lionel Belvedere, Michèle Djou, Hewan Wole, Christiano Guli ainsi que tous ceux et celles qui m'ont m'aidé à la concrétisation de ce travail

Un grand merci pour votre présence à mes côtés.

Un grand merci pour m'avoir aidé à finaliser ce travail

Puisse Dieu vous le rendre autant et vous bénisse !!!







A mon père

NGATHE KOM Philippe

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime,
Le respect et l'amour que je te porte.*

*Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité,
De la persévérance et de la droiture.*

*Tu nous as inculqué, à moi, à mon frère et à mes sœurs le sens du sacrifice
Afin de construire notre réussite.*

*Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.
Merci pour tous tes sacrifices*

*Que Dieu le tout puissant puisse te bénir, t'accorder une longue vie
Pleine de bonheur et de satisfaction !*

Ta fille qui t'aime à jamais





A ma mère
NGATHE Lydie

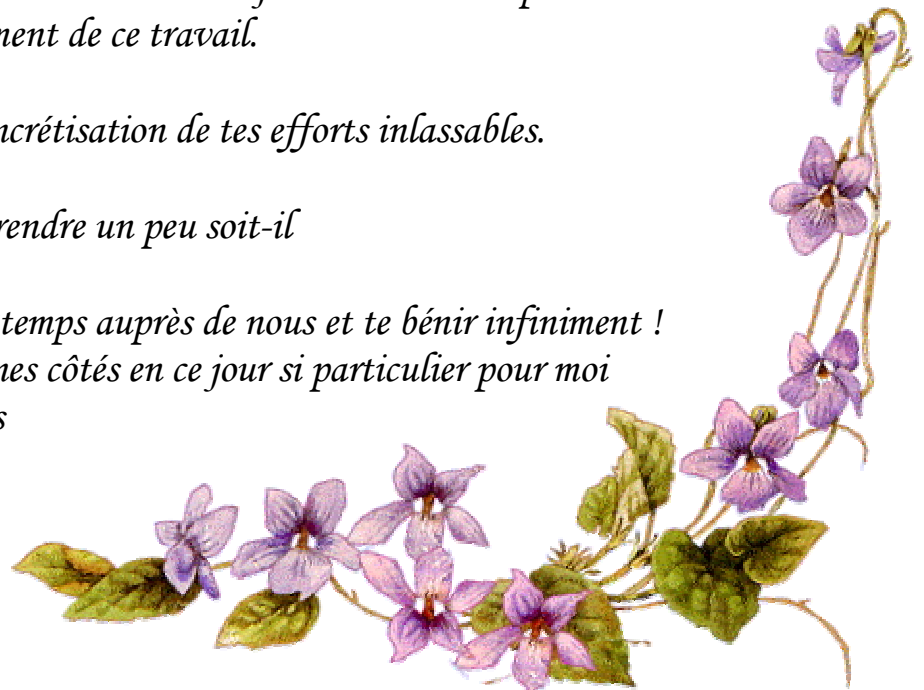
*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit ne saurait remercier à sa juste valeur,
L'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal
associé à beaucoup de sacrifices.*

*Ton calme, ta patience et ton humilité dont j'ai hérité ont été pour moi
Le phare pour l'aboutissement de ce travail.*

Aussi puisse t-il être la concrétisation de tes efforts inlassables.

*Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il
De ce que tu m'as donné !*

*Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous et te bénir infiniment !
Merci pour ta présence à mes côtés en ce jour si particulier pour moi
Ta fille qui t'aime à jamais*





A mon frère et mes sœurs

NGATHE Michael, NGATHE SIMO Cindy, NGATHE KOM Nadia

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude à votre égard.

Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille dans l'amour, le respect, l'humilité et le courage.

*Que notre Seigneur vous accorde réussite, santé et prospérité!
Que Dieu vous bénisse*

*A ma chorale « la Chorale Fraternité », à la jeunesse de l'EEAM,
Ainsi que toute l'EEAM de Rabat*

*Vous constituez une famille pour moi, merci pour votre soutien et
Vos prières que Dieu vous bénisse abondamment*





A tous

Mes promotionnaires et amis qui m'ont accompagné durant mes études:

*Laetitia Bodo, Annaï Rajaonelina, Martini Lokombé, Marguérite Udahemuka,
Maman Christiane Kouamé, Dalmy Kashi, Franchesca Ndjembi, Anicet Rim, Robert,
Mantary, Alphoncine, Alexis Rey, Maurice respo, vick lionel belvedere.
Merci de m'avoir soutenu pendant ces belles années. Nous avons été une promotion efficace
et où que nous irions, nous resterons unis pour la vie.
Mon travail n'est que le reflet de la bonne ambiance qui a toujours régné entre nous. Que
Dieu guide chacun de vos pas et vous donne la force d'exercer vos professions respectives
avec dignité Où que vous soyez.*

Aux commandants

Fred Denis Mboka et Thierry Zo'obo

*Vous avez été des grands frères et des pères pour moi
Merci pour vos conseils et votre soutien qui m'ont été
D'une grande aide.
En reconnaissance de tout ce que vous avez fait pour moi
Je vous dédie ce travail
Que Dieu vous bénisse et vous garde*

*A tous ceux qui n'ont pu être nommés par oubli,
Je puis vous garantir infinie reconnaissance*





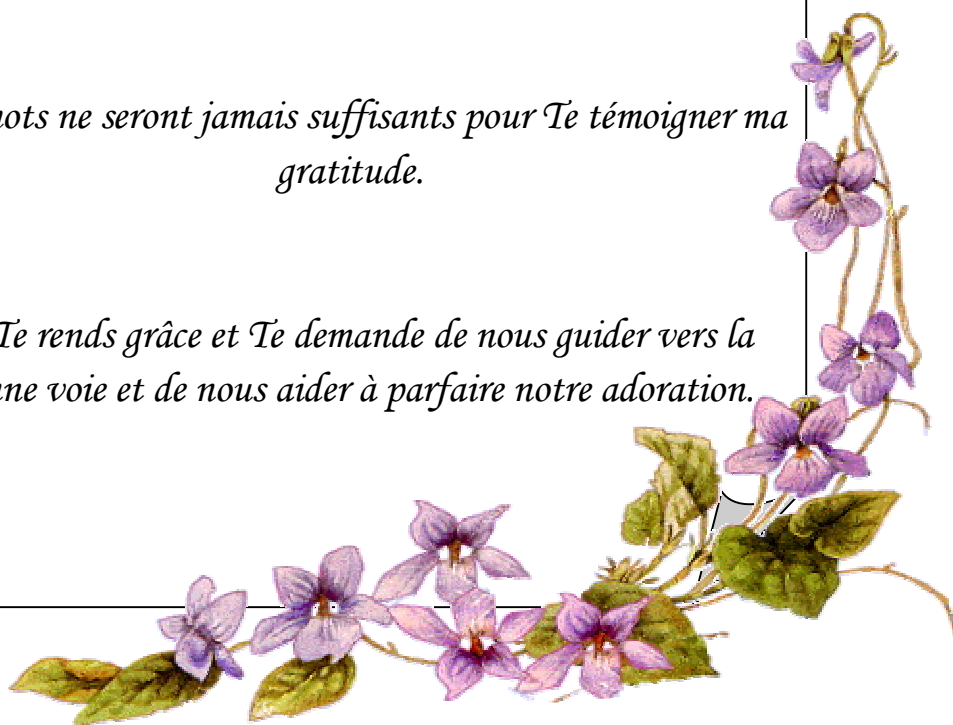


A notre Seigneur Dieu tout puissant

Notre Créateur et le Miséricordieux

*Ces mots ne seront jamais suffisants pour Te témoigner ma
gratitude.*

*Je Te rends grâce et Te demande de nous guider vers la
bonne voie et de nous aider à parfaire notre adoration.*



LISTE DES ABREVIATIONS :

AINS : Anti inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : Aspartate Amino Transférase

ATE: Accidents thromboembolique

AVC: Accidents vasculaire cerebral

AVK : Anti Vitamine k

CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminé

CTAD : Citrate, Théophylline, Adénosine, Dipyridamole

ECT : Ecarin Clotting Time

EMEA: Agence Européenne des médicaments

EP : Embolie pulmonaire

ETEV: Evenement Thromboembolique Veineux

FP4 : Facteur Plaquettaire 4

GAG : Glycosaminoglycane

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

INR : International Normalized Ratio

LDL : Low Density Lipoprotein

PTG : Prothèse du Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

S. A. M. U : Services d'Aide Médicale d'Urgence

TATI: Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor

TCA : Temps de Céphaline activé

TFPI: Tissue Factor Pathway Inhibitor

TIH : Thrombopénie Induite par l'héparine

TP : Taux de Prothrombinique

TQ : Temps de Quick

TVP : Thromboses Veineuses Profondes

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

VWF: Facteur de Von Willebrand

LISTE DES ILLUSTRATIONS :

Figure 1 : Paroi d'un vaisseau	5
Figure 2 : Ultra structure de plaquette sanguine	6
Figure 3 : Schéma classique de la coagulation plasmatique in vitro	12
Figure 4 : Schéma du concept actuel de la coagulation.....	15
Figure 5 : Schéma résumant la régulation de la coagulation.....	17
Figure 6 : Cible des anticoagulants conventionnels.....	26
Figure 7 : Séquence d'un pentasaccharide de l'héparine.....	28
Figure 8 : Motif disaccharide de l'héparine sulfate	29
Figure 9 : Héparine – hétérogénéité et mode d'action	31
Figure 10 : Illustration de la physiologie des thrombopénies induites par l'héparine	37
Figure 11 : Structure chimique des différentes formes de vitamines K.....	40
Figure 12 : Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK.....	48
Figure 13 : Structure de VKORC1 d'après Stafford et al.....	48
Figure 14 : Mécanisme d'action du pentasaccharide (fondaparinux sodium).....	59
Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs directs de la thrombine.....	83
Figure 16 : Formule du Dabigatran Etexilate.....	90
Figure 17 : Réponse du TP du Rivaroxaban avec six thromboplastines : Relation linéaire concentration/allongement du temps de quick (TP ratio) mais variation des résultats en fonction des différents réactifs utilisés.....	102

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Tableau récapitulatif des facteurs de la coagulation	10
Tableau II : Tableau récapitulatif: l'héparine non fractionnée – héparine de bas poids moléculaire	35
Tableau III : Comparaison des propriétés de l'héparine non fractionnée – héparine de bas poids moléculaire et Fondaparinux	67
Tableau IV : Comparaison des propriétés des héparines de bas poids moléculaires du fondaparinux et de l'idraparinux	68

Table des matières

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I :	4
PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION ET THROMBOPHILIE	4
A-PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE:	5
1-définition et étapes de l'hémostase :	5
2- coagulation plasmatique :	8
a- Les cellules et acteurs de la coagulation :	8
b- Déroulement de la coagulation :	11
1) Concept classique de la coagulation	11
2) Concept actuel de la coagulation in vivo.	12
B- REGULATION DE LA COAGULATION :	16
1- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation.....	16
C – EXPLORATION DE LA COAGULATION PLASMATIQUE:	18
1- Exploration de la voie exogène	18
2- Exploration de la voie endogène :	20
3- Dosage du fibrinogène.....	21
4- Dosage des facteurs de coagulation.....	21
D – RAPPELS SUR LA THROMBOPHILIE :	22
CHAPITRE II :	25

ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS	25
A- L'HEPARINE	27
1- Historique	27
2- Structure chimique de l'héparine :	28
3- Mécanisme d'action :	30
4- Propriétés pharmacologiques :	31
5- Pharmacocinétique :	31
6- Indications :	32
7- Contre- indication.....	33
8- Effets indésirables :	33
9- Surveillance biologique du traitement :	33
10- Thrombopénie induite par l'héparine	36
B- LES ANTIVITAMINES K :	38
1- Historique	38
2- La vitamine K	38
3- Les antivitamines K.....	42
4- Complexe vitamine K époxyde réductase (VKOR)	47
5- Relais de l'héparine à l'AVK :	49
CHAPITRE III.....	50
LES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES	50
A- LES INHIBITEURS DU Xa.....	53

1- Les inhibiteurs Xa indirect.....	54
a) Le DANAPAROIDE sodique	54
b) Pentasaccharide de synthèse FONDAPARINUX (Arixtra®)	57
c) Pentasaccharide IDRAPARINUX.....	63
d) Les oligosaccharides anti-Xa et anti IIa synthétiques, antithrombique dépendants	69
2- Les inhibiteurs Xa direct.....	69
a) LE DX-9065a	70
b) Le Razaxaban :	71
c) L'Otamixaban :	71
d) Rivaroxaban (Xarelto ®)	72
e) APIXABAN (Eliquis®).....	77
B- INHIBITEURS DU IIa.....	82
1- XIMELAGATRAN /MELAGATRAN	84
2- HIRUDINE	84
3- DABIGATRAN : PRADAXA®	89
CHAPITRE IV :	95
LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS : PROGRES ATTENDUS, QUELS AVANTAGES PAR RAPPORT AUX ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS	95
CHAPITRE V :	99
SURVEILLANCE DES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES	99

A- INTERFERENCE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS AVEC LES TESTS DE COAGULATION :	100
1- Dabigatran :	100
2- Rivaroxaban	101
3- Fondaparinux	103
B- INTERET D'UNE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS: POUR QUI ET AVEC QUEL TEST ?	103
1- Critères d'éligibilité :	103
2- Comment interpréter un test biologique	105
3- Quel test biologique utiliser	105
CONCLUSION	107

INTRODUCTION

La pathologie thrombotique demeure une préoccupation très importante. L'embolie pulmonaire est la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire dans le monde, après l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Tout porte à penser que nous sommes au seuil d'une nouvelle ère, avec l'arrivée de produits très innovants actifs par voie orale : **les nouveaux antithrombotiques**.

L'héparine et les antivitamines K sont utilisées depuis plus de 60 ans dans le traitement des pathologies thrombotiques où ils ont fait leurs preuves malgré quelques complications (thrombopénie induite par l'héparine, risque hémorragique élevé...) qui surviennent lors de leur utilisation. Ces molécules ont un rapport bénéfice / risque bien connu et sont associées à un risque hémorragique élevé [1].

Les héparines présentent encore des inconvénients, en dépit d'une diminution importante de la survenue de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) avec l'utilisation des héparines de bas poids moléculaires. Ces inconvénients surviennent lors de l'utilisation de la voie intraveineuse ou sous-cutanée, au cours de la surveillance de la numération plaquettaire, ainsi qu'avec l'utilisation de molécule d'origine animale.

Les AVK (antivitamines K) présentent la première cause de morbidité et une mortalité iatrogène de par leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Les données de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) datant de 1998 signalent 17 000 hospitalisations par an dues aux complications des AVK et une mortalité due aux AVK estimée entre 5 000 et 10 000 décès par an. De plus, la surveillance biologique réalisée par le suivi de l'INR est contraignante pour le patient. La recherche de nouvelles molécules anticoagulantes est intense et a pour objectifs la recherche de molécule à administration par voie orale, la recherche de molécules d'origine synthétique, sans surveillance biologique, sans influence du régime alimentaire et avec une quasi absence d'interactions médicamenteuses [2].

De nouvelles molécules ont vu le jour et sont maintenant disponibles. Elles ont moins d'effets indésirables que les AVK, elles ont un rapport bénéfice/risque satisfaisant, elles sont de petite taille, elles inhibent directement soit le facteur X activé soit la thrombine [3].

La famille des anticoagulants regroupe les antiplaquettaires, les anticoagulants et les thrombolytiques. Notre travail sera centré sur les anticoagulants et plus précisément les nouveaux anticoagulants. Après un bref rappel sur la physiologie de la coagulation, nous parlerons des anticoagulants conventionnels à savoir l'héparine et des antivitamines K. Ensuite, nous nous attarderons sur la partie qui nous intéresse à savoir les nouveaux antithrombotiques, leurs indications, leur apport dans le traitement et le suivi des patients atteints de la pathologie thrombotique.

CHAPITRE I :

PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION ET **THROMBOPHILIE**

A-PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

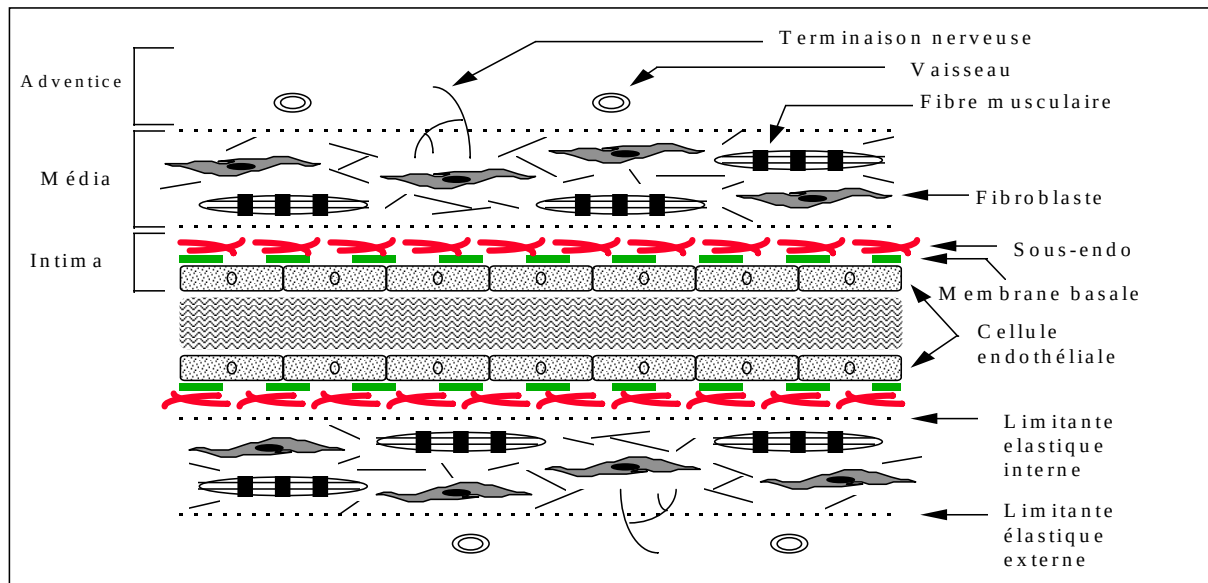
1-définition et étapes de l'hémostase

L'hémostase est définie comme étant l'ensemble des processus physiologiques qui concourent d'une part à la prévention et à l'arrêt des saignements ; et d'autre part au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux et par conséquent à la prévention des thromboses.

L'hémostase est classiquement subdivisée en trois étapes étroitement liées qui sont : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.

✓ **L'hémostase primaire** se déclenche dès que se constitue une brèche vasculaire, elle aboutit à la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc. Elle fait intervenir essentiellement :

- deux acteurs cellulaires à savoir : la paroi vasculaire et les plaquettes,



Source : Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion

Figure 1 : paroi d'un vaisseau

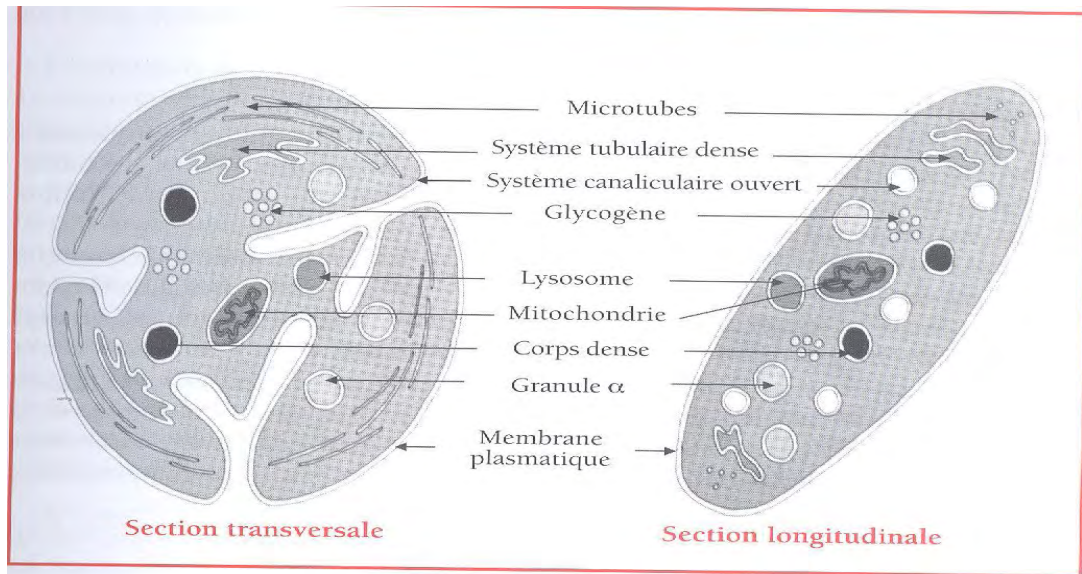


Figure 2 : Ultra structure de plaquette sanguine

- deux acteurs plasmatiques à savoir : le facteur Von Willebrand (**vWF**) et le fibrinogène. L'hémostase primaire à elle seule est suffisante pour arrêter le saignement au niveau des petits vaisseaux.

- ✓ **La coagulation plasmatique** a pour rôle de consolider le clou plaquettaire par la formation d'un réseau de fibrines et ceci par l'intermédiaire d'une enzyme clé qui est « la thrombine ». L'apparition de cette thrombine est l'élément déclencheur d'une cascade de réactions enzymatique.

Cette consolidation du thrombus blanc fragile aboutit à la formation d'un thrombus solide, sous l'action de la thrombine selon les étapes suivantes :

- transformation du sang liquide en un gel,
 - transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.
- ✓ **La fibrinolyse** permet la dissolution du caillot fibrino-plaquettaire, donc éviter les dépôts excessifs de fibrine intra et extra vasculaires. Elle assure aussi la reperméabilisation des vaisseaux après la formation d'un thrombus. L'enzyme clé ici est la « plasmine ».

La cascade de la coagulation est à la base de notre compréhension des étapes complexes assurant ainsi la génération du caillot de fibrine en cas de brèche vasculaire ou de lésion endothéliale. Les différentes étapes intimement intriquées assurant l'obstruction de cette effraction vasculaire sont réparties en trois temps : le temps vasculaire, le temps d'adhésion plaquettaire et le temps d'agrégation plaquettaire.

- le temps vasculaire correspond à la **vasoconstriction réflexe** du vaisseau lésé limitant la fuite hémorragique et l'hémoconcentration en regard de cette brèche,
- le temps plaquettaire est subdivisé en deux temps : **le temps d'adhésion plaquettaire** et **le temps d'agrégation plaquettaire**. Le temps plaquettaire comporte plusieurs étapes liées à l'activation des plaquettes. Véritable S. A. M. U vasculaire, les plaquettes sont les premiers éléments cellulaires à venir colmater la brèche au cours d'un saignement. Nous distinguons cinq fonctions plaquettaires à savoir :
 - l'adhésion au sous-endothélium via le facteur Von Willebrand,
 - le changement de forme grâce au cytosquelette performant,
 - la sécrétion granulaire libérant des activateurs prothrombotiques (thromboxane A₂, protéines adhésives, nucléotides type ADP et ATP),
 - l'agrégation grâce à la fixation inter plaquettaire du fibrinogène sur les intégrines membranaires devenues fonctionnelles (GPIIb-IIIa ou α₂β₃) par modification conformationnelle,
 - puis la translocation de phospholipides anioniques (phosphatidyl sérine) à la surface membranaire du clou plaquettaire, lui conférant la propriété pro coagulante.

Ainsi, la coagulation plasmatique proprement dite est en réalité focalisée sur le dôme plaquettaire grâce au « **flip flop** » des phospholipides qui, exposés à la surface membranaire assurent l'amarrage des facteurs de la coagulation et leur activation en cascade. [4].

2- coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique correspond à la deuxième étape de l'hémostase. Elle est divisée en trois phases : phase d'initiation, phase de propagation et phase de génération de la fibrine. La protéolyse successive des zymogènes (enzymes inactives) permet l'activation en cascade des protéases de la coagulation. Classiquement deux voies sont utilisées pour faciliter l'interprétation des temps de coagulation globaux: **la voie extrinsèque** explorée par le temps de Quick (TQ ou TP taux d'activité prothrombinique) et **la voie intrinsèque**, explorée par le temps de céphaline activé (TCA) [4].

La coagulation plasmatique met en jeu des réactions enzymatiques organisées en cascade et focalisées à la surface des plaquettes. Elle fait intervenir plusieurs autres acteurs en plus des plaquettes sanguines.

a- Les cellules et acteurs de la coagulation :

La cascade de réactions enzymatiques au cours de la coagulation plasmatique est déclenchée par un stimulus initial : le facteur tissulaire. A côté du facteur tissulaire interviennent :

- les plaquettes sanguines et les phospholipides anioniques plaquettaires,
- le Ca_2^+ ,
- les protéines plasmatiques : facteurs et inhibiteurs
- les fibres de collagène.

Facteur tissulaire : FT

Le facteur tissulaire est une protéine membranaire synthétisée par les fibroblastes de l'adventice et insérée dans la bicouche lipidique. Il constitue le support majeur de la coagulation. Il est l'initiateur de la coagulation et récepteur du Facteur VII en cas de lésion vasculaire. Les fibroblastes et les cellules musculaires expriment à leur surface « le facteur tissulaire ou thromboplastine tissulaire ». Les monocytes et les cellules endothéliales peuvent aussi exprimer le facteur tissulaire dans certaines circonstances pathologiques.

Plaquettes sanguines et phospholipides anioniques plaquettaires

La membrane plaquettaire est formée d'une double couche de phospholipide dont la fluidité intervient de façon primordiale lors de l'activation des plaquettes. Les phospholipides anioniques plaquettaires possèdent une asymétrie de distribution des lipides membranaires, les charges négatives étant confinées dans le feuillet interne au repos. Après l'activation plaquettaire au cours de l'hémostase primaires, nous assistons à un remaniement des phospholipides membranaires des plaquettes (phénomène « flip-flop »). Les phospholipides anioniques (phosphatidylsérine) présents dans le feuillet interne de la membrane de la plaquette au repos, sont transférés en surface lorsque la cellule est activée : surface pro coagulante.

D'autres cellules peuvent développer cette surface pro coagulante dans des pathologies : il s'agit des cellules endothéliales et des cellules cancéreuses.

Ca²⁺

Amplifié au préalable, l'ion Ca²⁺ est indispensable à toutes les réactions de coagulation à l'exception de l'activation du système contact.

Facteurs de la coagulation :

Les facteurs de la coagulation sont pour la majorité désignés par des chiffres romains. Les différents groupes de facteurs selon leur structure et fonction sont :

- les facteurs II, VII, IX et X : sont des zymogènes de sérine protéases, Vitamine K dépendantes,
- les facteurs XI, XII et la prékallicréine : sont des zymogènes de sérine protéases, non vitamine K dépendantes,
- les facteurs V, VIII et le kininogène de haut poids moléculaire : sont des cofacteurs sans activités enzymatiques,
- le fibrinogène : est le substrat final des réactions de coagulation,

- le facteur XIII : est un zymogène d'une transglutaminase, enzyme établissant des liaisons covalentes entre deux protéines,
- les facteurs vitamino K dépendantes : sont les facteurs II, VII, IX, X,

Tableau I : tableau récapitulatif des facteurs de la coagulation

N° Facteur	Nom	Rôle dans la coagulation	Demie-vie	Particularité	Taux min nécessaire	Lieu de synthèse
I	Fibrinogène	Substrat	4-6 j		0.5-1 g/l	Foie
II	Prothrombine	Zymogène	3-4 j	Vit K dpdt	40%	Foie
III	Facteur tissulaire	Support PL				
V	Proaccélérine	Cofacteur	12-36 h		10-15%	Foi Mégacaryocyte
VII	Proconvertine	Zymogène	4-6 h	Vit K dpdt	5-10%	Foie
VIII	Antihémophilique A	Cofacteur	10-16 h		30-40%	Cellules endothéliales
IX	Antihémophilique B	Zymogène	24 h	Vit K dpdt	30-40%	Foie
X	Stuart	Zymogène	1-2 j	Vit K dpdt	10-20%	Foie
XI	Rosenthal	Zymogène	1- 2j		30%	Foie
XII	Hageman	Zymogène	2-3 j		0% ?	Foie
XIII	Stabilisant de la fibrine	Zymogène	3-7 j		2%	Foie
PK	Prékallicréine Fletcher	Zymogène				Foie
KHPM	Kininogène de haut poids moléculaire	Cofacteur				Foie

NB : Zymogène : facteur qui circule dans le plasma sous forme inactive.

Les facteurs Vit K dpdt : il s'agit des facteurs vitamine K dépendante. L'origine de la vitamine K peut être végétale, animale ou thérapeutique. Chez l'Homme l'apport de vit K se fait par l'alimentation en plus d'une synthèse endogène par la flore intestinale.

Synthétisées par le foie sous une forme non fonctionnelle les protéines induites par l'absence de vitamine K(PIVKA) doivent être gammacarboxylés en présence de vitamine K pour devenir fonctionnelles. C'est ce groupement carboxyl qui permet à ces facteurs de se fixer sur les récepteurs cellulaires par l'intermédiaire d'ions calcium. Le taux de ces facteurs est diminué en cas de carence en Vitamine K ou de traitement antivitamine K (AVK).

b- Déroulement de la coagulation :

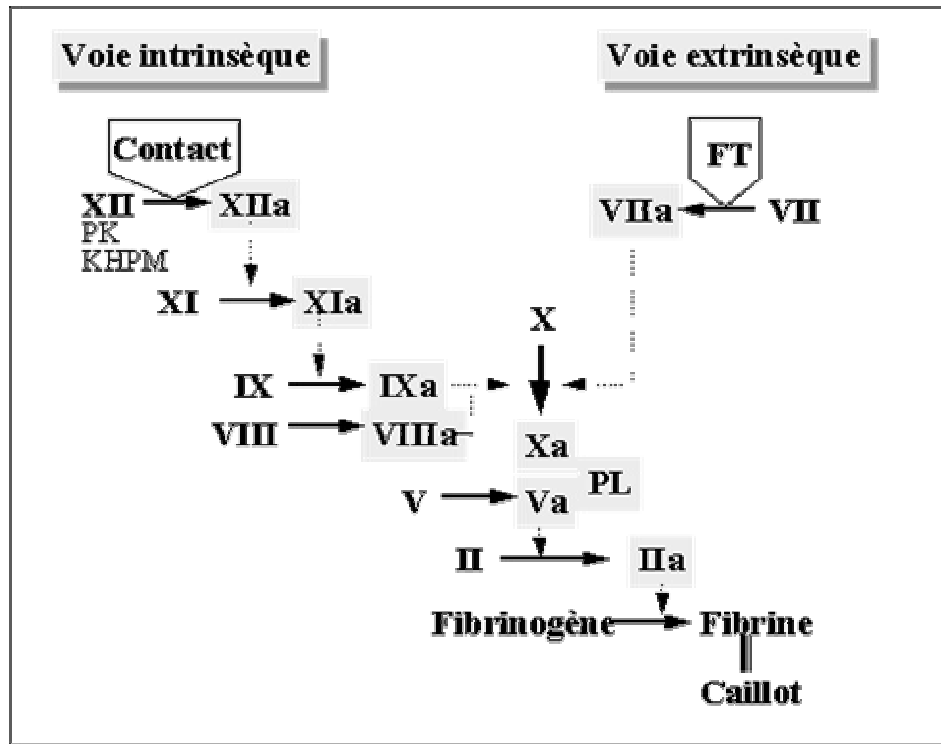
1) Concept classique de la coagulation.

Le concept classique de la coagulation correspond à une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine. Ce concept fait intervenir deux voies à savoir la voie endogène ou intrinsèque et la voie exogène ou extrinsèque.

La voie endogène ou intrinsèque : tous les éléments intervenant dans cette voie sont présents dans le plasma. Cette voie est activée par contact avec une surface mouillable (verre, paroi des biomatériaux).

La voie exogène ou extrinsèque : qui fait intervenir le facteur tissulaire en plus des facteurs plasmatiques.

Ces deux voies sont distinguées pour faciliter l'interprétation des temps globaux de la coagulation : la voie extrinsèque explorée par le temps de Quick (TQ ou TP taux d'activité prothrombinique) et la voie intrinsèque explorée par le temps de céphaline activé (TCA).



Source : Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion

Figure 3 : schéma classique de la coagulation plasmatique in vitro

Les cascades de réactions enzymatiques aboutissent à la transformation de proenzymes (zymogènes) en enzymes activées. Le facteur X activé ainsi obtenu active à son tour la prothrombine en thrombine.

In vivo, les choses se passent autrement.

2) Concept actuel de la coagulation.

Le concept actuel de la coagulation, ne fait plus allusion à la voie endogène, ni à la voie exogène de la coagulation, mais il est subdivisé en phase : la phase d'initiation de la

coagulation, de la phase d'amplification de la coagulation et de la phase de propagation de la coagulation.

Phase d'initiation de la coagulation :

L'initiation se fait à partir du complexe **facteur tissulaire – facteur VIIa**. Le Facteur tissulaire est l'élément déclencheur de la coagulation in vivo, il n'existe pas dans le sang, mais est exposé lors d'une blessure vasculaire. Le facteur VIIa est le seul facteur existant à l'état de trace dans le plasma.

La formation du complexe FT – FVIIa entraîne une modification conformationnelle du facteur VII générant encore le facteur VIIa. Le facteur IX et le facteur X peuvent être activés par le complexe FT – FVIIa. L'activation direct du facteur X est faible car elle est limitée par un inhibiteur appelé *tissue factor pathway inhibitor (TFPI)*.

Le facteur VIIIa est un cofacteur non présent dans cette phase, il est indispensable à l'activation du FX par le FIXa ; raison pour laquelle l'activation du FX par le FIXa est faible. La thrombine générée dans une phase est insuffisante pour produire la fibrine nécessaire à la construction du caillot. Mais permet le déclenchement de la phase de propagation de la coagulation.

Phase d'amplification de la coagulation :

La thrombine: est une enzyme extrêmement puissante, elle est capable de coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène. Elle active :

- le facteur VIII en facteur VIIIa,
- le facteur V en facteur Va,
- le facteur XI en facteur XIa,
- le facteur XIII (stabilisation du caillot).

La thrombine et le FXa (à une moindre concentration) activent le FVIII qui se sépare du facteur de Von Willebrand pour se lier aux phospholipides plaquettaires sur lesquels il est concentré.

C'est à la surface des plaquettes que se produit la phase d'amplification. Le FIXa généré au cours de la phase d'initiation se fixe sur les plaquettes de façon diffuse où il se lie au FVIIIa en présence de calcium. Cela aboutit à la formation du complexe FIXa – F VIIIa appelé aussi **tenase** ou **tenase intrinsèque**.

Le facteur V activé par la thrombine pour donner le FVa, se fixe à la surface des plaquettes et forme avec le FXa le complexe FXa – FVa appelé aussi complexe prothrombinase.

A la fin de cette phase d'amplification, se trouve à la surface des plaquettes activées, des facteurs de coagulation activés en concentration importante.

Phase de propagation de la coagulation :

Le complexe tenase qui se trouve à la surface des plaquettes génère des quantités importantes de FXa. L'activation du FX en FXa par le complexe tenase est 50 fois supérieure à celle du FX par le complexe FT – F VIIa.

Le complexe prothrombinase clive la prothrombine en thrombine ; mais après la phase d'amplification, la présence à la surface des plaquettes des concentrations élevées de facteurs activés permet la génération explosive de quantités importantes de thrombine « thrombin burst ».

En résumé nous pouvons dire que la phase d'initiation, conduit à la génération de faibles traces de thrombine à la surface de cellules exprimant le facteur tissulaire (FT).

La phase d'amplification, aboutit à l'accumulation de facteurs activés à la surface des plaquettes.

La phase de propagation comporte l'assemblage de larges complexes enzymatiques à la surface des plaquettes, la génération explosive de fortes concentrations de thrombine induit la formation d'un caillot stable.

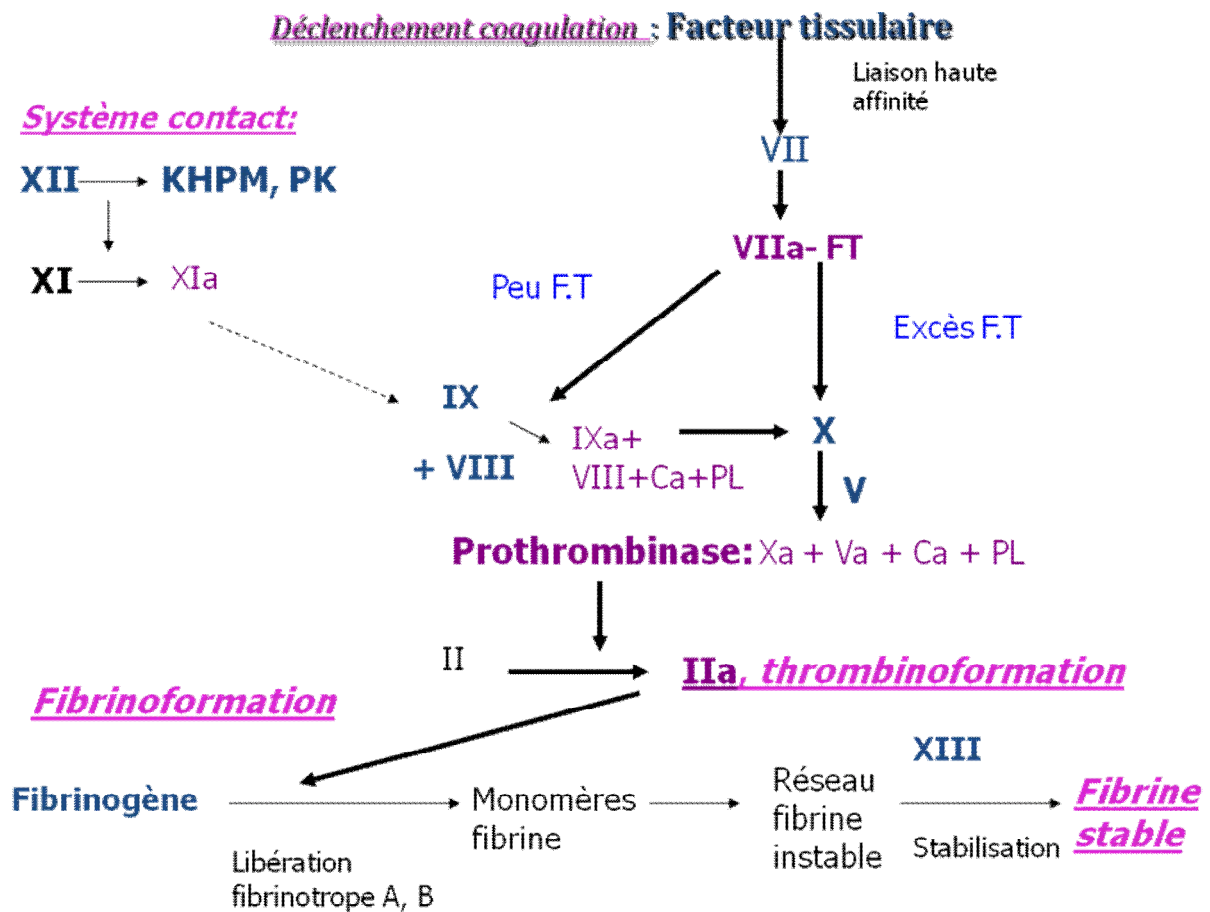


Figure 4 : Schéma du concept actuel de la coagulation

B- REGULATION DE LA COAGULATION :

L'extension de la coagulation est prévenue par le flux sanguin et les propriétés antithrombotiques de la cellule endothéliale.

La coagulation est régulée par des inhibiteurs physiologiques.

1- Inhibiteurs physiologiques de la coagulation

Les inhibiteurs physiologiques de la coagulation jouent un rôle très important dans la régulation de la coagulation sanguine plasmatique, ils permettent un véritable équilibre coagulolytique pour éviter l'hypercoagulation et donc la thrombose. Tout déficit en un système d'inhibiteur de la coagulation va prédisposer aux thromboses.

La coagulation est régulée à plusieurs niveaux, les inhibiteurs clés sont :

- Le système de l'antithrombine.

Il inhibe le facteur IIa, Xa et les autres facteurs activés de la coagulation par formation de complexes irréversibles. Son activité anticoagulante est augmentée de façon très importante par l'héparine (multipliée par 1000) [5].

- Le système de protéine C.

La protéine C circule sous forme inactivé. Elle est activée par la thrombine en **protéine C activé (PCa)** et pour cela il est impératif que la thrombine soit fixée sur un récepteur la thrombomoduline. Il inhibe les facteurs Va et VIIIa. Son action est accélérée par son cofacteur la **protéine S (PS)**. La **PC** et la **PS** sont vitamino K dépendantes ; un déficit en ces deux protéines expose à un risque de thrombose.

➤ Tissu factor pathway inhibitor (**TFPI**).

Le TFPI inhibe l'activation du facteur X par le complexe facteur VII activé – facteur tissulaire. Cette inhibition se fait au cours de la phase initiale de la coagulation. Il agit en deux temps : premièrement en formant un complexe, le complexe TFPI /facteur Xa, puis deuxièmement en inactivant le complexe VIIa/FT. [5]

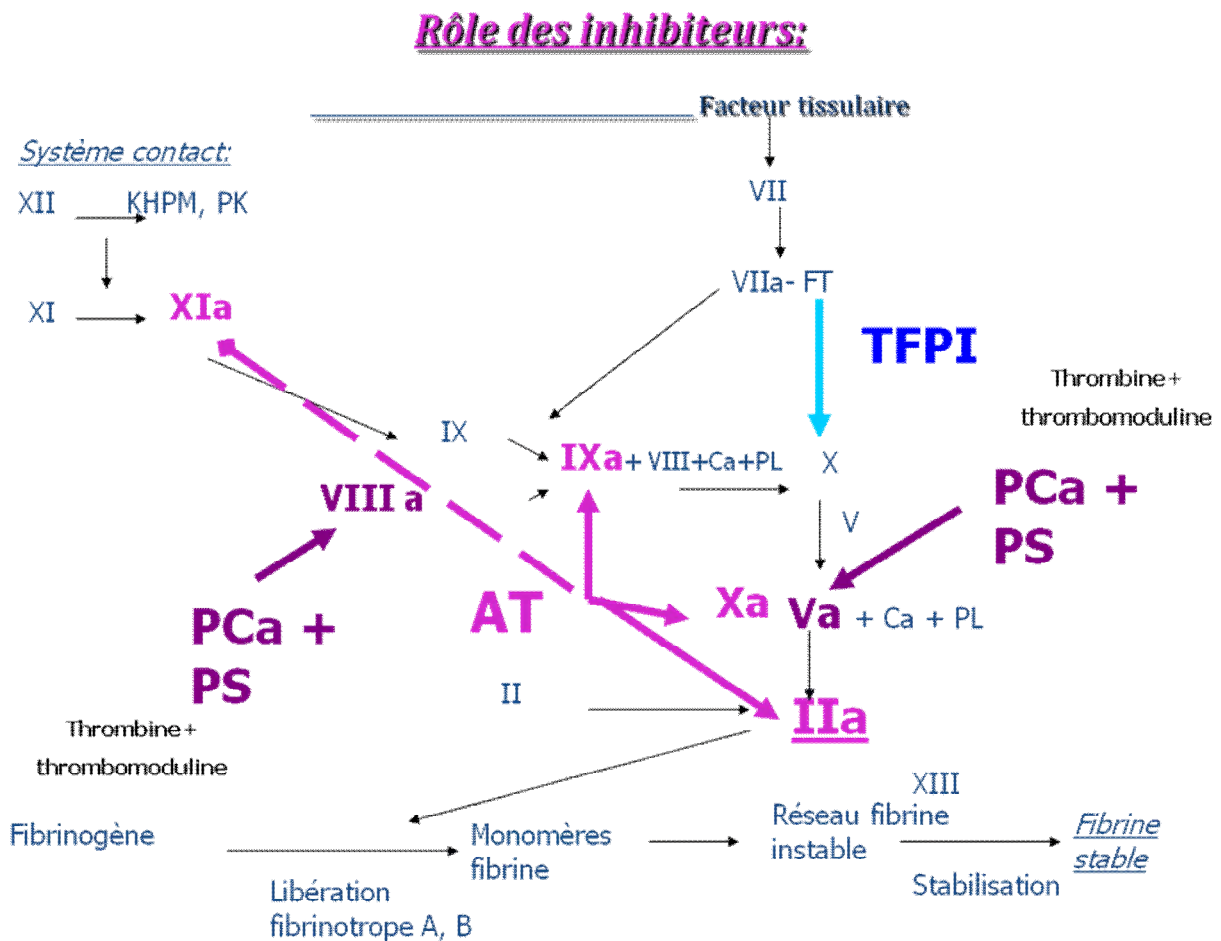


Figure 5: Schéma résumant la régulation de la coagulation

C – EXPLORATION DE LA COAGULATION PLASMATIQUE:

Recommandation concernant le prélèvement :

- ❖ sujet à jeûn de matière grasse,
- ❖ mettre en place un garrot, peu serré avant la ponction,
- ❖ réaliser une ponction veineuse franche,
- ❖ matériel de prélèvement doit être en plastique de préférence ou en verre silicone car le verre non siliconé active la coagulation,
- ❖ utiliser des tubes de prélèvement contenant un anticoagulant : citrate de sodium, CTAD (citrate, théophylline, adénosine, dipyridamole) ou citrate de sodium d'aprotinine,
- ❖ éliminer les premières gouttes de sang riches en thromboplastine,
- ❖ réaliser les analyses le plus rapidement possible après le prélèvement du sang dans un délai de 2h maximum.

L'exploration de la coagulation plasmatique est possible par l'exploration de la voie endogène par la mesure du TCA ; par l'exploration de la voie exogène en mesurant le TQ, par le dosage du fibrinogène et le dosage des facteurs de la coagulation.

1- Exploration de la voie exogène.

L'exploration de la voie exogène se fait par la détermination du **temps de Quick (TQ) : temps de prothrombine (TP)**.

Le temps de Quick correspond au temps de coagulation d'un plasma citraté, recalcifié en présence d'un excès de facteur tissulaire et de phospholipides. Il consiste à comparer en présence de thromboplastine calcique, les temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes par rapport à un plasma témoin traité dans les mêmes conditions.

Il est exprimé en seconde, le résultat est converti en pourcentage d'activité ou TP, ou bien converti en **INR** chez les sujets traités aux antivitamines K.

Indications :

L'exploration de la voie exogène est indiquée pour :

- un bilan préopératoire,
- un bilan hépatique,
- un bilan d'une hémorragie,
- une surveillance de traitement à l'antivitamine K.

Résultats :

- valeurs normales du TQ en secondes : VN= 12 à 13 secondes,
- valeurs normales du TP = 70 à 100 %,
- pour les patients sous traitement antivitamines K, l'INR est évalué : les valeurs normales de l'INR varient de 2 à 3,5.

Variations pathologiques :

Un TQ allongé implique un TP diminué, cela est rencontré dans les pathologies suivantes :

- ▲ déficits congénitaux,
- ▲ déficits acquis et anomalies telles que : l'insuffisance hépatique, la maladie hémorragique du nouveau né, une malabsorption intestinale avec déficit en vitamine K, lors d'une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).

2- Exploration de la voie endogène :

L'exploration de la voie endogène se fait par l'évaluation du **temps de céphaline activé (TCA)**.

Le temps de céphaline activé est le temps de coagulation d'un plasma pauvre en plaquettes recalcifiés en présence de phospholipide et d'un activateur (acide ellagique). Comme le temps de Quick, le temps de céphaline avec activateur est un test d'orientation et de première intention dans le bilan de l'hémostase. Il est perturbé dans les désordres en facteurs I,II,V,X,IX,VIII,XI et XII, aussi en kininogène HPM et prékallicréine .

Il Permet la surveillance du traitement anticoagulant à base d'héparine non fractionnée. La zone d'efficacité est comprise entre 1,5 et 3 fois le témoin.

Indications :

L'exploration de la voie endogène est demandée pour :

- un bilan préopératoire,
- un bilan d'une hémorragie,
- une surveillance de l'héparinothérapie curative,
- un syndrome des antiphospholipides.

Résultats :

- le TCA est exprimé en seconde, il est donné par rapport au témoin,
- un plasma normal à un TCA de 30 secondes,

- les valeurs normales TCA patient/TCA témoin $< 1,2$,
- un allongement de TCA lorsque le TCA patient/TCA témoin $> 1,2$.

Variations pathologiques :

Le TCA allongé dans :

- ♣ les déficits congénitaux de l'un de ses facteurs de la voie endogène,
- ♣ les déficits acquis et les anomalies telles que : l'insuffisance hépatique, les CIVD, le traitement à l'héparine standard non fractionnée,
- ♣ la prise d'antivitamine K,
- ♣ la recherche d'anticoagulants circulants.

3- Dosage du fibrinogène

C'est la quantification du fibrinogène après adjonction d'une quantité déterminée de thrombine ; c'est une technique chronométrique. Le taux normal varie entre 2 et 4 g/l. Le fibrinogène augmente en cas d'inflammation. Le dosage du fibrinogène est utilisé dans le diagnostic de l'hypofibrinogénémie, dans l'afibrinogénémie et des dysfibrinogénémies.

4- Dosage des facteurs de coagulation.

Le dosage des facteurs de la coagulation permet d'expliquer l'allongement du temps de Quick, du temps de céphaline avec activateur ou des deux.

Exemple :

- dosage des facteurs II, V, VII et X pour un bilan hépatique,
- dosage du facteur VIII pour le diagnostic de l'hémophilie A,

- dosage du facteur IX pour le diagnostic de l'hémophilie B.

Il n'existe pas de tests globaux pour l'exploration de la coagulation plasmatique ; le dosage est spécifique selon chaque protéine.

D – RAPPELS SUR LA THROMBOPHILIE

La thrombophilie est un trouble de la coagulation, elle est caractérisée par une coagulation anormalement élevée. Les patients atteints de thrombophilie présentent un risque de phlébite et de thrombose artérielle élevé. Le sang se maintient dans un état liquide grâce à l'existence d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation rencontrés à côté des activateurs de la coagulation. Le déséquilibre quantitatif ou qualitatif de ces facteurs va entraîner une thrombophilie.

La thrombophilie recouvre deux situations médicales différentes :

- a- des patients ayant développé une thrombose dans un contexte favorisant : la chirurgie, la prise d'oestroprogestatifs et la grossesse. Dans ces cas il existe un risque faible de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant. Les manifestations thrombotiques se déroulent essentiellement au niveau veineux
- b- à l'inverse certains patients présentent des thromboses spontanées où l'on observe près de 30 % de récurrences. Chez ces patients il est recommandé de poursuivre une prophylaxie anticoagulante au long cours.

Manifestations cliniques de la thrombophilie :

- ✚ manifestations thrombo- emboliques : par exemple les phlébites, les embolies, les thromboses,
- ✚ manifestations gravidiques : les fausses couches.

Pathologies favorisant l'apparition de thromboses :

- ✚ une hypercoagulabilité sanguine physiologique pendant la grossesse et dans le mois suivant l'accouchement,
- ✚ syndrome des antiphospholipides (**SAPL** : caractérisé par la présence d'anticorps dirigés soit contre des phospholipides, soit contre des protéines plasmatiques liées à des phospholipides anioniques),
- ✚ stase veineuse : provoquée par l'alitement prolongé, la compression veineuse extrinsèque, les varices,
- ✚ cancer,
- ✚ hyperplaquettose.

Le risque relatif du premier épisode thrombotique augmente en cas d'anomalies combinées avec l'âge et dans différentes situations cliniques telles : la grossesse, la chirurgie, le cancer.

Anomalies caractérisant la thrombophilie.

Une anomalie de thrombophilie est découverte chez au moins 50% des patients ayant un antécédent de thrombose spontanée. Les plus fréquentes des anomalies sont : anomalies des facteurs V Leiden (F V Leiden) et la mutation G20210A du facteur II [5].

Il existe deux causes de thrombophilie :

- la thrombophilie héréditaire.

Encore appelée thrombophilie biologique, elle se manifeste en cas d'anomalies constitutionnelles de la coagulation. Les principales anomalies sont les déficits en antithrombine (AT), en protéine C (PC) et en protéines S (PS), ainsi que les mutations géniques Q506 du facteur V Leiden et la mutation G20210A du facteur II. [5].

- la thrombophilie acquise.

Associée à la présence d'un anticoagulant circulant de type lupique ou d'anticorps antiphospholipides et / ou anticardiolipides témoins d'un processus auto-immun dirigé contre les phospholipides anioniques des membranes cellulaires. [5].

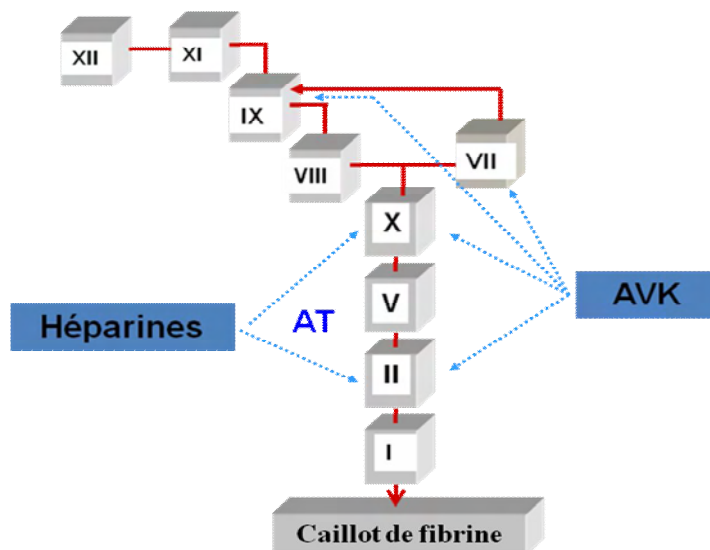
CHAPITRE II :

ANTICOAGULANTS CONVENTIONNELS

Les anticoagulants constituent une classe de médicaments largement prescrite depuis une cinquantaine d'année dans diverses indications, tant en préventif qu'en curatif. L'antivitamine K et l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire sont les plus anciens et les plus couramment utilisés, leur utilisation requiert une surveillance biologique rigoureuse pour les patients.

Ces produits présentent un ou plusieurs inconvénients tels que :

- une marge thérapeutique étroite,
- sont inactifs par voie orale ceci pour les héparines de bas poids moléculaire et les héparines non fractionnée,
- une biodisponibilité aléatoire,
- une variabilité inter-individuelle,
- un risque d'effets iatrogènes : tel qu'hémorragie et thrombopénie induite par l'héparine [6].



Y.Gruel. Nouveaux anticoagulants 2011. Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau. Faculté de Médecine-Tours. Mai 2011

Figure 6 : Cible des anticoagulants conventionnels.

A- L'HEPARINE

1- Historique

L'héparine est l'un des plus anciens médicaments actuellement encore en usage en clinique. Sa découverte a été l'aboutissement de travaux effectués dans des domaines très divers tels que l'histologie, la physiologie et la biochimie. En 1916, en utilisant des fractionnements au moyen de solvants organiques, *Jay Mac Jean*, jeune étudiant en médecine âgé de 24 ans, alors en stage au laboratoire du professeur *Howell*, le maître de la physiologie américaine de l'époque, réussit à montrer qu'une fraction éthérée, obtenue à partir de cerveau animal, possédait des propriétés procoagulantes. Appliquant alors au foie la même technique de fractionnement, le jeune étudiant obtint une fraction procoagulante identique à celle trouvée dans les céphalines cérébrales et une autre fraction insoluble dans l'alcool bouillant possédant des propriétés anticoagulantes et qu'il appela « **antithrombine** ».

Après l'été 1916, Mac Lean était arrivé à la fois à la fin de son stage et de ses recherches. Howell, aidé de Holt, décida de continuer le travail de Mac Lean, et n'appréciant pas le terme « antithrombine », donna en 1918, à cette fraction, le nom d' « héparine » pour rappeler ainsi le nom grec de l'organe à partir duquel elle était extraite : des cellules du foie canine d'où son nom « *hépar ou ήπαρ* » c'est le mot grec pour « foie. La découverte de l'héparine peut être attribuée aux activités de recherche de Jay Mc Lean et William Henry Howell.

Après des purifications difficiles, une poudre brune d'héparine atteignait, en 1923, un titre de 5 unités au milligramme. En 1925 un titre de 4 unités / mg était obtenu, et une très petite quantité de produit pouvait être isolée en 1928 avec un titre de 100 unités/mg.

C'est à Charles Best, déjà très connu pour ses travaux sur l'insuline, que viendra le mérite de transformer, en un peu moins de 10 ans, un réactif rare et coûteux en un médicament facile à obtenir. [8] Dans les années 1930, plusieurs chercheurs enquêtaient sur l'héparine. Erik

Jorpes à " Karolinska Institut " a publié ses recherches sur la structure de l'héparine en 1935, ce qui a permis à la société suédoise Vitrum AB de lancer le premier produit d'héparine à utilisation intraveineuse en 1936. Entre 1933 et 1936, " Connaught Medical Research Laboratories ", puis une partie de l'Université de Toronto, a perfectionné une technique pour une production sûre et non-toxique de l'héparine pouvant être administré à des patients dans une solution saline. Les premiers essais humains de l'héparine ont débuté en mai 1935. En 1937, il était clair que l'héparine Connaught était un anticoagulant du sang sûr, facilement disponible et efficace. Avant 1933, l'héparine était disponible mais en petites quantités, et était extrêmement coûteux, toxiques et par conséquent, aucune valeur médicale. Maintenant, le principal fabricant de l'héparine est SPL une société détenue par Oscar Meyer.

Mc Lean a travaillé comme chirurgien ; il est mort d'une maladie cardiaque ischémique à l'âge de 67 ans. Une tentative de le nommer à titre posthume pour le Prix Nobel a échoué.

2- Structure chimique de l'héparine :

L'héparine est une substance anticoagulante naturelle présente dans de nombreux tissus de l'organisme, notamment dans les poumons de bœuf et la muqueuse intestinale du porc. C'est un polysaccharide anionique très acide, appartenant à la classe des glycosaminoglycans ou mucopolysaccharides ; parmi lesquelles elle s'individualise par ses actions sur la coagulation et les lipides. L'héparine est classée en héparine non fractionnée ou standard et en héparine de bas poids moléculaire, selon leur poids moléculaire.

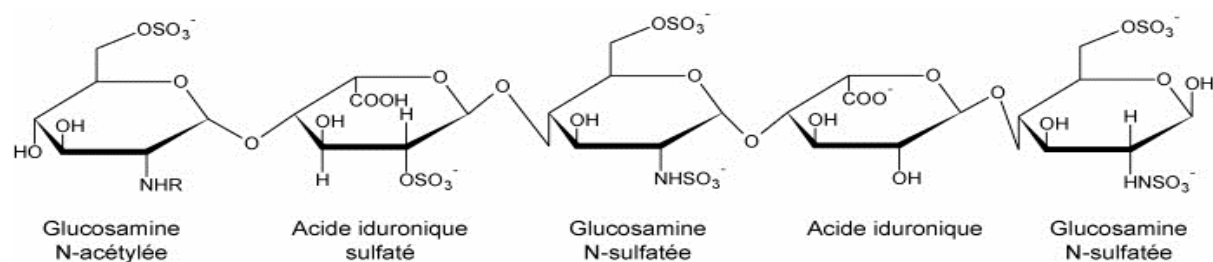
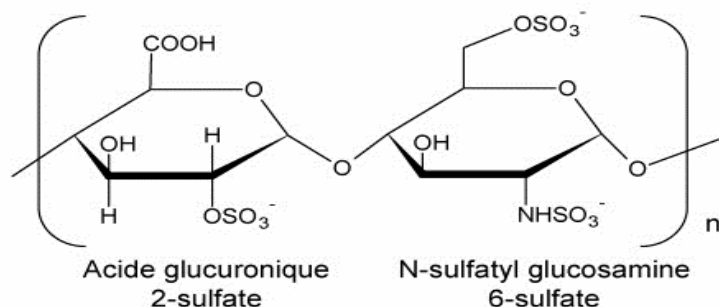


Figure 7 : Séquence d'un pentasaccharide de l'héparine (R= Ac)



Y. Chevlot, E. Laurenceau, E. Souteyrand IRBM, 2007 November–December Volume 28, Issues 5–6, Pages 194-209.

Figure 8 : Motif disaccharide de l'héparane sulfate

L'héparine est un hétéropolysaccharide sulfaté, dont la chaîne glucidique est composée d'une séquence de disaccharides. Chaque disaccharide se compose d'une hexosamine : la D-glucosamine, et d'un acide uronique : soit l'acide D-glucuronique, soit l'acide L-iduronique, reliés entre eux par une chaîne glycosidique en position C1-C4. La teneur en acide iduronique serait d'environ 70% et celle en acide glucuronique d'environ 30 %. La présence de radicaux O et N sulfate sur l'acide L-iduronique et la D-glucosamine de l'héparine, apparait nécessairement lors de son activité anticoagulante, qui par ailleurs dépend très étroitement de sa structure stéréochimique. [10]

L'héparine non fractionnée (HNF), actuellement disponible, est d'origine bovine (extraite des poumons des bovins) et porcine (extraite des intestins du porc). Elle appartient à la famille des glycosaminoglycanes (GAG) et est constituée d'un mélange de chaînes saccharidiques, hétérogène en composition chimique et surtout en taille avec un poids moléculaire variant de 4000 à 30 000 daltons pour un poids moléculaire moyen de 12 000 à 15 000 daltons. Seulement un tiers des composants chimiques de l'héparine non fractionnée est responsable de son activité antithrombotique. [11]

L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est obtenue par dépolymérisation chimique ou enzymatique des chaînes longues de l'héparine non fractionnée. Nous obtenons ainsi un

mélange de molécules qui reste hétérogène, mais dont le poids moléculaire varie de 2000 à 12 000 Daltons pour un poids moléculaire moyen d'environ 5 000 Daltons [11].

3- Mécanisme d'action :

L'héparine exerce une action anticoagulante immédiate in vitro et in vivo. C'est un inhibiteur de la thrombine et du facteur Xa. L'héparine seule est inactive, elle forme un complexe actif avec son cofacteur **l'antithrombine III (AT III)** : (*héparine –AT III*) qui interagit rapidement avec le facteur IIa et Xa.

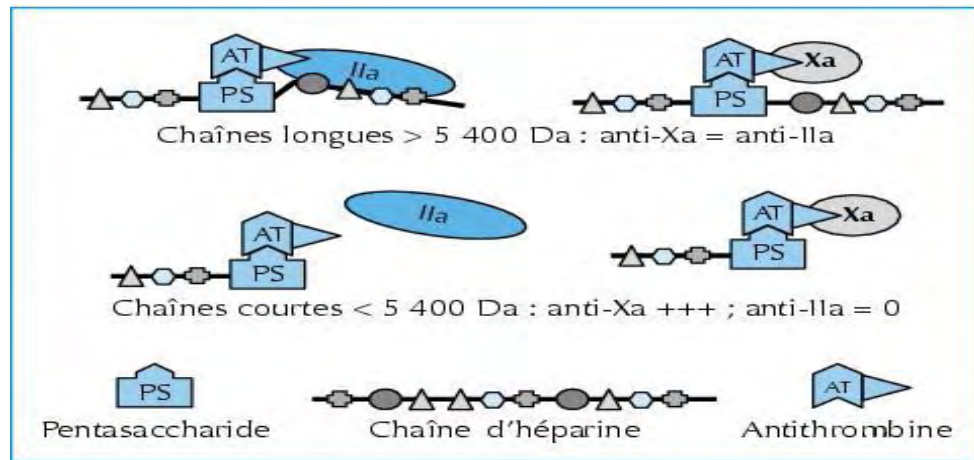
L'activité anticoagulante est différente selon la longueur de la chaîne.

Héparine non fractionnée (HNF)

Ou héparine standard, c'est un groupe hétérogène de polysaccharides à longue chaîne et de poids moléculaire de 15 000 Daltons en moyenne. Elle a une action à la fois anti IIa et anti Xa.

Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Les héparines de bas poids moléculaire sont des héparines de courtes chaînes et sont obtenues par dépolymérisation de l'héparine non fractionnée. Elles ont un poids moléculaire d'environ de 5000 Daltons, et une action essentiellement anti Xa, du fait que l'inactivation de la thrombine nécessite sa liaison simultanée à l'antithrombine III (l'AT III) et à l'héparine.



Ismail Elalamy. Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Actualité thérapeutiques. Mt mars-avril 2007 ,vol 13 n°2

Figure 9 : Héparine : hétérogénéité et mode d'action

4- Propriétés pharmacologiques :

L'héparine inhibe la coagulation in vivo, cette action nécessite l'AT III qui inhibe les facteurs (protéases) de la coagulation notamment la thrombine (FIIa) et le facteur Stuart (FXa). En absence de l'héparine, ces réactions sont lentes et sa présence les accélère de 1000 fois. Ceci s'explique par le fait que la liaison héparine AT III provoque un changement de la conformation de cet inhibiteur qui rend son site plus accessible aux facteurs de la coagulation.

5- Pharmacocinétiques :

- **L'administration** des héparines est exclusivement intraveineuse ou sous-cutanée,
- **Métabolisme** : L'héparine est dégradée par l'héparinase hépatique en dérivés inactifs (urohéparine),
- **Élimination**: A forte dose l'héparine est éliminée dans les urines,
- L'héparine ne traverse pas le placenta et ne passe pas dans le lait, elle peut être administrée aux femmes enceintes et allaitantes.

Données pharmacologiques des héparines :

	HNF (IV, SC)	HBPM
Biodisponibilité (SC)	Mauvaise 20% à 30%	90 %
Volume de distribution (l/kg)	0,07	0,07
Demi-vie plasmatique	90 min (fonction de la dose)	4 heures
Liaison protéine plasmatique	+++	Faible
Élimination rénale	Non, (élimination urinaire)	Oui (essentiellement)

6- Indications :**Traitement préventif**

L'héparine est indiquée en traitement préventif en cas :

- d'embolie systémique due aux fibrillations auriculaires,
- de thromboses consécutives à la chirurgie abdominale due à une insuffisance cardiaque, une immobilisation prolongée ou une oestrogénothérapie,
- de thrombose veineuse ; résultant d'une insuffisance cardiaque, d'une chirurgie orthopédique, abdominale ou d'une immobilisation prolongée.

Traitement curatif

L'héparine est administrée en traitement curatif dans :

- les thromboses veineuses,
- les manifestations thrombo-emboliques,
- les embolies pulmonaires,
- les thromboses artérielles,

- dans l'angor instable en phase aiguë. HBPM pourrait remplacer l'HNF en particulier L'ENOXAPARINE sodique en raison de l'importance du rapport Anti-Xa/Anti-IIa,

- l'angioplastie coronaire,
- lors de l'hémodialyse pour empêcher la coagulation dans les circuits extracorporels.

7- Contre- indications :

L'héparine est contre indiquée

- chez les sujets hypertendus,
- chez les sujets présentant un trouble de l'hémostase,
- en cas d'hypersensibilité au produit.

8- Effets indésirables

Les effets indésirables dus à l'administration de l'héparine sont :

- la survenue d'hémorragie en cas de surdosage,
- une thrombopénie observée surtout avec les héparines standards,
- des manifestations allergiques généralement locales : hématomes aux points d'injection en sous cutanée,
- une alopécie transitoire,
- une ostéoporose : rare, mais survenant lors des traitements prolongés,
- une thrombopénie induite par les héparines.

9- Surveillance biologique du traitement :

Les HNF nécessitent une surveillance biologique quotidienne permettant de mener à bien le traitement. Elle permet une adaptation des posologies quand cela est nécessaire. Les traitements par l'héparine non fractionnée sont essentiellement surveillés à l'aide du TCA qui s'allonge proportionnellement à la dose injectée. C'est le seul test réellement utile pour

l'adaptation des doses administrées. Le temps de Quick et le temps de prothrombine ne sont pas utiles, le temps de thrombine étant trop sensible.

❖ **Test de coagulation in vitro pour l'héparine : (HNF)**

□ Temps de Howell:

- les valeurs normales pour un témoin est de 1min04s à 2min30s,
- le temps de Howell dans un traitement à l'HNF égale 2 à 3 fois le temps témoin (résultat: 4 à 7min)

□ Temps de céphaline activé (TCA) +++:

- les valeurs normales pour un témoin est de 36 à 40 secondes,
- le temps de céphaline activé dans un traitement à l'héparine est égal à deux fois celui du témoin (Prolongation de 1,5 à 2,5 fois / au témoin)

❖ **Test analytique : Dosage de l'héparinémie (HNF) :**

Le dosage de l'héparinémie consiste à mesurer l'activité anticoagulante exprimée en UI (anti-XA ou anti-IIa) transformé en mg.

Les HBPM ne nécessitent pas de surveillance biologique sauf pour des cas particuliers : sujets âgés, insuffisants rénaux, patients à risque de saignement particulier, poids extrême, grossesse. Le TCA est allongé par le traitement aux HBPM sauf en cas de surdosage ; dans ce cas, seule la mesure de l'activité Anti Xa est le reflet de l'héparinémie et par conséquence, de la concentration plasmiq ue du médicament

❖ **Test de l'activité anti-Xa des HBPM : Surveillance biologique obligatoire**

lors d'un traitement curatif :

Résultat entre 3 à 4 h après injection de l' HBPM SC (sous cutané)

Activité Anti-Xa = 0,5 à 1 UI Anti-Xa/ml

❖ **La numération plaquettaire répétée (HNF et HBPM):** Dépistage d'une thrombopénie due à l'héparine.

La surveillance de la numération plaquettaire avant et durant le traitement reste nécessaire dans tous les cas.

Tableau II tableau récapitulatif: l'héparine non fractionnée – héparine de bas poids moléculaire.

Héparine non fractionnée - Héparine standard

TRAITEMENTS	POSOLOGIE	VOIES D'ADMINISTRATION ET FREQUENCE	HEURE DU PRELEVEMENT	RESULTATS BIOLOGIQUES
PREVENTIF				
HEPARINE NON FRACTIONNEE (héparine standard)	Adaptée au poids 200 UI/kg/24 H (schéma "type KAKKAR")	S.C., 2 ou 3 injections/jour de 5000 UI	1 h avant la prochaine injection (résiduelle)	TCA : isocoagulable Héparinémie inférieure à 0,1 UI/ml
			Entre 2 injections (au pic)	TCA allongé de 10 à 12 sec. max Héparinémie: $\approx$ 0,10 - 0,15 UI/ml
CURATIF				
HEPARINE NON FRACTIONNEE (héparine standard)	Adaptée au poids et au contexte clinique 400 à 800 UI/kg/24 h	I.V., perfusion continue	Sans importance	TCA : 2 à 3 fois le Témoin Héparinémie: 0,3 - 0,6 UI/ml
		I.V., discontinue toutes les 2 h	1 h avant la prochaine injection (résiduelle)	TCA $\approx$ 1,5 fois le Témoin Héparinémie: 0,15 UI/ml
		S.C., 2 injections ou 3 injections/jour	1 h avant la prochaine injection (résiduelle)	TCA $\approx$ 1,5 fois le Témoin Héparinémie: 0,15 UI/ml
			Entre 2 injections (au pic)	TCA : 2 à 3 fois le Témoin Héparinémie: 0,3 - 0,6 UI/ml

a surveillance de la numération plaquettaire avant et durant tout le traitement reste nécessaire dans tous les cas

Meyer-Michel Samama, Pierre-Claude Desnoyers. Héparines. Service d'hématologie biologie, Hôtel-Dieu. Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS 1996. Emc-consulte.

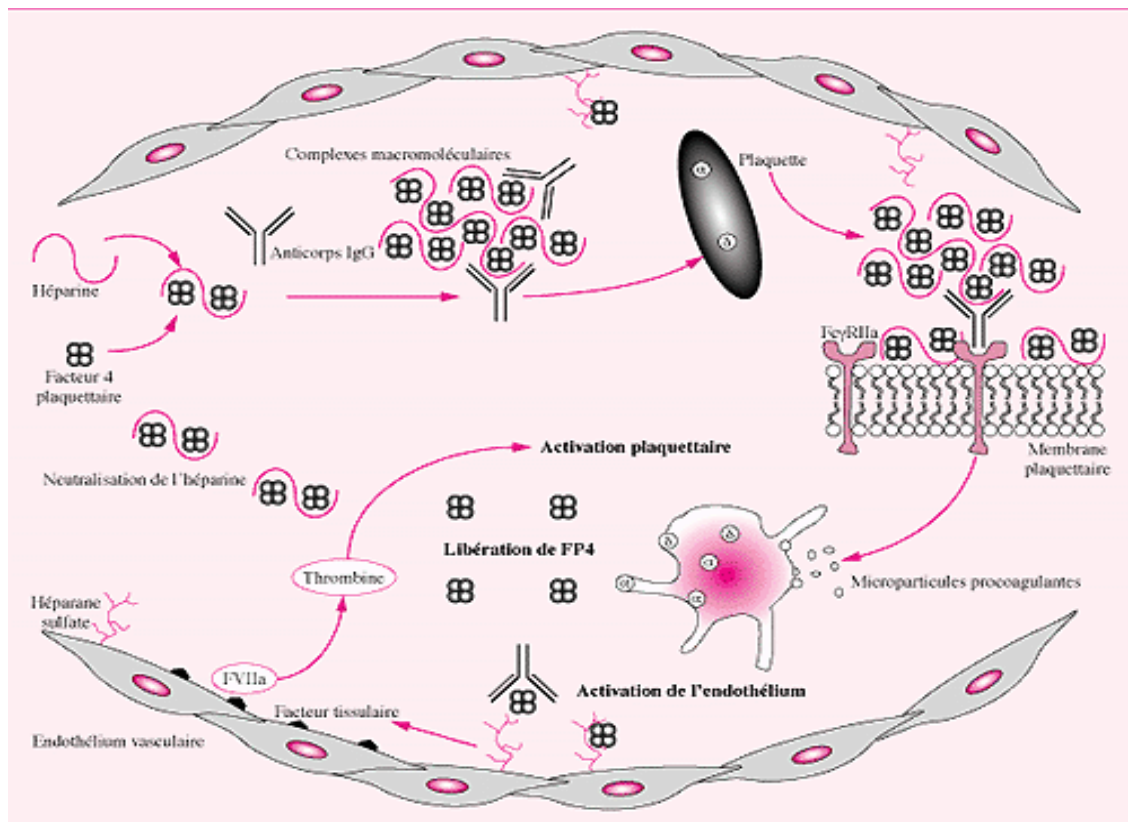
10- Thrombopénie induite par l'héparine(TIH)

Les thrombopénies induites par l'héparine (TIH) surviennent le plus souvent entre le 5^{ième} et le 15^{ième} jour de traitement par l'héparine non fractionnée ou de bas poids moléculaire. Nous avons deux sortes de TIH :

- Thrombopénies sévères et retardées induites par les héparines (de types II) qui sont immunologiques. Elles sont dues à des anticorps héparine-dépendants de classe IgG reconnaissant des complexes macromoléculaires formés d'héparine et de FP4 qui activent les plaquettes en fixant leur fragment Fc à des récepteurs spécifiques (FcγRIIa). L'activation est accompagnée d'une mobilisation du calcium intracellulaire, de la synthèse de la thromboxane A₂ et de la libération du contenu des granules denses et alpha.
- Thrombopénies bénignes (de types I) qui résultent d'un effet direct de l'héparine potentialisant l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. Conduisent à une diminution précoce de la numération plaquettaire avant le cinquième jour du traitement et tout le long de l'héparinothérapie.

Même si le diagnostic clinique d'une thrombopénie induite par l'héparine semble évident et mieux connu de nos jours, des examens biologiques doivent être réalisés dès la phase aigüe avec un test fonctionnel (agrégation plaquettaire ou libération de sérotonine radio marquée) et/ou un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) recherchant des anticorps FP4-dépendants. Le diagnostic doit être évoqué devant une thrombopénie avec une numération plaquettaire inférieure à $100.10^9/l$.

L'arrêt de l'héparine est obligatoire dès qu'une thrombopénie induite par l'héparine est suspectée, sans attendre les résultats des tests biologiques. Les inhibiteurs de la thrombine comme l'hirudine (Refludan ®) ou le Danaparoïde sodium (Orgaran®) doivent être utilisés comme traitement anti thrombotique et systématiquement prescrits, même lors d'une thrombopénie isolée, avec un relais ultérieur par les antivitamines K.



Thrombopénies induites par les héparines : physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement.

Mini-revue Sang Thrombose vaisseaux 1999 juin-juillet n° 6, vol 11

Figure 10: Illustration de la physiologie des thrombopénies induites par l'héparine.

Les anticorps héparine-dépendants de classe IgG reconnaissent des complexes macromoléculaires formés d'héparine et de FP4. Les IgG activent les plaquettes en fixant leur fragment Fc aux récepteurs FcγRIIa plaquettaire. Les IgG peuvent aussi se fixer aux cellules endothéliales, grâce au FP4 et aux molécules d'héparine sulfate présentes à leur surface. [12]

B- LES ANTIVITAMINES K :

1- Historique

La découverte des antivitamines K s'est faite en plusieurs étapes :

De 1922 à 1924 F.Schoefield, vétérinaire, fait la description d'une maladie de bétail dite « *du mélilot* », (sorte de trèfle doux gâté), qui sévit dans les plaines du Canada et se manifeste par des hémorragies.

Suite à cette découverte fortuite, Roderick, de 1929 à 1931, établit que cette maladie s'accompagne d'une chute de taux de prothrombine et donc, d'un allongement du temps de Quick chez les animaux qui ont consommé du trèfle moisi.

Après cela Link et Campbell, en 1934, isolent et identifient un dérivé de l'hydroxy-coumarine comme la substance responsable de ces hémorragies.

En 1940 nous assistons à la découverte de la structure du Coumarol, molécule retrouvée dans le trèfle moisi

1941 c'est l'année de la première utilisation chez l'homme des antivitamines K à la Mayo Clinic (aux Etats Unis) en prévention de la thrombose veineuse profonde post opératoire. En 1943, Dam et Doisy obtiennent le prix Nobel pour leurs travaux sur la vitamine K.

Depuis 1941, les antivitamines K (AVK) ont trouvé leur place dans le traitement au long cours de la maladie thromboembolique. [13]

2- La vitamine K

En 1929, le Danois Carl Henrik Dam observe que les poussins nourris avec un régime sans graisse meurent d'un syndrome hémorragique. En 1935, il découvre que ce composé liposoluble est distinct du cholestérol et il le nomme vitamine K, K pour « Koagulation ». En 1939, la vitamine K1 est extraite à partir de la luzerne et la vitamine K2 de chair de poisson putréfiée. [14] La vitamine K est une vitamine liposoluble apportée essentiellement par

l'alimentation et par les sécrétions de la flore intestinale. Il existe trois groupes de vitamine K :

- Vitamine K1 : ou phytoménadione, présente dans les plantes, utilisée largement en thérapeutique. En fait, c'est la seule vitamine K qui est utilisée comme médicament.
- Vitamine K2 : ou ménaquinone, c'est une série de composés. Elle est synthétisée par les bactéries Gram négatif, notamment dans l'intestin.
- Vitamine K3 : c'est la ménadione, dérivé synthétique. C'est la forme liposoluble de la vitamine K. C'est à partir du noyau ménadione qu'ont été synthétisés les antivitamines K comme hydroxycoumarine et indane-dione.

Rôle physiologique de la vitamine K

La vitamine K est synthétisée par la flore intestinale et sert de cofacteur à la carboxylation aminoterminal des facteurs de la coagulation, qui sont le complexe PPSB avec :

P= Prothrombine,

P= Proconvertine,

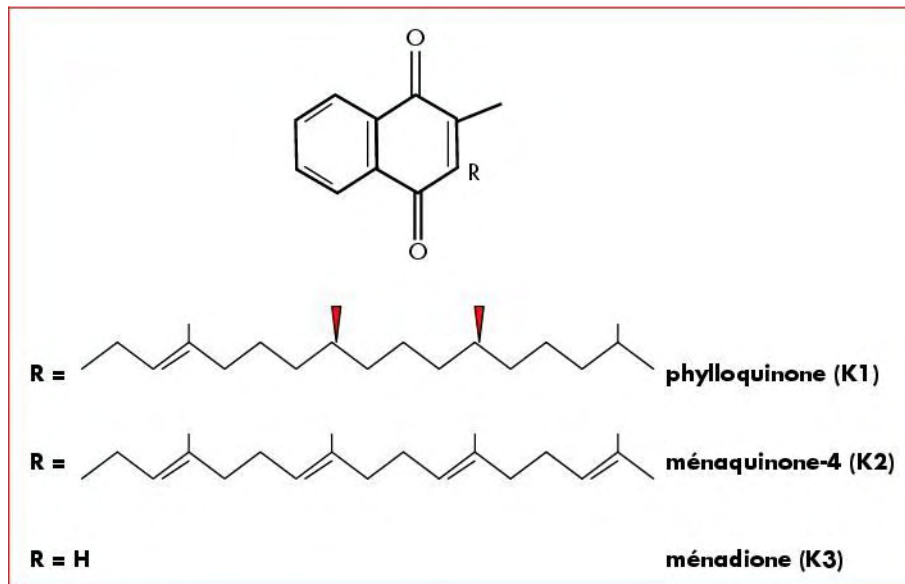
S= Facteur Stuart activé,

B= Facteur antihémophilique B.

Elle est impliquée également dans la synthèse des protéines C et S qui sont des inhibiteurs de la coagulation. Cela explique l'effet pro-thrombotique des AVK lors des premiers jours du traitement puisque la demi-vie des inhibiteurs de coagulation est plus courte que celle de ces facteurs.

Structure chimique des différentes formes de vitamines K :

La famille des vitamines K regroupe des composés liposolubles, qui ont en commun un noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone et diffèrent par un radical R en position 3



Virginie Siguret. Vitamine K : métabolisme, élément de physiologie, implication dans la variation inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. revue hématologie. Novembre – décembre 2006 vol 12 n° 6

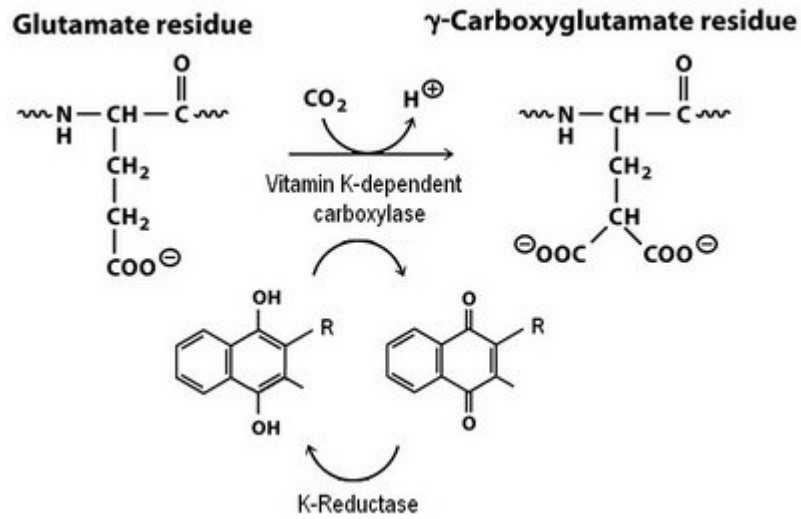
Figure 11 : Structure chimique des différentes formes de vitamines K

Mécanisme d'action

En absence de la vitamine K les facteurs PPSB se trouvent en précurseurs protéiniques inactifs dans le foie.

La vitamine K intervient comme cofacteur essentiel au fonctionnement d'un système enzymatique microsomial qui active les précurseurs des facteurs de coagulation en facteurs efficaces. Cette activation se fait en transformant le groupement terminal acide glutamique des PVIK en facteurs de coagulation comportant un groupement terminal acide carboxyglutamique indispensable à la fixation des ions Ca^{2+} ; ainsi les PPSB pourront se lier aux surfaces phospholipidiques.

Le schéma ci-dessous illustre les phénomènes qui sont nécessaires pour le déroulement de la cascade de réactions de la coagulation.



Pharmacocinétique de la vitamine K.

L'absorption intestinale de la vitamine K nécessite la présence des sels biliaires et du suc pancréatique. En ce qui concerne la distribution, la vitamine K se lie avec les chylomicrons au niveau du foie. Une fois libérée, elle va s'associer aux VLDL. Pour la distribution tissulaire, la vitamine K va s'associer aux LDL. Sa dégradation est rapide, son stockage tissulaire est faible mais suffisant pour quelques semaines. Le tissu le plus riche en vitamine K est le foie. La concentration plasmatique en vitamine K est de $0,5 \mu\text{g} / \text{L}$.

Indications de la vitamine K

- la vitamine K est administrée en cas d'hémorragie liée à une déficience de son apport. Cette déficience est exceptionnelle chez l'adulte nourrit normalement, sauf en cas d'usage prolongé de désinfectants intestinaux,
- chez le nouveau-né, il existe un déficit en vitamine K et en facteur PPSB. Ce déficit est plus important et plus prolongé chez les enfants prématurés (le lait contient peu de vitamine K et la flore intestinale manque de bactéries capables de la synthétiser) ce

qui contraint à une administration fréquente sinon systématique à la naissance, à titre prophylactique de 0,5 à 1 mg de phytoménadione par voie intramusculaire (IM),

- la vitamine K est indiquée en cas de d'Ictère,
- elle est indiquée en cas d'intoxication par les raticides,
- elle est aussi indiquée en préopératoire, dans la prévention des accidents hémorragiques,
- elle est administrée dans le syndrome de malabsorption intestinale.

3- Les antivitamines K

Les antivitamines K (AVK) sont des dérivés de la coumarine et de l'indanedione. Elles sont administrées par voie orale.

Ce sont des médicaments qui vont agir sur la coagulation au niveau de la synthèse hépatique du complexe PPSB. Ces AVK vont inhiber la transcarboxylation des facteurs PPSB. C'est un phénomène compétitif, c'est-à-dire qu'ils rentrent en compétition avec les vitamines K.

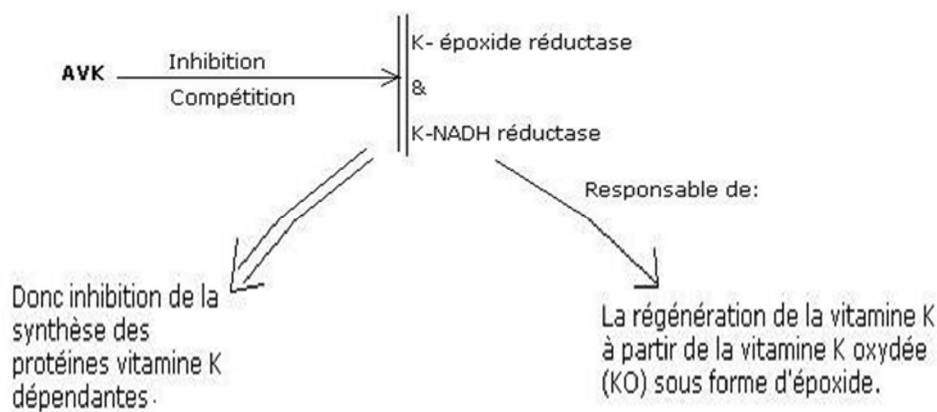
Les AVK utilisées en thérapeutique appartiennent à 2 groupes :

- le groupe des dérivés coumariniques regroupant :
 - l'acénocoumarol
 - la warfarine
 - le tiocloamarol
- le groupe des dérivés de l'Indanedione regroupant :
 - la Phénindione
 - la Fluindione

Mécanismes d'action des antivitamines K

Les AVK ont une structure chimique proche de la vitamine K, ce qui leur confère un mode d'action commun : AVK et vitamine K entrent en compétition au niveau des sites d'activation enzymatique de l'époxyde réductase ; les AVK inhibent l'enzyme et bloquent ainsi le cycle de

la vitamine K et la gamma carboxylation des précurseurs des facteurs vitamino K dépendants ou PIVKA (protéines induites par l'absence de vitamine K ou par la présence d'AVK). Ces derniers s'accumulent dans les hépatocytes puis sont sécrétés dans la circulation, ils sont dépourvus de leur rôle pro-coagulant et pourraient même avoir un rôle inhibiteur par action compétitive avec les protéines homologues actives.



Mécanisme d'action des AVK

Action pharmacologique

Les antivitaminiques K ont un effet anticoagulant, qui ne se manifeste pas in vitro car les AVK inhibent la synthèse des facteurs PPSB par le foie, ce qui déprime la coagulation du sang in vivo. Ils demandent un temps de latence d'environ 24h même après une administration par voie intra veineuse. L'effet anticoagulant des AVK atteint son maximum vers le deuxième jour. Le temps de latence est d'environ 24 h parce que :

T1/2 prothrombine = 60 h

T1/2 facteur VII = 6 h

T1/2 facteur antihémophilique B = 20 h

$T_{1/2}$ facteur X = 40 h

Ce qui nous fait une moyenne de 24 h.

Pharmacocinétiques :

- les AVK s'administrent par voie orale. Elles ont une bonne absorption digestive,
- elles ont une forte fixation aux protéines plasmatiques (90%). Donc ne pas les associer avec des médicaments à forte affinité pour l'albumine, tels que les topiques digestifs (cholestyramine), les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) le Clofibrate (antifongique), car il y'a risque de surdosage des AVK et donc risque de survenue d'une hémorragie,
- leur biodisponibilité est imprévisible d'un sujet à l'autre et selon le produit,
- leur métabolisme est important. Il se fait au niveau hépatique et rénal, par hydroxylation et oxydation. Il faut donc prendre des précautions en cas d'association des AVK avec :
 - les inducteurs enzymatiques tels que les antiépileptiques parce qu'ils accélèrent le métabolisme et donc provoquent un risque d'inefficacité,
 - les inhibiteurs enzymatiques tels que le Métronidazole et le Myconazole car ils inhibent le métabolisme, et donc provoquent un risque hémorragique par surdosage.
- elles ont un métabolisme hépatique pratiquement complet par hydroxylation, qui donne des métabolites actifs,
- l'élimination est rénale et se fait sous forme de métabolites inactifs. Toute modification de l'apport alimentaire en vitamine K, peut modifier l'activité de l'AVK : l'ictère empêche la présence des sels biliaires dans l'intestin, ce qui entraîne la diminution de l'absorption de la vitamine K et donc, une modification de l'activité des AVK. Si on utilise beaucoup d'antibiotiques, on va causer la réduction de la production de la vitamine K par la flore

intestinale. Etant donné que la flore intestinale synthétise de la vitamine K, il y a diminution de cette synthèse et donc, augmentation de l'effet des AVK.

Indications :

En raison de leur effet non immédiat, les antivitamines K ne sont pas utilisées en traitement d'urgence mais en relais d'une héparinothérapie. Les antivitamines K sont utilisées dans le traitement préventif des thromboses, des embolies et dans les situations à risque suivantes :

- les cardiopathies emboligènes, les valvulopathies mitrales, fibrillation atriale, prothèse valvulaire,
- dans la prévention des phlébites,
- dans l'Infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque,
- dans la prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de la hanche,
- dans la prévention des thromboses sur cathéter,
- elles sont indiquées également en traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires ainsi que la prévention de leur récurrence en relais à l'héparine.

Effets indésirables :

-l'effet indésirable majeur des AVK est l'hémorragie,

- au début d'un traitement aux AVK, il y a apparition, chez certains patients, de la nécrose cutanée surtout lorsque le traitement est débuté avec une dose élevée. En fait, cette nécrose cutanée est due à la chute de la protéine C, ce qui entraîne, chez les personnes concernées une thrombose qui est à l'origine d'ischémie dont entraînant une nécrose cutanée,

-les effets indésirables liés aux AVK sont : les réactions allergiques, la fièvre, l'albuminurie et l'adénopathie,

-les AVK inhibent la formation d'ostéocalcine par l'os,

-on peut noter des troubles sanguins exceptionnels, mais dans certains cas, ces troubles peuvent conduire à un arrêt du traitement.

Surveillance du traitement :

- **Surveillance clinique:** consiste à la surveillance de l'efficacité du traitement et le dépistage de manifestations hémorragiques éventuelles (hématuries, gingivorragies...)
- **Surveillance biologique :** consiste à l'étude de la coagulation du sang du patient, qui permet de contrôler l'efficacité et la sécurité du traitement. Elle guide l'adaptation des doses. Les tests privilégiés sont analytiques ; ils évaluent tous ou une partie des 4 facteurs déprimés par les AVK ; ils permettent le contrôle de la sécurité du traitement.
 - ❖ Le taux de prothrombine (TP) = temps de prothrombine ou temps de Quick : c'est un temps de coagulation, comparant le plasma du malade à un plasma témoin, tous les 2 additionnés d'une préparation de thromboplastine tissulaire. Il s'exprime en % de TP par rapport au témoin. La valeur souhaitée pour une bonne efficacité thérapeutique avec risque d'hémorragie réduit, est comprise entre 15 et 30% de celle du témoin. Actuellement, le TP simple est supplanté par la norme INR, qui est en notable perfectionnement.
 - ❖ Tests biologiques

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Temps de coagulation du malade}}{\text{Temps de coagulation du témoin}} \right]^{\text{ISI}}$$

ISI = International Standardized Index

L'INR souhaité pour un traitement de choix est compris entre 2 et 4,5

4- Complexe vitamine K époxyde réductase (VKOR)

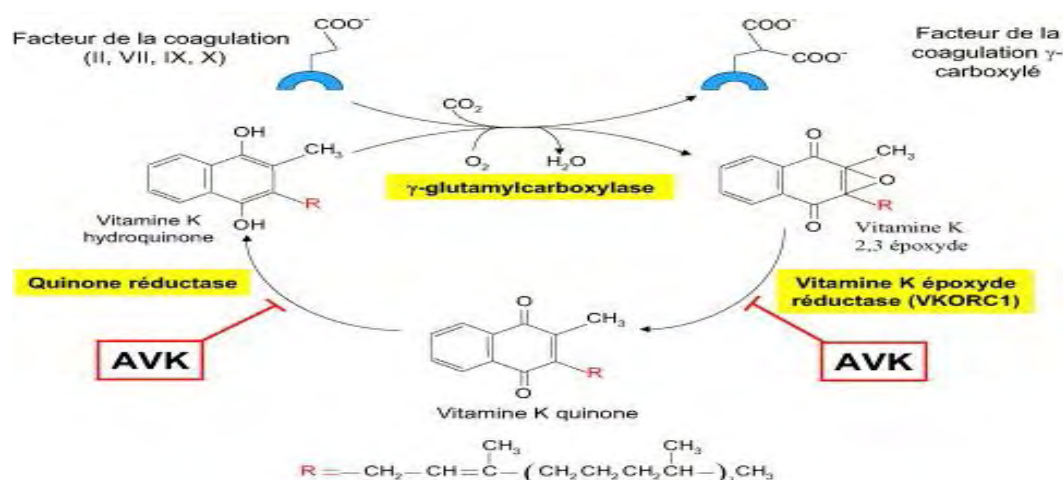
L'activité anticoagulante des AVK repose sur l'inhibition d'une enzyme du cycle de la vitamine K, la sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1). [15]

Dans le processus de la coagulation, la Vit K réalise une carboxylation des facteurs II ; VII ; IX et X afin qu'ils soient biologiquement actifs. Dans ce processus de carboxylation dépendant de la Vitamine K, la Vitamine K est associée à plusieurs protéines ancrées dans le réticulum endoplasmique. Notamment une γ - carboxylase qui utilise comme cofacteur la vitamine K réduite, et une vitamine K 2,3-époxyde réductase (VKORC 1) essentielle à la régénération de la vitamine K réduite. D'autres auteurs associent à ces deux protéines une époxyde hydrolase et une glutathion S-transférase.

La sous-unité 1 du complexe vitamine K époxyde réductase (VKORC1) est une enzyme clef du cycle de la vitamine K, cofacteur indispensable pour l'activation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants.

La VKORC1 recycle la vitamine oxydée (vitamine 2,3-époxyde) produite au cours de la γ -carboxylation sous forme réduite.

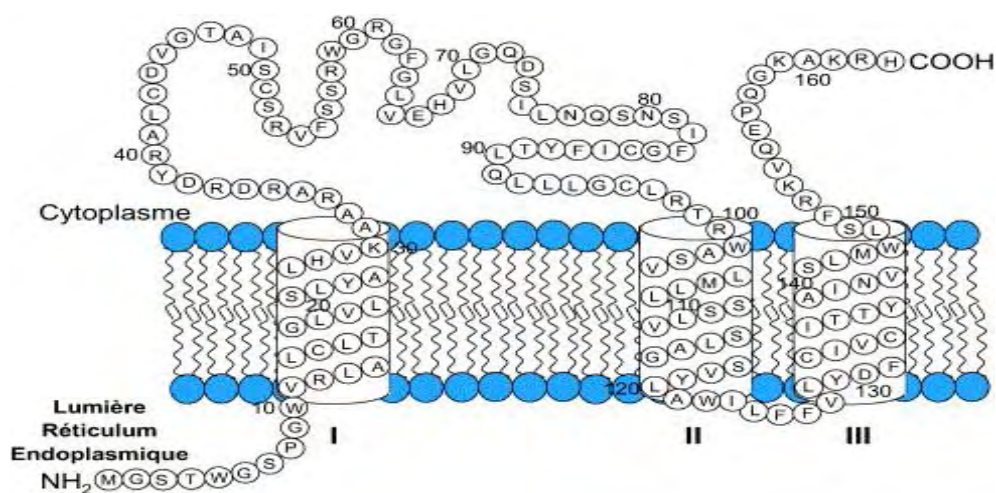
Les AVK étant des analogues structuraux de la vitamine K, elles sont capables d'inhiber l'activité de la VKORC1. Entraînant un blocage du cycle de la vitamine K et pas conséquent une inhibition des facteurs de la coagulation Vitamine K dépendantes qui voient leurs concentrations plasmatiques diminuer. Donc la VKORC est l'une des cibles pharmacologiques des AVK. [14].



M.-A.Loriot, P.Beaune. La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux. La Revue de médecine interne 2006 vol 27, 979-982

Figure 12 : Cycle de la Vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK

La présence chez certain patient d'une résistance aux AVK (exemple warfarine) a été à l'origine de la découverte du gène codant pour la VKORC1 (en 2004) ainsi que de sa structure. [15].



M.-A.Loriot, P.Beaune. La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux. La Revue de médecine interne 2006 vol 27, 979-982

Figure 13 : Structure de VKORC1 d'après Stafford et al.

5- Relais de l'héparine à l'AVK :

Il est pratiqué dans le cas où une hypocoagulabilité efficace doit être maintenue par exemple dans les maladies thromboemboliques. Ce passage est délicat car il comporte 2 risques :

- le risque embolique, si les doses d'AVK prescrites sont insuffisantes,
- le risque hémorragique, si le sujet est particulièrement sensible au produit utilisé.

Les doses de charge doivent être utilisées à ce niveau. En pratique si l'on utilise une AVK d'action rapide il faut que celle-ci soit associée à l'héparine pendant les deux premiers jours qui précèdent son arrêt.

L'héparine sera cessée le soir du deuxième jour et le contrôle biologique de l'activité de l'AVK sera pratiqué le matin du troisième jour au moins 6 heures après l'arrêt de l'héparine. Ce contrôle dont le résultat doit être rapidement connu permettra de fixer les doses ultérieures.

Si les héparines de bas poids moléculaire ont simplifié le traitement et favorisé une prise en charge ambulatoire, elles ne sont ni plus sûres ni plus efficaces que l'héparine non fractionnée. De plus, dans certaines situations nous manquons d'études biologiques permettant d'adapter la posologie des différentes héparines de bas poids moléculaire. La sécurité des AVK pose un problème de santé publique. Le risque de récurrence thromboembolique incite à prolonger la durée du traitement anticoagulant.

Malgré la marge d'incertitude qui sévit en ce qui concerne l'efficacité des anticoagulants conventionnels, de nombreuses recherches continuent d'être effectuées, et nous pouvons donc voir naître aujourd'hui de nouveaux anticoagulants.

Les molécules qui actuellement sont dans des phases de développement plus avancées dans le traitement de la maladie thromboembolique sont les inhibiteurs du facteur Xa ainsi que les inhibiteurs du facteur IIa. [16]

CHAPITRE III

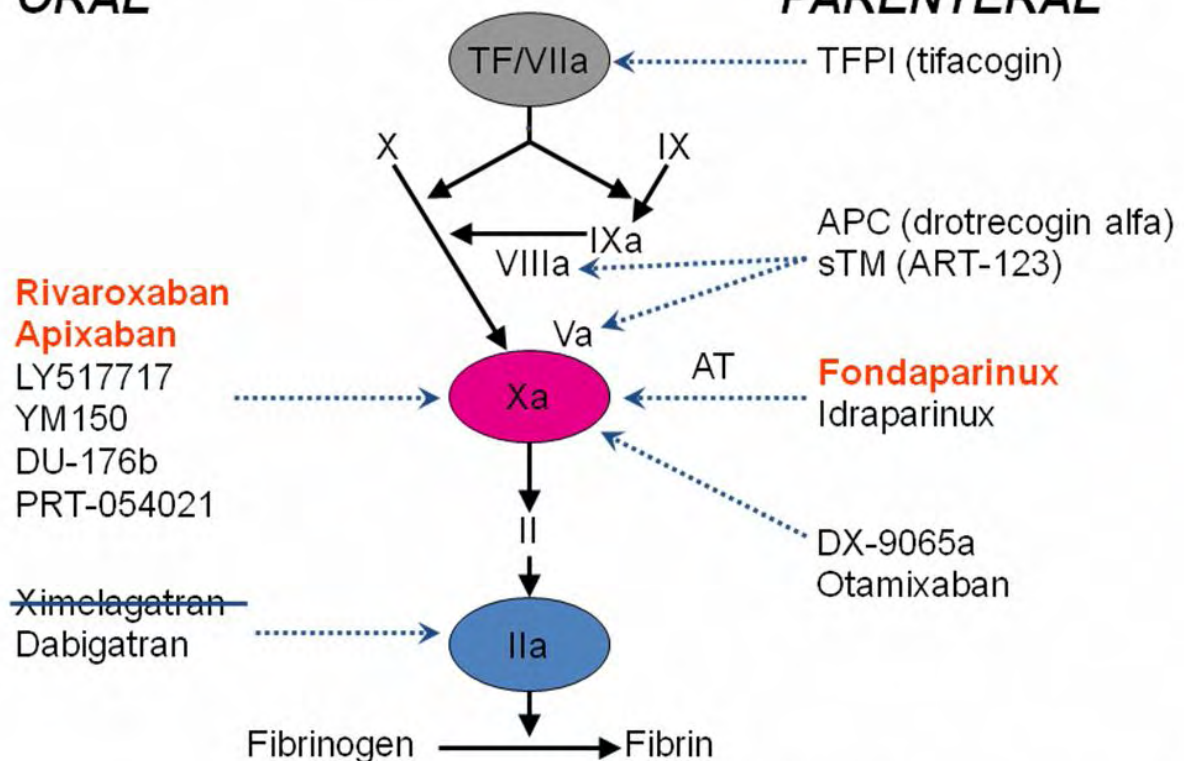
LES NOUVEAUX ANTITHROMBOTIQUES

En dépit de l'efficacité indéniable prouvée par des décennies des anticoagulants conventionnels (héparine et anti-vitamine K), ceux-ci présentent des imperfections connues. Outre la recherche d'une efficacité toujours meilleure, les recherches sont axées vers l'obtention d'une plus grande sécurité d'où la mise sur le marché de nouvelles molécules d'anticoagulants.

Ces nouveaux anticoagulants ont des cibles sélectives contrairement aux anticoagulants conventionnels qui eux ont des cibles multiples. Ils sont regroupés en inhibiteurs du Xa (l'anti Xa) et les inhibiteurs du IIa (l'anti IIa). Certains sont utilisés par voie parentérale et d'autres sont actifs par voie orale.

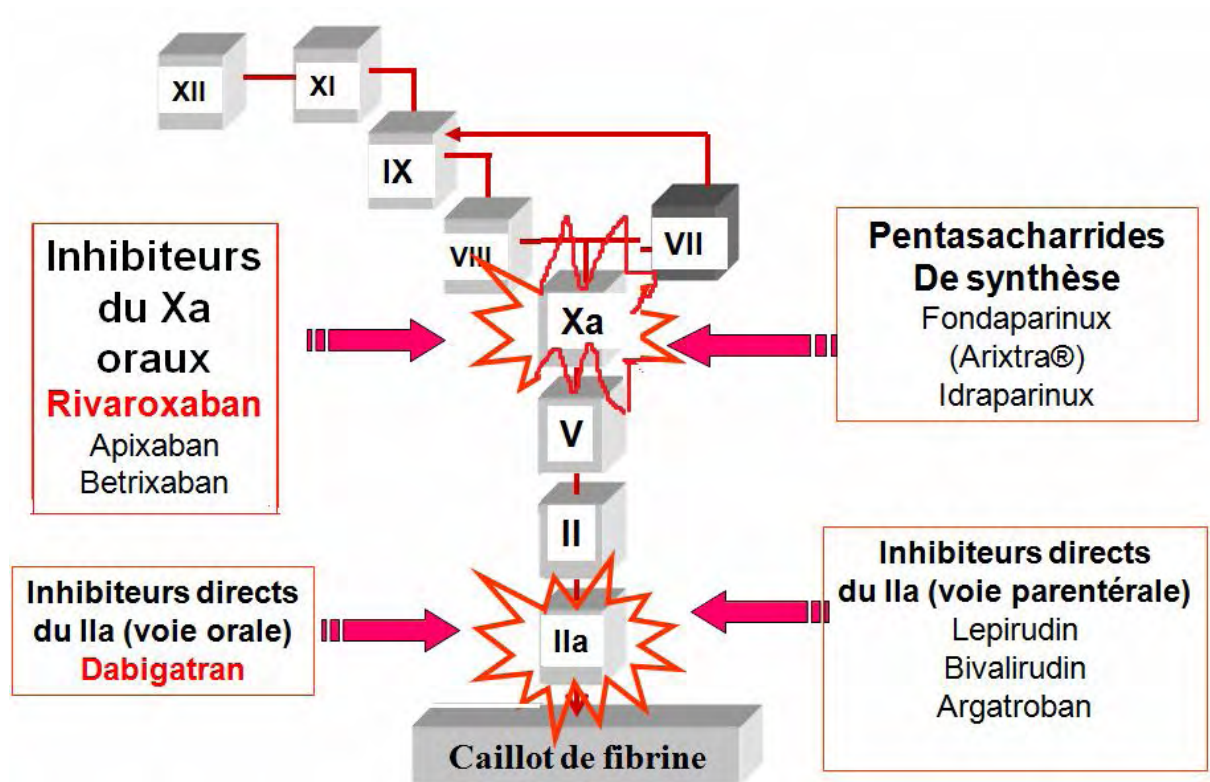
ORAL

PARENTERAL



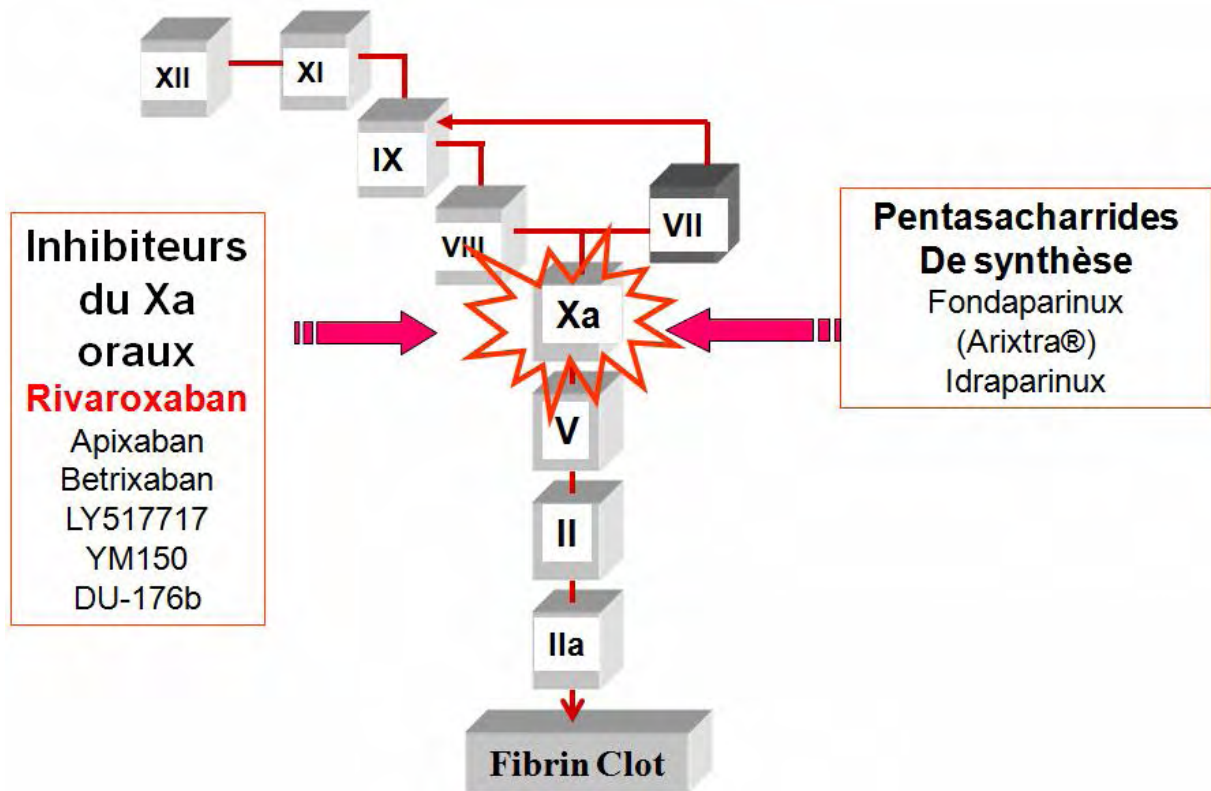
Adapted from Weitz & Bates, *J Thromb Haemost* 2005

Cibles des nouveaux anticoagulants



Y.Gruel.Nouveaux antithrombotiques oraux.Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau et Faculté de Médecine-Tours.Mai 2011

A- LES INHIBITEURS DU Xa



Y.Gruel.Nouveaux antithrombotiques oraux.Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau et Faculté de Médecine-Tours.Mai 2011

Comme pour les inhibiteurs de la thrombine, certains agents anti-Xa requièrent la présence d'antithrombine pour inhiber le facteur Xa : il s'agit des inhibiteurs indirects du facteur Xa, par exemple, **le Pentasaccharidé fondaparinux (Arixtra®)** ou sa forme à durée d'action prolongée, **Idraparinux et Idrabiotaparinux**. A l'inverse, beaucoup de molécules récemment développées, ou en cours de développement, inhibent directement le facteur Xa, sans avoir recours à l'antithrombine : il s'agit des inhibiteurs directs du facteur Xa, comme **l'Otamixaban, le Rivaroxaban (Xarelto®), l'Apixaban ou le DU-176b (Edoxaban®)**.

Certaines de ces molécules sont administrées par voie parentérale (Fondaparinux, Idraparinux, Otamixaban) tandis que d'autres sont actives par voie orale (Rivaroxaban, Apixaban, DU-176b ou Edoxaban).

1- Les inhibiteurs Xa indirects.

Parmi les inhibiteurs Xa indirect nous pouvons citer notamment :

- **le Danaparoïde sodique (inj),**
- **pentasaccharide de synthèse FONDAPARINUX (Arixtra ®) (inj),**
- **pentasaccharide IDRAPARINUX (inj),**
- **Idrabiotaparinux.**

a) Le DANAPAROÏDE sodique

Structure chimique

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) est un héparinoïde de synthèse formé par le mélange de glycosaminoglycuronanes sulfatés non héparinés, d'un poids moléculaire moyen de 5 500 daltons. Il provient de la muqueuse intestinale du porc. Comporte de l'héparane sulfate (84 %), du dermatane sulfate (12 %) et de la chondroïtine sulfate.

Le Danaparoïde Sodique a une structure proche de HBPM, mais diffère de celle-ci par sa composition chimique.

Mécanisme d'action

Il possède un rapport activité anti-Xa/activité anti-IIa élevé (> 20) bien supérieur à celui de l'héparine. Action anti-Xa et anti-IIa indirecte se fait via l'antithrombine ; et aussi l'action anti-IIa se fait via le cofacteur II de l'héparine. L'action des héparinoïdes ne se mesure pas directement dans le sang, mais par son action sur les mécanismes de la coagulation. Il agit en bloquant la formation du thrombus avec une efficacité comparable à celle de l'héparine.

Le temps de céphaline avec activateur n'est pas prolongé de façon significative par rapport à celui de l'héparine non fractionnée.

L'activité anti thrombotique de L'Orgaran® est supérieure à celui de l'héparine.

Propriétés pharmacocinétiques :

- ✚ le Danaparoïde Sodique s'administre par voie parentérale et en sous cutanée,
- ✚ il a une biodisponibilité absolue qui peut atteindre près de 100%,
- ✚ le pic plasmatique est atteint à partir de 4-5 heures,
- ✚ son élimination se fait par le rein,
- ✚ il a une demi-vie longue de 25 h quand le produit est administré en sous-cutanée et de 7 heures quand il est administré en intraveineuse,
- ✚ le taux plasmatique est atteint après 4 à 5 jours de traitement,
- ✚ nécessite 2 à 3 injections en sous cutanée par jour,
- ✚ le rapport d'activité anti-Xa / anti –IIa est très supérieur aux héparines,
- ✚ il interagit faiblement avec les plaquettes.

Indications :

Le Danaparoïde Sodique est indiqué dans :

- ✚ dans la prise en charge des thrombopénies induites par l'héparine (TIH) associées ou non à une thrombose évolutive,
- ✚ dans la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) survenant après une chirurgie abdominale ou thoracique majeure ou d'une chirurgie orthopédique,
- ✚ Il est aussi indiqué chez des patients chez qui on a diagnostiqué un accident vasculaire cérébral non hémorragique.

La surveillance des plaquettes est impérative

Contre-indications :

Le DANAPAROÏDE sodique est contre indiqué en cas :

- ✚ d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses constituants,
- ✚ d'ulcère ou de saignement qu'on ne peut arrêter,
- ✚ d'accident hémorragique,
- ✚ de problèmes majeurs de la coagulation,
- ✚ d'endocardite bactérienne aiguë ou subaiguë,
- ✚ d'affections ou maladies comportant un risque accru d'hémorragie,
- ✚ chez les femmes enceintes et allaitantes.

Effets indésirables :

- ✚ comme tout anticoagulant il existe un risque de saignement lors d'un traitement au moyen du Danaparoïde,
- ✚ risques de réactions allergiques ou d'hypersensibilisation,
- ✚ nous notons une augmentation des taux plasmatiques de transaminases hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcalin).

Précautions d'emploi

- ✚ les patients présentant une insuffisance rénale grave, doivent faire l'objet d'une surveillance,
- ✚ à utiliser avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, associée à des troubles de l'hémostase,
- ✚ le risque de réactivité croisée in vitro entre le Danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe, et se situe entre 5% et 10%,
- ✚ ORGARAN ne devrait pas être administré aux femmes enceintes et aux enfants, sauf si les avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques éventuels.

Interactions médicamenteuses :

Le Danaparoïde peut être utilisé en association aux anticoagulants oraux, aux médicaments interférents avec l'activité des plaquettes (Aspirine, les AINS) ou aux médicaments à potentialité ulcéreuse tel que les corticoïdes. Mais la prudence est nécessaire du fait de l'augmentation du risque hémorragique.

Relais par les Antivitamines K :

Le relais par les AVK est instauré préférentiellement 5 à 7 jours après le début du traitement ; et la détermination de l'INR au cours du relais, est faite avant l'injection d'Orgaran .Il est souvent nécessaire d'adapter les doses du danaparoïde lors d'un relais par les AVK, surtout en cas de traitement curatif.

AMM :

Liste I, médicaments soumis à la prescription hospitalière,
AMM 3400955985686,
Titulaire de l'AMM : MSD France,
Mise sur le marché en 1996.

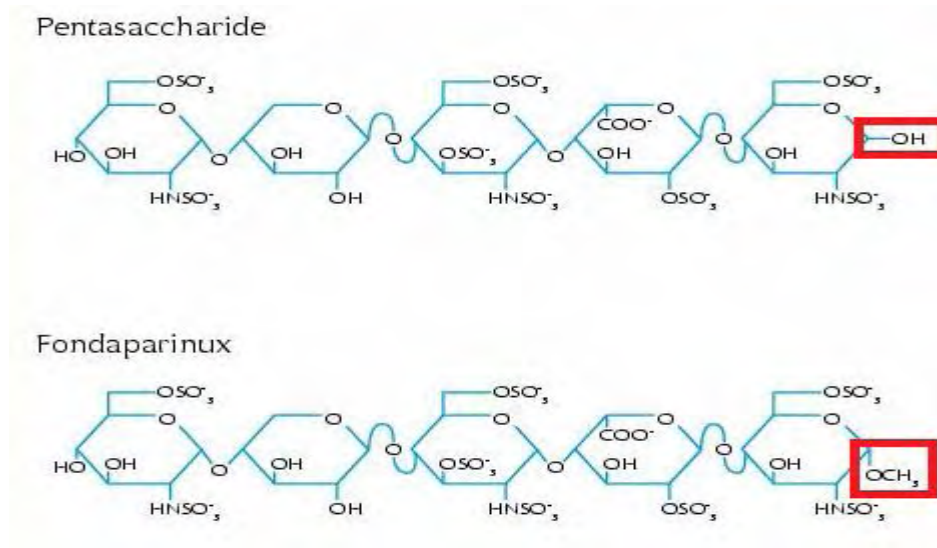
b) Pentasaccharide de synthèse FONDAPARINUX (Arixtra®)

Le Fondaparinux est une nouvelle molécule anti thrombotique. C'est le premier agent de synthèse à activité anti-Xa (cible unique). C'est le chef de fil d'une nouvelle classe d'anti thrombotique, inhibiteur spécifique du facteur Xa. Il a une origine non animale, il est obtenu par synthèse chimique totale.

Structure chimique :

Le fondaparinux est une molécule obtenue par synthèse chimique, c'est le chef de fil des molécules dont l'action est spécifiquement anti-Xa. La conception du fondaparinux repose sur la connaissance du mode d'action de l'héparine. L'héparine est constituée d'un mélange de

chaînes de polysaccharides de longueur variable. Environ 30 % de ces chaînes portent une séquence spécifique de cinq sucres : le pentasaccharide, a la capacité de se lier à l'antithrombine pour en potentialiser l'action. Le pentasaccharide est aussi capable d'inhiber la génération du FVIIa. Le Fondaparinux est une molécule obtenue par synthèse chimique reproduisant ce motif pentasaccharide. La masse moléculaire du Fondaparinux est de 1 749 daltons.



Ismail Elalamy. Cible et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Actualités thérapeutiques. mt mars-avril 2007 vol.13, n° 2

Mécanisme d'action :

Le Fondaparinux agit en se liant à l'antithrombine III, inhibiteur naturel puissant de la coagulation dont il potentialise l'activité inhibitrice 300 fois sur le facteur Xa. Après fixation, le Fondaparinux subit un changement conformationnel qui le rend apte à inhiber le facteur Xa en ce liant à lui. A la fin de la réaction, le pentasaccharide est libéré sous forme inchangée et peut se lier de nouveau à une molécule d'antithrombine (AT), pourvu que cette dernière ne soit pas saturée. Une molécule de fondaparinux peut inhiber successivement plusieurs molécules de facteur Xa (activité catalytique). Le Fondaparinux est aussi capable d'inhiber le FXa lié au caillot.

Le Fondaparinux ne libère pas de *Tissue factor pathway inhibitor*(TFPI) et ne modifie pas l'activité du *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) contrairement à l'héparine.

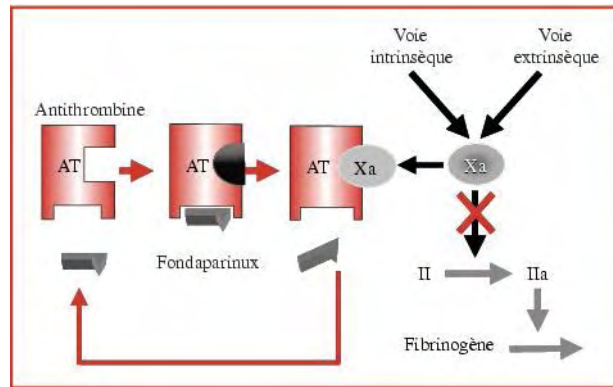


Figure 14 : Mécanisme d'action du pentasaccharide (Fondaparinux sodium).

D'après Turpie AGG, et al. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 619-25.

Effets pharmacodynamiques.

Le Fondaparinux, à cause de sa petite taille, n'a pas d'action directe sur la thrombine (FIIa) puisque l'effet anti-IIa dépendant de l'antithrombine exige des molécules de taille supérieure à 18 saccharides. De ce fait le Fondaparinux ne modifie pas les tests globaux de la coagulation (TCA, temps de Quick), n'a pas d'action sur les plaquettes et ne se lie pas aux autres protéines plasmatiques tels que le fibrinogène ou le facteur 4 plaquettaire(F4P).

Il a un effet inhibiteur sur le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa

Pharmacocinétique :

- l'administration se fait en sous cutanée et en une prise unique par jour,
- le Fondaparinux possède une activité anti Xa exclusive,
- le pentasaccharide ne traverse pas ou peu la barrière placentaire,
- **Arixtra®** à une biodisponibilité absolue de 100% après une injection sous-cutanée,
- une demi-vie de 17 heures chez le jeune sujet et de 20 heures chez le sujet âgé,

- le pic plasmatique est obtenu en 1,7 heure. Ainsi l'injection unique journalière doit être adaptée.[17] La prédictibilité de la réponse anticoagulante en fonction de la dose est excellente et cela renforce l'inutilité d'une surveillance biologique
- il est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée,
- il n'existe aucune adaptation posologique chez :
 - le sujet âgé ($\geq$ 75 ans),
 - les insuffisants rénaux ($\geq$ 30 ans),
 - les insuffisants hépatiques,

Indications :

- le Fondaparinux à une action préventive contre les thromboses veineuses profondes post-opératoires avec une durée de traitement de onze jours,
- il a une action curative dans les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires,
- **le Fondaparinux** à 2,5 mg /0,5 ml est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur,
- **le Fondaparinux** à 2,5 mg /0,5 ml est indiqué en chirurgie abdominale et chez les patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux alité,
- **le Fondaparinux Sodique** 5mg/0,4 ml, 7,5mg /0,6 ml et 10 mg/0,8 ml est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et de l'embolie pulmonaire,
- il est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant subi une intervention de chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, telles que la chirurgie pour fracture de hanche, la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou [18]. Il agit dans les syndromes coronariens aigus : angor instables et infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée) en urgence n'est pas indiquée avec le Fondaparinux,

- il est indiqué dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment, ST chez les patients pris en charge par un traitement thrombolytique, ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion avec le Fondaparinux sodique [19].

Contre-indications :

Il est contre indiqué en cas de :

- hypersensibilité au produit ou à l'un de ses constituants,
- insuffisance rénale sévère,
- endocardite bactérienne,
- saignement important,
- chez les femmes enceintes et allaitantes.

Tests de coagulation :

- il n'a aucune action sur l'agrégation plaquettaire donc ne nécessite pas de surveillance plaquettaire systématique contrairement à l'héparine,
- il n'a aucune réaction avec les anticorps anti- héparine,
- **Arixtra®** ne modifie pas le TP, l'INR et le TCA,
- L'activité anti-Xa peu être mesurée [20]

Interaction médicamenteuse :

Le Fondaparinux n'a aucune interaction avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les AVK ainsi qu'avec la Digoxine.

Posologie :

-  une prise par jour administrée en sous cutanée,
-  7,5 mg pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg,
-  5 mg pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg,

 10 mg pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg.

Précautions d'Emploi :

Le Fondaparinux doit être utilisé avec précaution

- chez les sujets âgés et/ou de faible poids corporel,
- chez les sujets présentant une insuffisance rénale,
- l'utilisation d'**Arixtra®** est contre indiquée chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min pour la forme préventive ou inférieure à 30 ml/ min pour la forme curative.

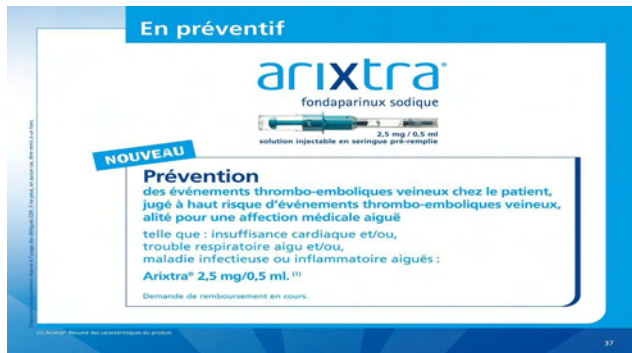
AMM :

- AMM en Mars 2002 : la première AMM est obtenue le 21 Mars 2002 dans l'union européenne dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs tel que la fracture de la hanche, la prothèse de hanche ou la chirurgie majeure du genou.
- AMM en novembre 2004

Pour le traitement curatif dans les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires.

- AMM en 2005 : rectificatif d'AMM du 7 juillet 2005(extensions d'indication)

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.



L'utilisation du Fondaparinux dans le traitement de l'infarctus du myocarde et de l'angor instable (Agine instable) a été évaluée. Il est au moins aussi efficace que l'**Enoxaparine**, une héparine de bas poids moléculaire dans ces cas.

Après la synthèse de ce premier pentasaccharide Fondaparinux (**Arixtra®**), de nouveaux pentasaccharides sont en développement avec :

- des propriétés pharmacologiques complémentaires au pentasaccharide original,
- un perfectionnement de l'interaction avec l'anti thrombine, en désignant des molécules plus puissantes avec une affinité plus élevée pour l'anti thrombine, ou des molécules qui induisent une activation plus rapide et plus efficace de l'anti thrombine, vis-à-vis du FXa,
- la synthèse de molécules mixtes composées d'une séquence de pentasaccharide et d'une séquence capable d'inhiber la thrombine et le facteur Xa, ces deux séquences étaient reliées par un groupement chimique.

L'Idraparinux est une nouvelle molécule analogue au Fondaparinux sodique

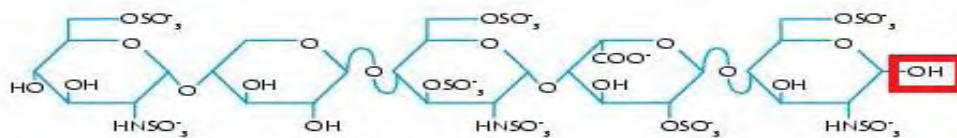
c) Pentasaccharide IDRAPARINUX

L'Idraparinux est une molécule analogue du Fondaparinux sodique. C'est un dérivé hyperméthylé avec une demi-vie beaucoup plus longue chez l'homme, qui est d'environ 80 heures (voisine de celle de l'anti thrombine). Cette longue demi-vie permet une seule administration sous-cutanée hebdomadaire. L'étude de recherche de dose (étude PERSIST) a confirmé l'absence de profil dose/réponse, que les fortes doses sont logiquement associées à

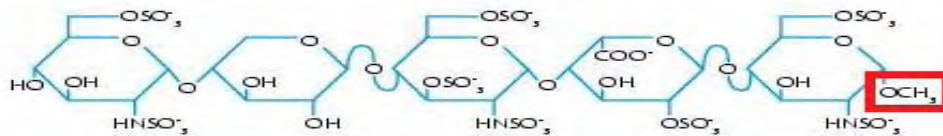
une incidence accrue d'hémorragie et que la posologie la plus faible (2,5 mg) était aussi efficace que la warfarine avec une plus grande sécurité. Ces résultats encourageants ont conduit à la poursuite du développement avec *le Programme Van Gogh* (maladie thromboembolique veineuse, thrombose artérielle). Le sulfate de protamine étant incapable de neutraliser ces pentasaccharides, la fixation d'un radical biotinylé sur la molécule d'Idraparinux autoriserait son élimination rapide par la perfusion intraveineuse d'avidine (antidote) en cas de surdosage.

Détenteur de l'AMM de l'Idraparinux est Sanofi-Aventis.

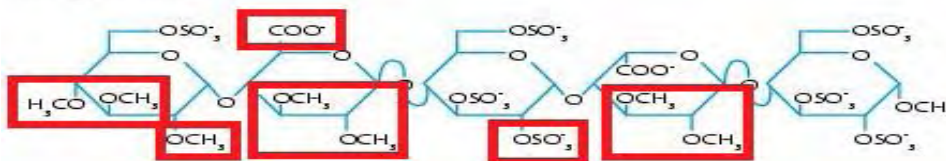
Pentasaccharide



Fondaparinux



Idraparinux



Structure des pentasaccharides

Ismail Elalamy. Cible et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Actualités thérapeutiques. mt mars-avril 2007
vol.13 n° 2

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de l'Idraparinux est le même que celui du pentasaccharide Fondaparinux. Il agit par inhibition indirecte du facteur Xa via l'antithrombine.

Données pharmacocinétiques :

- ✚ inhibiteur direct du facteur Xa,
- ✚ dérivé hyperméthylé du Fondaparinux,
- ✚ l'Idraparinux est administré en sous-cutané,
- ✚ la dose thérapeutique est de 2,5 mg,
- ✚ la biodisponibilité de l'Idraparinux est de 100%,
- ✚ Fortes liaisons covalentes,
- ✚ la demi-vie est comprise entre 80-130 heures. Cette longue demi-vie conduira à une accumulation du produit avec la durée d'exposition,
- ✚ Absence de métabolisme hépatique,
- ✚ Le produit à une élimination rénale.

Idraparinux : Etudes.

- **VAN GOGH (Buller. N Engl J Med 2007) : dans les Thromboses veineuses profondes (TVP) et Embolies pulmonaires (EP)**
 - ✚ comparaison entre l'Idraparinux et HBPM puis AVK,
 - ✚ même efficacité, récurrence dans les TVP après 3 à 6 mois,
 - ✚ même risque hémorragique à 3 et 6 mois,
 - ✚ moins efficace dans l'embolie pulmonaire (EP).
- **VAN GOGH : prophylaxie après épisode thrombo-embolique**
 - ✚ Idraparinux versus placebo,
 - ✚ Efficacité dans la prévention des récurrences.

➤ **AMADEUS**

- ✚ essai randomisé de non-infériorité, sur 4576 patients,
- ✚ comparaison Idraparinux versus AVK dans la fibrillation atriale à risque embolique,
- ✚ arrêt prématuré après un suivi moyen de 10,7 mois devant un excès de risque hémorragique.

Caractéristiques des Pentasaccharides par rapports aux Héparines :

- les Pentasaccharides ont une spécificité de cible. Donc il n'existe pas de détournement de sa cible par l'Anti thrombine,
- ils ont un faible poids moléculaire (environ 1700 daltons),
- ils n'ont pas d'activité sur le facteur 4 plaquettaire, ainsi que sur les plaquettes. Ils n'ont pas de réactions croisées immune avec les anticorps générés en cas de Thrombopénie induite par l'héparine (TIH), donc pas de risque de Thrombopénie induite par l'héparine,
- ils ont une utilisation simple ne nécessitant pas de surveillance biologique,
- leurs origines synthétiques limitent les risques biologiques, avec absence de problème de disponibilité et de variabilité inter lots,
- l'inhibition de la génération de thrombine ne dépasse pas 60 à 70%, donc les propriétés antithrombotiques et les risques hémorragiques sont limités.

Tableau III: Comparaison des propriétés de l'Héparine Non fractionnée, l'Héparine de bas poids moléculaire et du Fondaparinux.

	HNF	HBPM	FONDAPARINUX
Source	Animal	Animale	Synthèse
Structure	Hétérogène	Hétérogène	Homogène
Cible	Multiple Ila=Xa	Multiple Xa □ □ Ila	Unique Xa
Voie d'administration	IV ou SC	SC	SC
Fréquence	2 à 3 fois par jour	1 à 2 fois par jour	1 fois par jour
Réactivité avec les anticorps TIH	100%	80%	Non
Démi-vie (h)	1,5	4	17

Bauer KA. New anticoagulants: anti-IIa vs Anti-Xa-is one better? *J Thromb Thrombolysis* 2006 ; vol 21 : 67-72.

Tableau IV : Comparaison des propriétés des héparines de bas poids moléculaires, du Fondaparinux et de l'Idraparinux.

	HBPM	FONDAPARINUX	IDRAPARINUX
Biodisponibilité	80-90 %	100%	100%
Demi-vie (h)	4	17	80
Cible	FIIa et FXa	FXa	FXa
Elimination rénale	OUI	OUI	OUI
Liaison protéique	FAIBLE	NON	NON
Neutralisation par F4P	PEU	NON	NON
Risque de TIH	OUI	NUL	NUL
Neutralisation par Sulfate de protamine	Partielle	Nulle	Nulle

Weitz JJ, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; vol 3: 1843-53.

Légende:

HNF= héparine non fractionnée

HBPM= héparine de bas poids moléculaire

TIH= thrombopénie induite par l'héparine

IV= intra veineuse

SC= sous cutanée

Les oligosaccharides anti-Xa et anti IIa synthétiques, antithrombique dépendants

Un hexadecasaccharide synthétique (**SanOrg 123781A**) semble avoir la taille optimale pour potentialiser l'inhibition des FXa et FIIa via l'AT. Cela serait lié à la réduction de ses interactions non spécifiques avec les autres protéines et à une moindre hétérogénéité de structure comparativement aux héparines. [17]

2- Les inhibiteurs Xa direct.

Les inhibiteurs Xa direct sont représentés par :

DX-9065a

L'Otamixaban (inj)

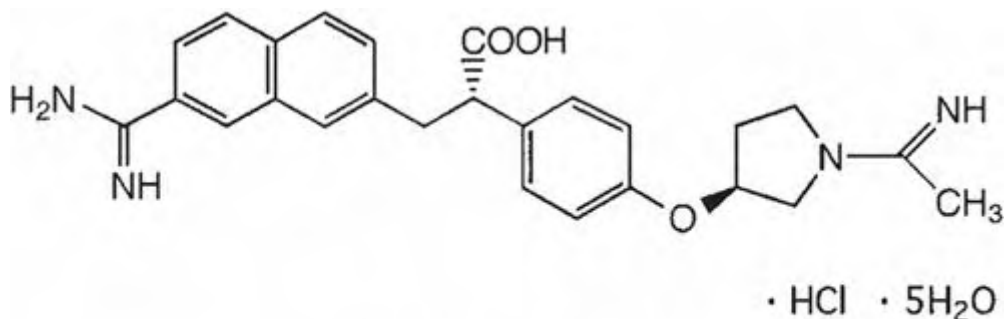
RIVAROXABAN (Xarelto®) (VO)

L'Apixaban (Eliquis®) (VO)

Razaxaban

Le DU – 176b (Edoxaban®) (VO)

Ces molécules ont des structures totalement différentes de l'héparine. Elles inhibent aussi bien le facteur Xa libre que le facteur Xa lié aux plaquettes. Il existe une dizaine de molécules en cours de développement plus ou moins avancé, le **fondaparinux** et le **rivaroxaban** ayant obtenu l'enregistrement. Elles sont toutes obtenues par synthèse chimique. La première, développée dès 1995, est le **DX-9065a** des laboratoires **Daiichi** dont le développement semble avoir été interrompu depuis que le **DU-176b** lui a été préféré. [22]

a) **LE DX-9065a****DX-9065a**

Le **DX9065a** est un inhibiteur non peptidique synthétique (dérivé arginine) de très petit poids moléculaire administré par voie parentérale (571 daltons) qui se lie réversiblement au site actif du FXa. A la différence du fondaparinux, il inhibe à la fois le FXa libre ou lié au caillot et le FXa situé dans le complexe de la prothrombinase. Après un bolus (injection rapide et brève d'une substance dans un vaisseau) intraveineux, sa demi-vie est de 45 minutes et il est éliminé par voie rénale. Le **Dx9065a** inhibe la génération de thrombine. Dans une étude randomisée pilote, **XANADU-PCI**, incluant 175 patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire, le **DX9065a** s'est révélé supérieur à l'héparine.

Cela devrait être confirmé par les études de phase III en cours.

Le DX9065a est en cours de développement par Daiichi comme anticoagulant pour le traitement potentiel des indications cardiovasculaires, y compris la thrombose et l'angine de poitrine.

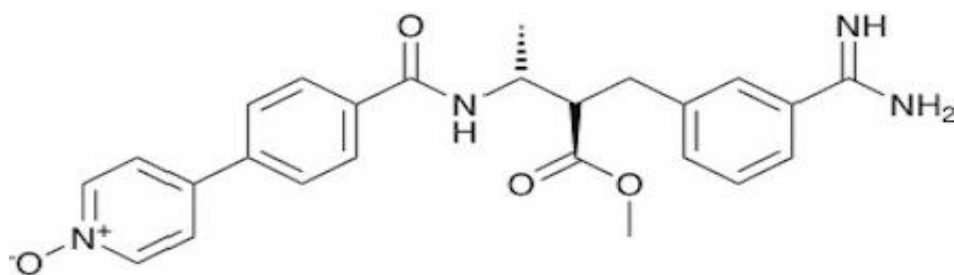
En Mars 1996 le **Dx-9065a** entre dans la phase I des essais au Japon et en Europe, et en Novembre 1998, il était dans les essais de II au Japon. En Février 2003, les essais de phase II pour la prévention de l'infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'angine de poitrine instable étaient en cours au Japon, en Europe et aux Etats-Unis.

b) Le Razaxaban :

Anti Xa direct, le Razaxaban est un inhibiteur spécifique appartenant à la famille des aminobenzisoxazolés. Administré *per os* avec deux prises quotidiennes, il a été étudié dans le cadre d'une étude randomisée de phase II en prophylaxie antithrombotique dans l'arthroplastie du genou, comparant plusieurs doses de **Razaxaban** à l'**Enoxaparine** sur une période de 10 jours post-opératoires. Le critère composite de jugement qui était la survenue de thrombose veineuse symptomatique et objectivée à la phlébographie a été retrouvé chez 8,6 % des sujets recevant le Razaxaban et 15,9 % des patients sous Enoxaparine. Des hémorragies majeures, dépendantes de la dose, ont été décrites chez 0,7 % du groupe Razaxaban et aucun patient du groupe d'Enoxaparine. Prometteur, le développement se poursuit avec un variant du Razaxaban, le BMS-562247, aux propriétés pharmacologiques supérieures. [17]

Le Razaxaban a été retiré du marché en 2003. L'arrêt du développement c'est fait en phase II. Il a connu une efficacité très supérieure en prévention orthopédique, mais des complications hémorragiques significatives. [23]

c) L'Otamixaban :



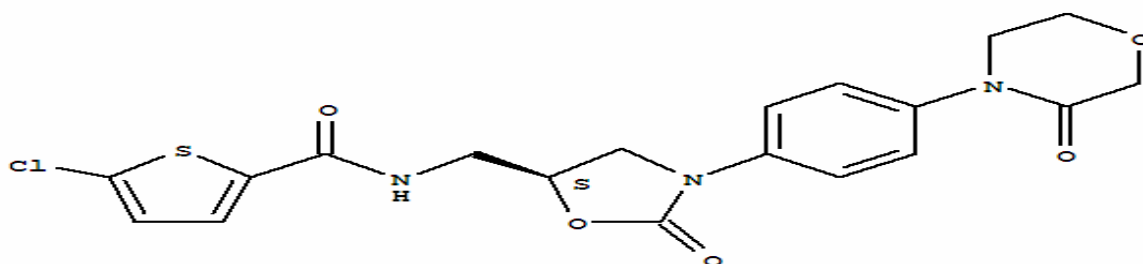
L'**otamixaban** est une molécule de courte durée de vie, active par voie parentérale en cours de développement par les laboratoires Sanofi-Aventis en cardiologie interventionnelle. Elle pourrait être en compétition avec la **Bivalirudine** ou **Angiox**. Les agents plus récents sont actifs par voie orale, et les trois dont le développement est le plus avancé sont le composé **Bay 59-7939**, un dérivé de l'oxazolidone, appelé **Rivaroxaban** des laboratoires Bayer ou

Xarelto®, l'**Apixaban** des laboratoires BMS, et le **DU-176b** (Edoxaban) de Daiichi. Leur Poids Moléculaire est de l'ordre de 500 daltons. Ils ont une activité importante et spécifique vis-à-vis du site actif du FXa et prolongent davantage le temps de Quick que le temps de céphaline avec activateur. [22]

d) **Rivaroxaban (Xarelto®)**



Structure chimique



Mécanisme d'action :

Le **Rivaroxaban** est un dérivé Oxazolidone issu de la recherche Bayer. C'est un inhibiteur spécifique du facteur Xa direct actif par voie orale. Il a un poids moléculaire de 456 Daltons. Il inhibe le facteur Xa et en interromp de ce fait les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de la coagulation sanguine, inhibe aussi la formation de thrombine et le développement du thrombus. Il n'inhibe pas la thrombine (FIIa) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré.

Propriétés pharmacocinétiques :

- le Rivaroxaban est administré par voie orale en une seule prise par jour,

- son pic est atteint après 04 heures,
- il a une biodisponibilité de 80% à 100%,
- une demi-vie de 7 à 11 heures,
- le Rivaroxaban possède une liaison aux protéines plasmatiques de 90 à 95%,
- il possède une double voie d'élimination, les 2/3 du produits sont éliminés par le rein (1/3 sous forme inchangée, 1/3 sous forme métabolisée) et les 1/3 restant sont éliminés par le foie,
- il n'existe pas d'interaction du Rivaroxaban avec l'alimentation,
- il interagit avec les antifongiques azolés, les inhibiteurs protéases du VIH, les inhibiteurs de CYP3A4 et les inducteurs enzymatiques,
- ne nécessite pas de surveillance biologique.

Effets pharmacodynamiques :

- 🚦 le temps de Quick est influencé de façon dose-dépendante par le Rivaroxaban et est étroitement lié à la concentration plasmatique en Rivaroxaban,
- 🚦 les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) sont également allongées de manière dose-dépendante. Ces valeurs ne peuvent donc pas être utilisées pour évaluer les effets pharmacodynamiques du Rivaroxaban,
- 🚦 il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par le Rivaroxaban.

Indications

Le Rivaroxaban est indiqué dans :

- 🚦 la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale et programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou),
- 🚦 le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP),

- ✚ la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'Embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte,
- ✚ la prévention des accidents cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes, atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Contre-indications :

Les contre-indications du Rivaroxaban sont les suivantes :

- ✚ l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- ✚ un saignement évolutif cliniquement significatif,
- ✚ une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif,
- ✚ un taux d'ALAT $\geq$ 3 fois la normale fait suite à une contre indication du produit,
- ✚ Contre-indiqué si la Clairance de la créatinine est $\leq$ 15 ml/min en préventif,
- ✚ Contre-indiqué si la Clairance de la créatinine est $\leq$ 30 ml/min en curatif,
- ✚ Grossesse et allaitement.

Précautions d'emploi et mode d'administration :

- ✚ La dose recommandée est de 10 mg de Rivaroxaban en une prise quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.
- ✚ En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit immédiatement prendre le comprimé oublié en cas de constat et poursuivre son traitement quotidien normalement jusqu'au lendemain
- ✚ Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- ✚ Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée

- ✚ Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.
- ✚ Aucun ajustement de la posologie en fonction du poids, du sexe et chez les personnes âgées.

Interactions médicamenteuses :

- ✚ l'association de Rivaroxaban avec : les antifongiques azolés (kétoconazole, l'itraconazole) les inhibiteurs de la protéase du VIH est à éviter, car peuvent entraîner un risque majoré de saignement par augmentation de son efficacité,
- ✚ il existe un risque hémorragique accru en cas d'administration concomitante de Rivaroxaban avec d'autres anticoagulants, les AINS, les antiagrégants plaquettaires,
- ✚ Rifampicine, Phénytoïne, Carbamazépine ou Phénobarbital : doivent être associés avec prudence avec le Rivaroxaban, car peuvent entraîner une baisse de son efficacité.

AMM :

Date de la première autorisation : 30 Septembre 2008

Titulaire de cette autorisation de mise sur le marché Bayer Pharma AG Allemagne.

AMM: 3883810	XARELTO 10 mg cp pellic: Plaq/5
AMM: 3883827	XARELTO 10 mg cp pellic: Plaq/10
AMM: 3883833	XARELTO 10 mg cp pellic: Plaq/30
AMM: 5736289	XARELTO 10 mg cp pellic: Plaq/100

Présentations du médicament:

XARELTO 10 mg : comprimé (rouge clair) ; boîte de 5

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

XARELTO 10 mg : comprimé (rouge clair) ; boîte de 10

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

XARELTO 10 mg : comprimé (rouge clair) ; boîte de 30

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

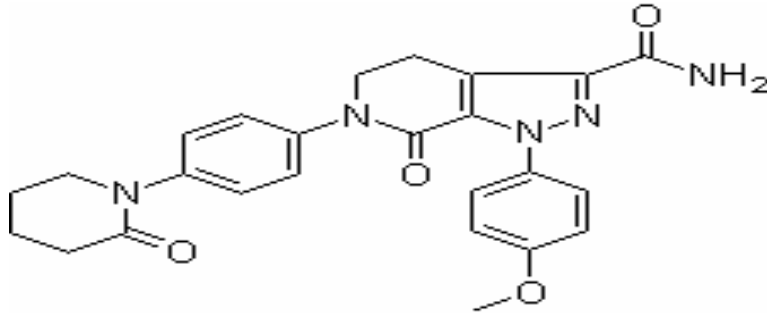
Le rivaroxaban est enregistré dans deux indications :

- ✓ la prophylaxie des accidents thromboemboliques (ATE) postopératoires chez l'adulte après prothèse totale de la hanche (PTH) ou prothèse totale du genou (PTG).
- ✓ Traitement des thromboses veineuses profondes

L'étude du Rivaroxaban en cours dans la fibrillation auriculaire impliquant 15 000 patients a obtenu des résultats intéressants en phase II avec le composé Bayer. Ces résultats sont intéressants mais difficiles à interpréter.

En effet, l'efficacité est la même pour les posologies de 2,5 ; 5 et 10 mg, 2 fois/jour et n'augmente pas avec des posologies plus élevées. Tandis qu'une relation dose/saignement est suggérée. Ces résultats ont rendu difficile le choix de la posologie jugée la plus appropriée pour les études en phase III et la décision d'une administration quotidienne unique.

Les études phase III RECORD I-II-III et l'addition de leurs résultats démontrent la supériorité du Rivaroxaban comparé à l'**Enoxaparine** dans la thromboprophylaxie après prothèse totale de hanche ou de genou. De nombreuses études cliniques sont en cours pour élargir les indications de ce nouvel anticoagulant. [22]

e) **APIXABAN (Eliquis®)****Structure chimique****Mécanisme d'action**

L'Apixaban est un inhibiteur spécifique du facteur Xa direct actif par voie orale. Apixaban ne nécessite pas d'antithrombine III pour exercer son activité antithrombotique. Il inhibe le facteur Xa libre et lié au caillot, et l'activité de la prothrombinase. Il n'a pas d'effet direct sur l'agrégation plaquettaire, mais inhibe indirectement l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine. En inhibant le facteur Xa, Apixaban prévient la formation de thrombine et le développement du thrombus.

Propriétés pharmacocinétiques :

- ✚ l'administration de l'Apixaban se fait par voie orale,
- ✚ il a une bonne biodisponibilité, qui est d'environ 50%,
- ✚ le pic plasmatique est atteint après 2 heures,
- ✚ la liaison aux protéines plasmatiques se fait à 87%,
- ✚ sa demi-vie est de 8 à 11 heures lorsqu'il est administré en deux prises et de 12 à 15 heures en cas de prise journalière unique,
- ✚ l'alimentation est sans effet sur son absorption,
- ✚ l'élimination de l'Apixaban est à 30% rénale et 70% fécale. L'excrétion biliaire est une forme d'élimination mineure,

- ✚ les métabolites identifiés montrent que le métabolisme comprend une forme O-déméthylée, une hydroxylation et une sulfatation de la forme hydroxylée O-déméthyl apixaban. Celle-ci représente 25 % du médicament administré. [22]

Effets pharmacodynamiques

Du fait de l'inhibition du facteur Xa, Apixaban prolonge les résultats des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TQ), l'INR et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont faibles et sujettes à un degré de variabilité important. Ils ne sont pas recommandés pour évaluer les effets pharmacodynamiques d'Apixaban.

Indication

L'Apixaban est indiqué dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de la hanche ou du genou.

Contre-indications :

- ✚ Chez les patients bénéficiant d'une dialyse ou les patients ayant une clairance de la créatine $\leq$ 15ml/min, l'Apixaban n'est pas recommandé à cause de l'absence d'expériences cliniques chez ces patients,
- ✚ L'Apixaban est contre indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère,
- ✚ l'hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients est une contre-indication à l'utilisation de ce produit,
- ✚ un saignement évolutif cliniquement significatif contre indique à l'utilisation du produit.

Effets indésirables :

- ✚ comme tout anticoagulant, l'utilisation de l'Apixaban peut être associée à une augmentation du risque de saignement, et peut entraîner ainsi une anémie post-hémorragique,
- ✚ réactions d'hypersensibilité.

Précautions d'emploi et posologie

- ✚ aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée,
- ✚ ce médicament est à utiliser avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée,
- ✚ il n'y a pas encore de données disponibles chez l'enfant et l'adolescent, donc il n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans,
- ✚ l'Apixaban est un médicament déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement,
- ✚ En cas de complication le traitement doit être interrompu et l'origine du saignement recherchée,
- ✚ Il est administré par voie orale, en raison de deux prises par jour de 2,5 mg. Pendant ou en dehors des repas. L'alimentation est sans effet sur son absorption,
- ✚ Prendre la première dose 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale,
- ✚ en cas d'oubli d'une dose d'Eliquis, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant,
- ✚ la durée du traitement varie de 10 à 14 jours en cas de chirurgie du genou et de 32 à 38 jours en cas de chirurgie pour prothèse totale de la hanche,
- ✚ aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids, du sexe et du sujet âgé.

Interactions médicamenteuses :

-  **Apixaban** interagit avec l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la ticlopidine et provoque un risque de saignement accru,
-  éviter d'associer **Eliquis** avec : des antifongiques contenant du kétoconazole , de l'itraconazole , du voriconazole ou du posaconazole, avec des antiprotéases (ritonavir) ou des médicaments contenant soit la rifampicine, phénytoïne, carbamazépine , phénobarbital ou millepertuis.

AMM

Titulaire de l'AMM Bristol-Meyers Squibb/Pfizer, Royaume-Unis

Date d'obtention de l'AMM, le 18 Mai 2011 dans la chirurgie orthopédique programmée de la hanche et du genou.

Présentation :

ELIQUIS 2,5 mg : comprimé (jaune) ; boîte de 10

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

ELIQUIS 2,5 mg : comprimé (jaune) ; boîte de 20

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

ELIQUIS 2,5 mg : comprimé (jaune) ; boîte de 60

Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 %

Les études en phases II de l'Apixaban en orthopédie sont terminées. Par contre les études en phase III sont cours pour :

-  la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients hospitalisés en médecine, dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV),

- 🏥 Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire. [22]

Autres molécules anti-FXa actives par voie orale en cours d'étude.

Parmi les nombreuses autres molécules nous pouvons citer :

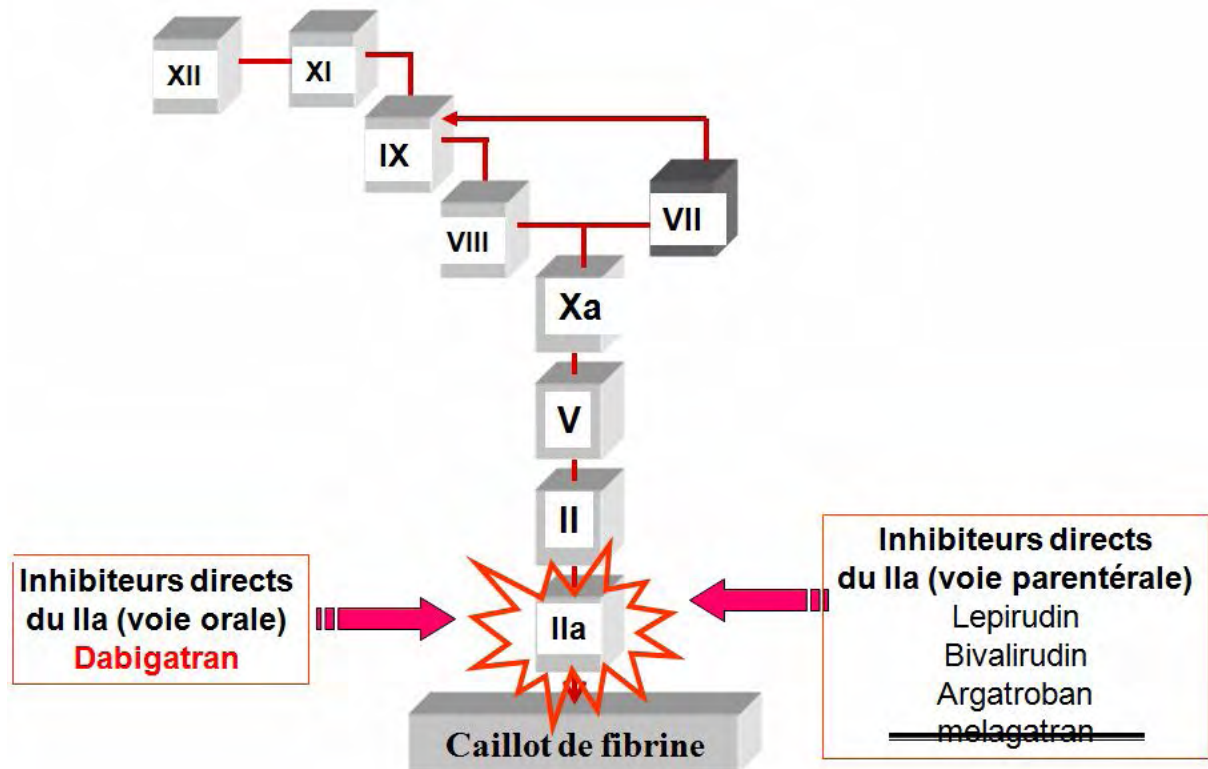
- le **DU-176b ou Edoxaban** (Daiichi-Sankyo) qui, après des études en phase II avec des résultats favorables en chirurgie orthopédique majeure, une étude est en cours dans la fibrillation auriculaire non valvulaire avec 16 500 patients inclus,
- **Le Bétrixaban** du laboratoire Portola de San Francisco pour lequel un antidote spécifique de FXa génétiquement et/ou chimiquement modifié jouant le rôle de leurre vis-à-vis des agents anti-Xa, y compris les HBPM, a été développé.

L'étude EXPERT, récemment publiée dans la prothèse totale de genou en Amérique du Nord chez 215 patients, a donné des résultats encourageants. Les doses étudiées ont été pour le **Bétrixaban** 15 et 40 mg 2 fois par jour et pour l'**Enoxaparine** 30 mg 2 fois par jour.

Etudes récentes.

Des essais cliniques dans le traitement de la thrombose veineuse profonde ont conduit à des résultats encourageants : étude EINSTEIN avec le Rivaroxaban et étude BOTTICELLI avec l'Apixaban ; deux nouveaux antiXa direct. Des essais cliniques ont également été entrepris dans les syndromes coronaires aigus. Aussi l'étude ATLAS a conduit à des résultats encourageants avec le Rivaroxaban. Son association avec l'aspirine a été mieux tolérée que celle avec le Clopidogrel. Un petit nombre d'études se poursuivent dans cette indication.

B- INHIBITEURS DU IIa



Y.Gruel.Nouveaux antithrombotiques oraux.Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau et Faculté de Médecine-Tours.Mai 2011

À côté des inhibiteurs indirects de la thrombine comme les héparines ou le danaparoïde sodique, une place croissante est occupée par la classe des inhibiteurs directs de la thrombine, qui bloquent la génération de fibrine et tous les effets amplificateurs de la thrombine sur les plaquettes ou la cascade de la coagulation (activation du FV, FVIII, FXI et FXIII). Ils sont capables d'inhiber spécifiquement la thrombine libre et liée au caillot en pénétrant au sein des mailles de fibrine à la différence des complexes des inhibiteurs indirects avec l'AT de plus grande taille. La stérilisation du thrombus et le contrôle de sa croissance seraient ainsi mieux assurés. Un nombre important d'inhibiteurs spécifiques de thrombine a été développé ces

dernières années. La majorité de ces molécules sont des anticoagulants naturels issus d'espèces sanguicoles comme la sangsue ou la tique. Après leur isolement et leur caractérisation chimique, des molécules recombinantes ont été synthétisées par biotechnologie **Lépirudine** ou **Refludan (L'Hirudine)**, **Bivalirudine** ou **Angiox, Argatroban** ou **Novastan**. Nous pouvons aussi citer le **Ximélagatran**, **Exanta** et le **Dabigatran**. Tous ces inhibiteurs directs de la thrombine sont puissants, mais exclusivement actifs pour la plupart, après administration intraveineuse ou sous-cutanée.

Mode d'action des inhibiteurs de la thrombine.

Deux aspects de l'inhibition de la thrombine sont à prendre en compte, à savoir :

- ✓ certaines molécules vont se lier à la thrombine et l'inhiber de manière irréversible, c'est le cas de l'hirudine,
- ✓ à l'inverse, certaines molécules vont se lier de manière réversible à la thrombine, inhiber la molécule à laquelle elles sont liées, puis s'en libérer et pouvoir ensuite inhiber d'autres molécules de thrombine ; c'est le cas du Dabigatran.



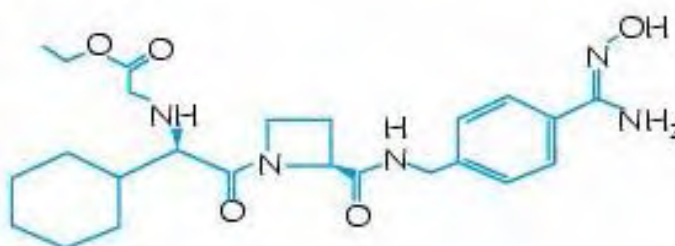
Ismail Elalamy. Cibles et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Actualités thérapeutiques.mt, vol 13, n°2, mars-avril 2007

Figure 15 : Mécanisme d'action des inhibiteurs directs de la thrombine :

1- XIMELAGATRAN /MELAGATRAN.

C'est le premier inhibiteur oral direct de la thrombine actif par voie orale. La conception du melagatran s'est basée sur la connaissance de la structure du site actif de la thrombine commercialisé en 2004 en orthopédie et retiré du marché pour toxicité hépatique et augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Ximelagatran



2- HIRUDINE.

C'est le premier inhibiteur direct de la thrombine «moderne ».

L'Hirudine ou Lépirudine (Refludan®), de poids moléculaire 6980 daltons a été admis en 1997 pour le traitement des thromboses secondaires à une TIH II. Il s'agit d'une hirudine recombinante obtenue sur levures. Il a un pouvoir inhibiteur de la thrombine dix fois inférieur à celui de l'Hirudine naturelle, mais qui reste très élevé.

L'hirudine naturelle est produite en traces par la sangsue (*Hirudo medicinalis*) comme une famille d'isopolypeptides largement homologues. Elle n'est plus commercialisée depuis longtemps. [24]

Actuellement, trois hirudines recombinantes sont disponibles en France. Il s'agit de :

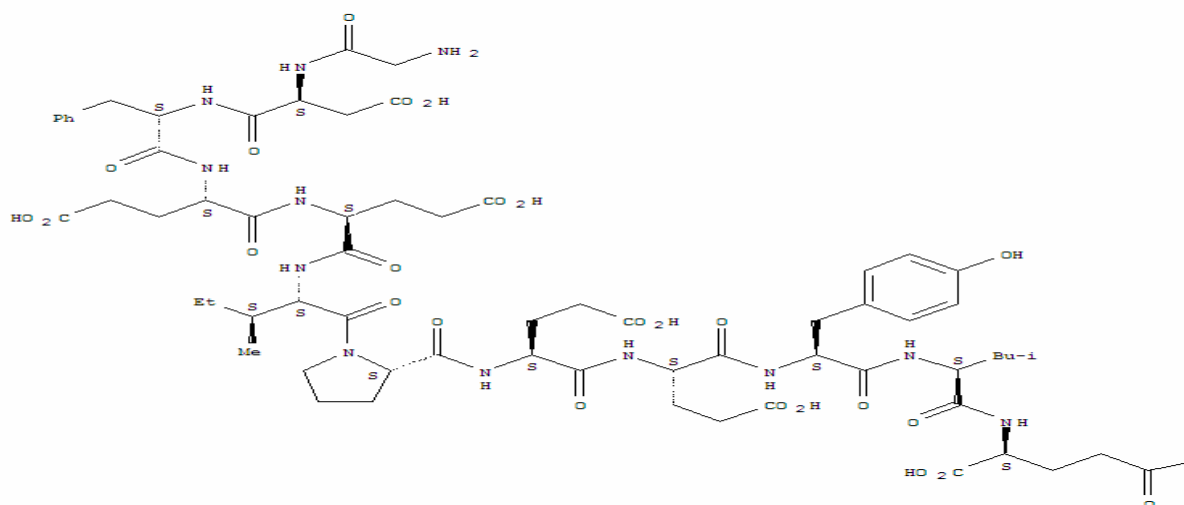
- **Revasc® (desirudine)** est indiqué pour la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique,
- **Refludan® (lepirudine)** est indiqué comme alternative à l'héparine chez des patients présentant une TIH avec thrombose. Retiré de la vente depuis Mars 2012. Retrait non

lié à des problèmes de sécurité. Le traitement par le Refludan peut être substitué par le Danapoïde ou l'Argatroban,

- **L'Angiomax® (bivalirudine ou hirulog)** est proposé dans l'angioplastie coronaire.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : The Medicines Company UK Ltd
115L Milton Park Abingdon Oxfordshire OX14 4SA Royaume-Uni. Date de la première autorisation 20 Septembre 2004.

Structure chimique de l'hirudine :



L'hirudine est un peptide naturel de petite taille 65 acides aminés. Il est extrait des glandes salivaires de Sangsue médicinale. La Lépirudine (Leu1, Thr2 -63-désulfohirudine) est une hirudine recombinante de poids moléculaire 6980 Daltons. La tyrosine 63 n'étant pas sulfatée, la Lépirudine à un pouvoir inhibiteur de la thrombine dix fois inférieur à celui de l'hirudine naturelle.

❖ REVASC.

Mécanisme d'action.

Inhibiteur direct de la thrombine, l'Hirudine se lie de manière spécifique irréversible à la thrombine qu'elle soit libre ou liée au thrombus. Elle n'agit pas sur d'autres enzymes de l'hémostase (facteurs IXa et Xa, kallikréine, plasmine, tPA ou protéine C activée) lorsque les concentrations sériques restent dans les limites thérapeutiques.

Une augmentation moyenne du TCA au pic d'un facteur de 1,4 par rapport à sa valeur de base est observée après une injection sous cutanée de 15 mg de Désirudine deux fois par jour.

Absence d'action sur les protéases sérines comme les enzymes pancréatiques trypsine et chymotrypsine, ni sur l'activation du complément par la voie classique ou alternative.

Propriétés pharmacocinétiques :

- ✚ l'administration se fait en sous-cutané,
- ✚ l'absorption est complète,
- ✚ la Désirudine diffuse dans les espaces extracellulaires avec un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,25l/kg indépendamment de la dose,
- ✚ la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 2h à 3 h environ et ne dépend pas de la dose,
- ✚ la demi-vie plasmatique est de 80 minutes,
- ✚ l'élimination se fait à 90% par voie rénale,

Effets pharmacodynamiques :

Les propriétés anticoagulantes de la Désirudine sont mises en évidence par sa capacité à prolonger le temps de coagulation du plasma, qu'elles soient induites directement (temps de

thrombine), par la voie intrinsèque (TCA) ou extrinsèque (TQ). La Désirudine n'a pas d'action profibrinolytique.

Indications

Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée : prothèse de hanche ou de genou.

Contre-indications :

Les contre-indications de la Désirudine sont :

- ✚ l'hypersensibilité,
- ✚ En présence d'une hémorragie et / ou de troubles irréversibles de la coagulation,
- ✚ l'insuffisance hépatique sévère,
- ✚ Grossesse et allaitement,
- ✚ l'hypertension sévère non contrôlée,
- ✚ l'endocardite bactérienne subaiguë,
- ✚ l'insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables :

- ✚ Nous ne remarquons pas d'augmentation significative du risque de saignement avec la Désirudine en comparaison à l'Enoxaparine ou à une héparine non fractionnée,
- ✚ Aucune thrombopénie induite par l'héparine n'a été observée,
- ✚ Réactions anaphylactiques.

Prescriptions et surveillance :

Prescription : en sous cutané 15 mg 5 à 15 minutes avant l'intervention, puis deux injections de 15 mg par jour en postopératoire.

Médicament de la liste 1, soumis à la prescription hospitalière.

Date de l'AMM : 9 juillet 1997.

Surveillance : Surveillance clinique mais pas de surveillance biologique.

La désirudine (REVASC) a montré son efficacité par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX), dans la prévention de la survenue d'une thrombose veineuse profonde proximale, chez les patients bénéficiant de la pose programmée d'une prothèse totale de hanche ; ce bénéfice ne s'est pas accompagné d'un grand risque hémorragique. La fréquence de survenue des événements cliniques (thromboses veineuses symptomatiques, embolies pulmonaires, décès) a été faible et n'a pas été différente entre les groupes désirudine et énoxaparine lors d'un traitement d'une durée maximale de 12 jours. La désirudine n'a pas été évaluée au-delà de cette période ; or, pour ces patients, une thromboprophylaxie prolongée est justifiée le plus souvent. La Désirudine n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure du genou. La désirudine (REVASC) peut exposer les patients à un risque de réaction allergique grave. [25]

Le concept de l'inhibition directe de la thrombine comme traitement antithrombotique a été poursuivi et en 2008 un inhibiteur oral avait déjà été admis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour la prophylaxie des thromboembolies après opérations prothétiques, le dabigatran etexilate (Pradaxa®). [24]

3- DABIGATRAN : PRADAXA®

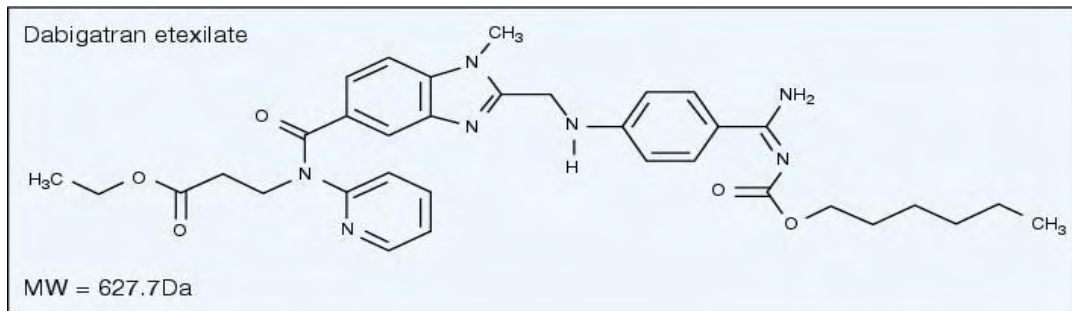
L'étéxilate de Dabigatran ou Pradaxa a été étudié initialement dans la thromboprophylaxie après prothèse de hanche et de genou, puis plus tard dans le traitement des accidents thromboemboliques veineux. Actuellement, une grande étude est en cours dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. **C'est le seul Anti IIa oral actuel.**

Pradaxa est enregistré depuis quelques mois en Europe et au Canada dans la prévention des accidents thromboemboliques postopératoires après prothèse totale de hanche ou de genou. En effet, après les études de recherche de dose et les essais cliniques de phase II, trois études portant sur des milliers de patients ont comparé le dabigatran à l'Enoxaparine avec des résultats favorables et convaincants.

L'association des résultats de ces trois études dans une méta-analyse, qui portait sur un total de plus de 8 000 opérés de la hanche ou du genou, a démontré une efficacité et une tolérance équivalente du dabigatran comparativement au traitement de référence avec l'énoxaparine. Toutefois, dans l'essai RE-MOBILIZE, le dabigatran a été significativement inférieur à l'énoxaparine bien que les résultats cliniques d'efficacité soient très voisins et la tolérance des deux traitements comparable.

Aucune toxicité hépatique n'a été mise en évidence, mais il est recommandé de ne plus utiliser le dabigatran en cas d'insuffisance hépatique confirmée par une élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine. [26]

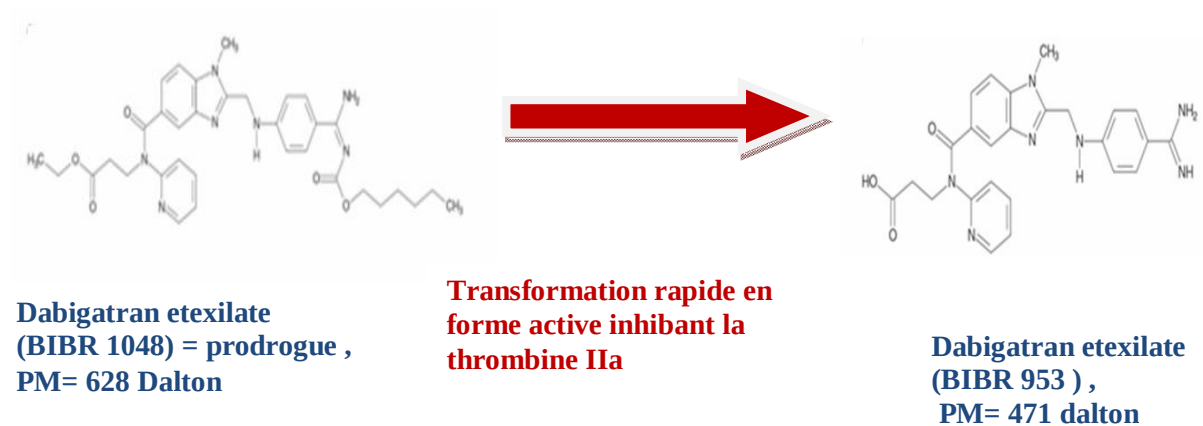
Structure chimique :



M. M. Samama, F. Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: rôle du biologiste. Ann Biol Clin 2009 ; 67(5) :525-34

Figure 16 : Formule du Dabigatran Etexilate

Mécanisme d'action.



Dabigatran inhibe de façon sélective et puissante la thrombine libre ou liée au thrombus. Il inhibe aussi l'activation et l'agrégation plaquettaire. Pas d'interaction connue avec les plaquettes et le FP4.

Sous la forme de Dabigatran étexilate, prodrogue, il est actif par voie orale après hydrolyse dans l'organisme en Dabigatran.

Pharmacocinétiques :

Les propriétés pharmacocinétiques du Dabigatran sont les suivantes :

- ✚ actif par voie orale,
- ✚ la biodisponibilité est inférieure à 7%,
- ✚ la demi-vie est de 12 à 14 heures, elle est plus longue (14 à 17 h) chez les sujets âgés,
- ✚ la fixation aux protéines plasmatiques est de 35%,
- ✚ le pic plasmatique se situe autour de 2 heures après l'absorption,
- ✚ le cytochrome P 450 n'intervient pas dans son métabolisme,
- ✚ l'élimination est rénale à 80% sous forme inchangée et elle est biliaire à 20%,
- ✚ son métabolisme n'est pas influencé par l'alimentation,
- ✚ nous notons une absence d'antidote.

Effets pharmacodynamiques :

La surveillance du traitement par le Dabigatran ne nécessite pas de numération plaquettaire ni de surveillance de l'hémostase. Cette molécule provoque un allongement du temps de Quick, un allongement de la TCA et un allongement du temps de thrombine.

Il existe une relation dose efficacité avec le Dabigatran.

Indications :

Le Dabigatran est indiqué dans les situations suivantes :

- ✚ prévention primaire des troubles thrombo-emboliques veineux chez l'adulte après chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou,
- ✚ prévention des AVC en cas de FA (fibrillation auriculaire) non valvulaire,
- ✚ traitement des ETEV aigus et chroniques,

Contre-indications :

Les contre indications du Dabigatran sont notées ci-dessous :

- ✚ l'hypersensibilité,
- ✚ l'insuffisance rénale majeure,
- ✚ Contre indiqué si la Clairance de la créatinine est $\leq$ 30 ml /min,
- ✚ Contre indiqué en cas d'insuffisance hépatique confirmée par une élévation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine,
- ✚ Contre indiqué en association avec la Ciclosporine, le Tacrolimus, l'Itraconazole, le Kétoconazole et les inhibiteurs P-gp : parce qu'ils provoqueront une augmentation de la concentration plasmatique du Dabigatran.

Interactions médicamenteuses :

- ✚ l'Amiodarone, la Quinidine, le Vérapamil, le Kétoconazole, la Clarythromicine, les Inhibiteurs P-gp : augmentent la concentration plasmatique du Dabigatran ainsi que son efficacité,
- ✚ la Ciclosporine, le Tacrolimus, l'Itraconazole, le Kétoconazole : provoquent une diminution de la concentration plasmatique du Dabigatran,
- ✚ l'administration concomitante d'antiplaquettaires, d'anticoagulants ou d'AINS n'est pas recommandée, car risque accru d'hémorragie.

Précaution d'emploi et posologie :

Le Dabigatran se prend en une prise quotidienne. Le traitement débute une à quatre heures après la fin de l'intervention chirurgicale à demi-dose (110mg= 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.

La posologie est réduite à 150 mg/jour chez les sujets de plus de 75 ans.

Il n'y a pas d'ajustement posologique selon le sexe ou le poids.

Pas de surveillance biologique.

Nous avons une absence de données chez la femme enceinte et chez la femme allaitante.

AMM :

Dabigatran Pradaxa à obtenu son AMM en Europe et en France en 2008 dans la prévention des troubles thrombo-emboliques chez l'adulte après une chirurgie pour prothèse totale de hanche et du genou

Il a une AMM depuis 2012 dans la prévention des AVC en cas de FA non valvulaire.

The antithrombotic pipeline is heavy of novel agents

Antithrombotic agents belong to one of three groups: there are three pipelines

Anticoagulants

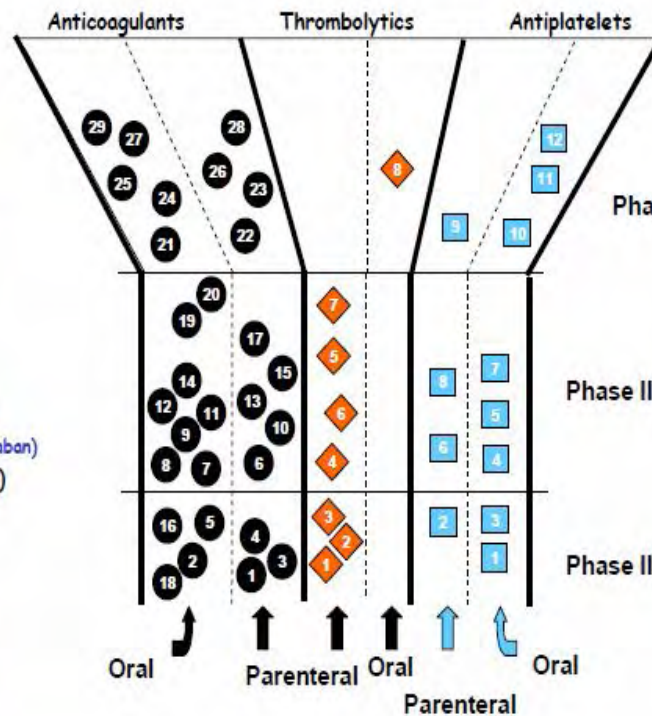
- 1 Idraparinux
- 2 Dabigatran
- 3 ART-123
- 4 Tifacogin
- 6 SR-123781
- 7 AZD-0837
- 8 MCC-977
- 9 SSR-182289
- 10 TGN-255
- 11 Odiparcil
- 12 TTP-889
- 13 rNAPc2
- 14 YM-150
- 15 DX-9065a
- 16 **Rivaroxaban**
- 17 XRP-0673 (otamixaban)
- 18 Apixaban (BMS)
- 19 LY-517717
- 20 DU-176b
- 21 TGN-167
- 22 AVE-5026
- 23 SCH-530348
- 24 KFA-1982
- 25 EMD-503962
- 26 SSR-126517
- 27 Oral heparins
- 28 ARC-183

Antiplatelets

- 1 Prasugrel (CS-747)
- 2 Ecraprost
- 3 S-18886
- 4 NCX-4016
- 5 AZD-6140
- 6 Cangrelor
- 7 NM-702
- 8 Liprostin
- 9 INS-50589
- 10 CLB-1309
- 11 Xenilofiban
- 12 SL-650472

Thrombolytics

- 1 Amediplase
- 2 Alfimeprase
- 3 Desmotepase
- 4 AZD-9684
- 5 V-10153
- 6 Microplasmin
- 7 HTU-PA (Hybrid-B PA)
- 8 PAI-749



Diapo de Bengt Eriksson

CHAPITRE IV :

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS :
PROGRES ATTENDUS, QUELS AVANTAGES
PAR RAPPORT AUX ANTICOAGULANTS
CONVENTIONNELS

LES CARACTERISTIQUES DE L'ANTITHROMBOTIQUE IDEAL :

L'antithrombotique idéal doit :

- être administré par voie orale,
- avoir une action rapide : apparition et disparition rapide des effets,
- avoir une fenêtre thérapeutique large,
- le rapport entre le bénéfice et le risque doit être élevé. Autrement dit, il doit avoir une grande efficacité et un risque hémorragique faible,
- avoir une absence d'interférence avec l'alimentation et les autres médicaments,
- ne doit pas nécessiter de surveillance biologique,
- avoir un antidote spécifique disponible,
- un coût acceptable. [22]

Les AVK qui sont administrées par voie orale, présentent un risque hémorragique très élevé. Elles constituent l'une des premières causes d'hospitalisation pour accident iatrogène. Leur prise se complique en hémorragie du système nerveux central, mais c'est une situation qui se produit très rarement. Dans le traitement de la fibrillation auriculaire, le risque d'avoir un AVC est réduit de 68% par les AVK.

Les AVK demandent un temps de latence d'environ 24h même après une administration par voie intra veineuse. L'effet anticoagulant des AVK atteint son maximum vers le deuxième jour à cause de l'inhibition de la synthèse de l'héparine et des facteurs de PPSB. Les nombreuses causes de déséquilibre des AVK (pathologie aigüe, interactions médicamenteuses ou alimentaires) et l'index thérapeutique étroit nécessite un contrôle régulier de l'INR. L'utilisation des AVK nécessite donc une surveillance biologique : temps de Quick et INR.

L'héparine est administrée par voie intraveineuse ou en sous cutanée. Elle est divisée en héparine non fractionnée et héparine de bas poids moléculaire.

Les HNF nécessitent une surveillance biologique quotidienne pour la conduite du traitement (adaptation des posologies). Les traitements par l'héparine non fractionnée sont essentiellement surveillés à l'aide du TCA qui s'allonge proportionnellement à la dose injectée. Le temps de Quick et le temps prothrombine ne sont pas utiles, le temps de thrombine étant trop sensible.

Les HBPM ne nécessitent pas de surveillance biologique sauf cas particuliers : sujets âgés, insuffisants rénaux, patients à risque de saignement particuliers, poids extrême, grossesse. Le TCA est allongé par le traitement aux HBPM sauf en cas de surdosage, et seule la mesure de l'activité Anti Xa qui est le reflet de l'héparinémie.

Nous constatons que ces anticoagulants conventionnels sont loin de répondre aux qualités recherchées d'un antithrombotique idéal, ils ont un risque élevé d'entraîner des hémorragies graves ou une thrombopénie induite par l'héparine et nécessitent donc une surveillance biologique obligatoire et rigoureuse. Contrairement à eux les nouveaux antithrombotique se rapprochent de l'antithrombotique idéal et ont les qualités suivantes :

- ❖ sont administrés par voie orale pour la plupart et en dose fixe,
- ❖ action rapide,
- ❖ ont une fenêtre thérapeutique large,
- ❖ un rapport bénéfice /risque élevé.

L'efficacité est élevée, le risque hémorragique est faible mais existant

- ❖ moins d'interférence alimentaire,
- ❖ l'interférence de comédication existe mais est faible,

- ❖ absence de surveillance biologique,
- ❖ mais pas d'antidote spécifique disponible.

Les nouveaux antithrombotiques ont une action bien plus ciblée anti-IIa ou anti-Xa. Ils sont d'origine synthétique, pris per os ou injectable. Ils ont un délai d'action rapide évitant souvent un traitement héparinique préalable, une meilleure stabilité métabolique sans la contrainte d'une fenêtre thérapeutique étroite, une dose fixe sans nécessiter d'une surveillance biologique régulière. Les principaux anticoagulants actifs per os, ayant l'ambition de se substituer aux AVK sont deux inhibiteurs direct du facteur Xa, le Rivaroxaban et l'Apixaban, et un inhibiteur direct de la thrombine, le Dabigatran etexilate. Ces molécules ont fait leurs preuves dans la prévention thromboembolique veineuse en chirurgie orthopédique lourde, à l'origine de leur première AMM. Depuis peu, le Rivaroxaban est approuvé en Europe dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) à l'exclusion des Embolies Pulmonaires. [27]

Contrairement aux anticoagulants conventionnelles, la surveillance des nouveaux anticoagulants n'est pas possible avec le calcul du temps de Quick, du temps de céphaline activé et la détermination de l'INR. Les laboratoires pharmaceutiques qui mettent sur le marché ces nouveaux médicaments affirment qu'ils ne nécessitent pas de surveillance biologique.

CHAPITRE V :

SURVEILLANCE DES NOUVEAUX
ANTITHROMBOTIQUES

A- INTERFERENCE DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS AVEC LES TESTS DE COAGULATION :

Les tests de coagulation utilisés pour toute analyse de biologie médicale explorant la coagulation, qu'il s'agisse d'un temps de coagulation (temps de Quick, TCA. . .), ou d'une méthode enzymatique utilisant un substrat chromogène ont démontré leurs preuves et permettent de mener à bien un traitement aux anticoagulants conventionnels et prévenir aussi les complications qui peuvent surgir durant le traitement.

Concernant les tests de coagulation et les nouveaux anticoagulants, deux problématiques doivent être distinguées. D'une part, du fait de leur mécanisme d'action, anti-IIa et anti-Xa directe, les nouveaux anticoagulants affectent un grand nombre de tests de coagulation, ce qui n'est pas le cas avec les anticoagulants conventionnels, dont l'effet est médié par l'antithrombine. Les nouveaux antithrombotiques qui sont récemment entrés sur le marché sont caractérisés par une absence de surveillance biologique d'après des études menées sur des personnes saines. Est-ce à prendre en considération ?

Et d'autre part, faut-il envisager, lors du traitement par ces médicaments, une « surveillance biologique » pour certains patients ou dans certaines situations cliniques et le cas échéant, quel serait le test à utiliser ? [28]

Nous nous pencherons dans cette rubrique sur la surveillance du Dabigatran, du Rivaroxaban et du Fondaparinux.

1- Dabigatran :

Au même titre que la warfarine, le dabigatran fait l'objet d'interactions pharmacodynamiques, a une fenêtre thérapeutique étroite, des variations interindividuelles importantes. Il est également susceptible d'être utilisé dans des situations cliniques particulières, d'être l'objet de mésusage ou d'une mauvaise compliance. Il entraîne donc un risque de saignements ou de

sous-efficacité. Actuellement, la communauté médicale se fonde sur les résultats d'études cliniques dans lesquels ont été suivis les effets indésirables chez des patients sélectionnés et suivis. Mais que va-t-il se passer dans la "vraie vie" ?

Les caractéristiques pharmacocinétiques du dabigatran suggèrent qu'une surveillance est nécessaire en cas d'utilisation aiguë du dabigatran. De ce fait, la firme pharmaceutique qui le commercialise doit développer un test de surveillance spécifique de son produit. Les modalités de son utilisation restent à préciser.

Le TCA n'est pas adapté à la surveillance du dabigatran car il existe une grande variabilité des résultats selon le réactif utilisé et il n'est pas possible d'obtenir une linéarité du test dans la gamme de concentrations du produit. Le TP n'est pas non plus utilisable car sa sensibilité est trop faible. Enfin, le dabigatran entraîne une diminution importante du fibrinogène mesuré avec certains réactifs avec des valeurs < 1 g/L. [29]

L'ECT (Ecarin clotting time) donne des résultats plus intéressants, mais n'est pas utilisé en routine. Le temps de thrombine, tel qu'il est pratiqué actuellement, a une trop grande sensibilité : dès que les doses sont supérieures aux doses thérapeutiques, les temps de coagulation ne sont plus mesurables. **Boehringer Ingelheim** a soumis la possibilité de développer **l'Hémoclot®**, temps de thrombine adapté, avec un calibrateur "dabigatran" et du plasma dilué. Ce test s'est révélé particulièrement intéressant, il est disponible, mais son utilisation en chronique n'a pas été étudiée. Il pourrait être utile dans certaines circonstances, notamment en cas d'accident hémorragique ou thrombotique sous traitement ou en cas d'acte invasif urgent. [30]

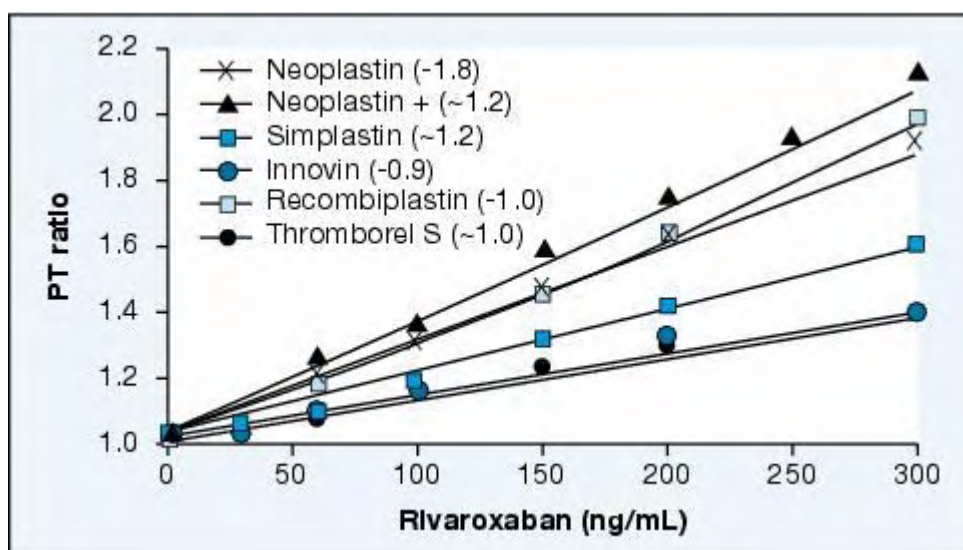
2- Rivaroxaban

Le rivaroxaban retarde l'apparition et diminue la quantité de thrombine générée. Il prolonge le temps de Quick. Les thromboplastines ne présentent cependant pas toutes la même sensibilité au rivaroxaban et l'allongement du temps de Quick dépend donc du réactif utilisé. Autrement dit, il existe une relation linéaire entre le temps de Quick et la concentration plasmatique du produit avec une sensibilité variable en fonction des réactifs. En présence de rivaroxaban, le

TCA est allongé mais avec une sensibilité moindre et l'allongement n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques notamment aux fortes concentrations. [31]

Il est à noter que la détermination de l'INR est réservée à la surveillance des traitements par antivitamine K et, par conséquent, ne doit absolument pas être utilisée dans le cas d'un traitement par le rivaroxaban. La mesure de l'activité anti-Xa peut être réalisée en utilisant le rivaroxaban comme étalon et en exprimant le résultat en unités pondérales à l'aide d'une méthode standardisée pour la mesure de l'activité des anti-Xa directs. [29]

L'Heptest® et le PiCT® peuvent également être utilisés pour mesurer l'activité anticoagulante du Rivaroxaban.



M.M.Samama, F.Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants, rôle du biologiste. *Annal de biologie clinique* 2009 ; 76(5) :525-34

Figure 17 : Réponse du TP du Rivaroxaban avec six thromboplastines. Relation linéaire concentration/allongement du temps de Quick (PT ratio) mais variation des résultats en fonction des différents réactifs utilisés.

3- Fondaparinux

La surveillance biologique de l'activité anticoagulante n'est pas recommandée pour les traitements par le fondaparinux. Le temps de Quick et la TCA ne sont pratiquement pas allongés par le fondaparinux. Il inhibe la génération de thrombine. Cependant, il est possible de mesurer l'activité anti-Xa en utilisant les méthodes de mesure de l'activité anti-Xa disponibles pour les héparines de bas poids moléculaire, en utilisant une gamme d'étalonnage de fondaparinux exprimée en $\mu\text{g/mL}$. Certains fabricants de réactifs proposent d'ailleurs aujourd'hui des coffrets dédiés à cette mesure qui comportent à la fois les calibrants et les contrôles internes nécessaires. Les valeurs attendues en prophylaxie 2-4 heures après la deuxième injection sont de l'ordre de $0,3 \mu\text{g/mL}$ de plasma et de l'ordre de $1 \mu\text{g/mL}$ de plasma en thérapeutique. Elles sont un peu plus élevées à l'équilibre à partir de la cinquième injection. En revanche, il est recommandé de pratiquer une numération des plaquettes à l'instauration et à l'arrêt du traitement. Cependant, il n'y a pas de surveillance de la numération des plaquettes pendant le traitement lui-même, à la différence de ce qui est recommandé pour les héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire. Le risque de thrombopénie induite par le médicament est quasi inexistant. Il existe un petit nombre de publications sur l'utilisation du fondaparinux chez des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine, mais cet usage est hors AMM. [32]

B- INTERET D'UNE SURVEILLANCE BIOLOGIQUE POUR LES PATIENTS TRAITES PAR LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS: POUR QUI ET AVEC QUEL TEST ?

1- Critères d'éligibilité :

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 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. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sont tous les trois des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp), alors que le rivaroxaban et l'apixaban sont 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.

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).

Comme autre problème nous avons le problème des patients traités par ces molécules et devant subir une chirurgie, et ce d'autant plus qu'il n'existe pas actuellement d'antidote spécifique. [31]

2- Comment interpréter un test biologique

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. Compte tenu des données disponibles, les posologies validées permettent de maintenir la plupart des patients dans cet index thérapeutique sans nécessiter d'ajustement. Il pourrait en être autrement pour des populations plus 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.

La connaissance et la validation des valeurs seuils de cet index thérapeutique seraient donc d'une très grande utilité chez ces populations extrêmes. [31]

3- Quel test biologique utiliser

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/niveaux d'anticoagulation auront été établies.

Parmi les tests globaux, le TQ est le test le plus sensible au Rivaroxaban et il existe une relation linéaire avec la concentration plasmatique du principe actif chez des volontaires sains,

chez des patients traités ou après supplémentation in vitro de pool de plasma normaux, avec une sensibilité variable en fonction des réactifs (sensibilité élevée par exemple pour la Thromboplastin CI+®, Diagnostica Stago). 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. 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. Par exemple, avec un test fondé sur le temps de thrombine avec du plasma dilué (Hemoclot DIT®), les temps de coagulation s'allongent en proportionnalité linéaire de concentrations croissantes de Dabigatran ajoutées à un pool de plasma normal. **Le temps d'écarine** semble bien adapté pour mesurer l'effet anticoagulant de Dabigatran avec un allongement proportionnel aux concentrations plasmatiques de Dabigatran sur un large intervalle.

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. [31]

CONCLUSION

Occupant une position électorale dans la cascade de coagulation en participant aussi bien à la voie intrinsèque qu'extrinsèque de celle-ci, la thrombine et le facteur X activé représentent les cibles directes des nouveaux anticoagulants. L'essor de ces nouvelles molécules anticoagulantes offre une alternative thérapeutique de choix par rapport aux AVK et/ou aux héparines dans la prévention et le traitement de la MTEV mais aussi dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire, du syndrome coronarien aiguë, de la thrombopénie induite à l'héparine ainsi que dans d'autres pathologies thrombotiques.

Contrairement aux héparines, ces médicaments synthétiques et actifs per os permettent une inhibition directe, sans l'intermédiaire de l'antithrombine, du facteur Xa ou du facteur IIa. Ils n'interagissent pas avec le facteur 4 plaquettaire et n'induisent donc pas de thrombopénie d'origine immune. La faible variabilité inter et intra-individuelle, l'absence d'interactions alimentaires connues à ce jour, et la large fenêtre thérapeutique permettent d'espérer une pharmacocinétique plus linéaire, sans nécessiter d'adaptation des posologies en dehors de contextes particuliers attendus que sont l'insuffisance rénale, hépatique et l'âge élevé.

Plusieurs études sont encore attendues afin de préciser les schémas thérapeutiques de ces nouveaux traitements notamment dans la prise en charge de la MTEV au stade aigu, ou en prévention secondaire des récurrences, ainsi que les profils des patients candidats à ces nouveaux traitements. Les résultats prometteurs des études finalisées ne doivent pas faire oublier certaines limites et questions en suspens. Comme limite nous pouvons citer l'absence d'antidote et le risque hémorragique persistant notamment chez les sujets fragiles, insuffisants hépatiques ou rénaux, enfin le coût prohibitif actuel de ces nouvelles molécules.

Des interrogations se posent dans le sens d'une meilleure façon d'utilisation de ses anticoagulants avec des risques minimums pour le patient à savoir :

- Entre les Anti-IIa et Anti-Xa lequel choisir pour un traitement efficace ?
- Il n'existe pas de surveillance biologique
 - mais comment vérifier l'observance ?

- comment faire en cas d'accident hémorragique surdosage ou autre cause d'hémorragie ?
- lorsque les tests de coagulation sont modifiés, lequel demander pour juger de l'effet de l'anticoagulant ?

Il serait très intéressant que les laboratoires qui développent ces nouveaux médicaments antithrombotiques nous proposent des tests, non pas pour surveiller régulièrement le traitement, mais pour avoir une idée de l'hypocoagulabilité, par exemple en cas d'accident, qu'il soit surtout hémorragique ou encore thromboembolique.

Malgré toutes les questions encore en suspens, nous pouvons constater globalement que la palette des anticoagulants n'a jamais été aussi large qu'aujourd'hui, et qu'il est possible de trouver pour pratiquement chaque patient un traitement anticoagulant applicable et efficace.

RESUME :

Titre : Les nouveaux antithrombotiques

Auteur : Noelle Jeanne NGATHE KAMDOM

Rapporteur : Pr Mona NAZIH

MOTS CLES : Coagulation, les Anti vitamines K, l'héparine, inhibiteurs du facteur Xa, inhibiteurs du facteur IIa.

Les anticoagulants constituent une classe thérapeutique largement prescrite depuis plusieurs années et cela dans diverses indications aussi bien en préventif qu'en curatif. Les antivitamines K, les héparines de bas poids moléculaire et les héparines non fractionnées, sont les premières molécules anticoagulantes. Elles ont dominé la scène pendant plusieurs décennies. Ces molécules exigent pour certaines d'entre elles ou pour certaines populations de patients une surveillance biologique. Elles ont plusieurs inconvénients: elles agissent sur plusieurs facteurs de la coagulation, ont une marge thérapeutique étroite, une biodisponibilité aléatoire, et se caractérisent par une forte variation interindividuelle.

Face à cela de nouvelles molécules ont été développées. Des molécules issues de la synthèse chimique et dirigées vers une cible spécifique ont vu le jour. Il s'agit des anti-IIa, des molécules à activité anti-Xa direct avec pour chef de file le Fondaparinux, et des molécules à activité anti-Xa indirecte. Outre le Fondaparinux et la Lepirudine (hirudine) déjà commercialisés depuis quelques années, les nouvelles molécules telles que le Dabigatran Etxilate et le Rivaroxaban ont obtenu en 2008-2009 l'autorisation de mise sur le marché en Europe et au Canada. Ces molécules constituent un espoir de produit plus sûr d'utilisation : elles sont plus actives par voie orale, elles ont moins d'effets secondaires et elles sont moins contraignantes en matière de surveillances biologiques. La préconisation initiale des firmes pharmaceutiques de ne pas surveiller biologiquement ces traitements est actuellement remise en cause, des tests sont développés et d'autres sont en cours de standardisation pour palier à cela. Mais nous pensons que cette surveillance est nécessaire.

SUMMARY

Title: The new anticoagulants

Author: Noelle Jeanne NGATHE KAMDOM

Reporter: Pr Mona NAZIH

KEYS WORDS: Coagulation, Anti vitamin K, heparin, Xa factor inhibitors, IIa factor inhibitors

Anticoagulants are part of a therapeutic class that is prescribed on a large scale for many years whether it is as prevention or healing purposes. The top anticoagulants that have been dominating the market for decades are anti vitamin K, low molecular weight heparins and non fractionated heparins. Some of these molecules require a biological surveillance for some population or certain type of patients. However they have many disadvantages: they have effects on many coagulation factors; they have a narrow therapeutic range, uncertain bioavailability and finally an interindividual variation.

The first one is anti-IIa it may act directly against Xa factors the leader in the field being Fondaparinux have an indirect anti-Xa activity. In addition to Fondaparinux and Lepirudine (hirudine) that are already in the market for some years now, new molecules like Dabigatran Etexilate and Rivaroxaban have managed to get in 2008-2009 the marketing authorization in European and Canadian markets. These last molecules are more efficient at use since they are more active when used orally and they also have less secondary effects while requiring less biological surveillance. Even though initially pharmaceutical companies didn't put biological surveillance as a condition to use these products actually this fact is being revoked and tests are being developed or in the process of being standardized. Nevertheless we believe that this surveillance is necessary.

ملخص:

العنوان	: الأدوية المانعة الخثار الجديدة
المؤلفة	: الأنسة نويل جان ن □ اطي كامدوم
الكلمات الأساسية	: تَخَثُّرُ الدَّم ؛ مُضَادُّ الفيتامين K ؛ هيبارين (دواء مميع للدم) ؛ مُنَبِّطُ العاملِ العاشر
الدّالة	: أ (Facteur Xa) ؛ مُنَبِّطُ العاملِ الثاني

إن الأدوية المانعة التّخثر تمثّل فئة علاجية وُصِفَت على نطاق واسع لسنوات عديدة ضمن مختلف دواعي الاستعمال سواء كانت من شتى الوقاية أو العلاج. و من اوائل هذه الأدوية، فإن مضادات الفيتامين K، و الهيبارين ذات الوزن الجزيئي المنخفض، و الهيبارين الغير المجزأة هيمنت على المشهد لعقود طويلة بالرغم من أنّها تتطلب ترصدً بيولوجي معين و خاصة حينما توصف لفئة معينة من المرضى. في الواقع، إن هذه الادوية تتضمن على نقاط سلبية متعددة حيث أنها تؤثر على عوامل مختلفة و متعددة في ظاهرة التّخثر، وحيث أنها لا تتميز إلا بتوافر بيولوجي جد تلقائي و بفاصلة علاجية ضيقة و بعدم تجانس في تجاوب المرضى عند استعمالها.

وجها لهذا قد تمّ تطوّر أدوية جديدة ذات تخليق كيميائي، تستهدف عوامل محدّدة في ظاهرة التّخثر كالعامل العاشر أو العامل الثاني (ثرومبين)، و من بين هذه الادوية، هناك جواهر فعّالة مضادة للعامل الثاني أ (anti-IIa) و الجواهر الفعّالة المضادة للعامل العاشر أ (Facteur Xa) التي تنقسم الى مُنَبِّطات مباشرة للعامل العاشر أ مثل قائدهم الفوندابارينكس Fondaparinux؛ و كذلك الى مُنَبِّطات غير مباشرة للعامل العاشر أ. و علاوة على ذلك، تم تسويق بعضها منذ سنوات كالهيرودين Hirudine و الفوندابارينكس Fondaparinux بينما أخرى أحدث منها كالدابي □ اتران Dabigatran و الريفاروكسابان Rivaroxaban تم تسويقها في أوروبا و الكانادا حوالي سنة 2008.

و كذلك، فإن هذه الادوية الجديدة ذات التأثيرات الجانبية القليلة لا تتطلب مراقبة بيولوجية مشدّدة الشيء الذي يجعل استعمالها أكثر أماناً و أكثر فعاليةً و نشاطاً عن طريق الفم. و بالرغم أن هذه الأدوية الجديدة لا تتطلب ترصدً بيولوجي منهجي معين، فقد تم ابتكار و تطوير وسائل من أجل دراسة نشاطها الفارماكولوجي.

REFERENCES :

RESSOURCES INTERNETS :

1. Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion: disponible sur <http://www.adhet.org>.
2. Y.Gruel. Nouveaux anticoagulants 2011. Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau. Faculté de Médecine-Tours. Mai 2011
3. Heparin history : new medical: disponible sur <http://www.news-medical.net/health/Heparin-History.aspx>
4. Monographie de produit Orgaran : danaparoïde sodique injectable http://www.merckfrosst.ca/assets/fr/pdf/products/ORGARAN_TVP-PM_F.pdf
5. www.vidal.fr Vidal 2012
6. Université Friedrich Schiller d'Iéna, Centre de Biologie et de Médecine Vasculaire, Str Nordhäuser 78, D-99089 Erfurt, en Allemagne. Sept 2003, 4(9) : 1105-12
7. Pierre Avinée. les nouveaux anticoagulants oraux. EPU B septembre 2012
8. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
9. www.eurekasante.org. Apixaban
10. Haute Autorité de santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 16 mars 2005, REVASC 15 mg/0,5 ml, poudre et solvant pour solution

injectable Boîte de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant. (CIP : 365 708-3)
Laboratoires CANYON PHARMACEUTICALS)

11. Pr Patrick Jégo-Rennes. Les nouveaux anticoagulants. Lohéac le 18 novembre 2010
12. ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé: rapport thématique : les anticoagulants en France en 2012; état des lieux et surveillance. Juillet 2012. Disponible sur www.ansm.sante.fr
13. Les nouveaux anticoagulants anti IIa et anti Xa , révolution ? EPU Docs d'Oc Avril 2010. Disponible sur www.doctoc.com
14. Jean Michel Samama. Les nouveaux anticoagulants en 2009. Service d'Hématologie biologique, Hôtel Dieu, Paris. Consensus Cardio-Consensus Cardio n°48-Avril 2009. Disponible sur www.consensus-online.fr/?Les-nouveaux-anticoagulants-en
15. Site de la revue Science direct disponible sur <http://www.sciencedirect.com>
16. Francois Boustani. Les nouveaux anticoagulants dans la Fibrillation auriculaire. Disponible sur www.cardiologie-francophone.com
17. Le site du pharmacien.Quotipharm.com. disponible sur <http://www.lequotidiendupharmacien.fr>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. M. A. Lorient, P. Beaun. La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux ; / La Revue de médecine interne 27(2006) 979-982)
2. Aurelie Conte. A propos de deux nouveaux anticoagulants. Formation prévention. Option Bio. Lundi 20 Avril 2009 n°417
3. Nathalie Dumarcet, Françoise Goebel et Al .les anticoagulant en France en 2012, Etat des lieux et surveillance. Rapport thématique ANSM Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de Santé juillet 2012
4. Service d'hématologie biologique. Hôpital Tenon UPMC Paris. mars-avril 2007, vol. 13, n° 2
5. C .Boyer-Neumann, M. Wolf, F. Parent. Nouveaux antithrombotiques veineux .2006.
6. M .M. Samama F.Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants : le rôle du biologiste. Annale de biologie clin 2009, 67 (5) : 525-34
7. Y.Gruel. Nouveaux anticoagulants 2011. Service d'hématologie-Hémostase Hôpital Trousseau. Faculté de Médecine-Tours. Mai 2011
8. Meyer –Michel Samama : professeur des universités, praticien hospitalier, Pierre-claude Desmoyers : Docteur en médecine, service d'hématologie, Hôtel-Dieu. Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 1996)
9. Y. Chevolot, E. Laurenceau, E. Souteyrand IRBM, 2007 November–December Volume 28, Issues 5–6, Pages 194-209
10. CORNU P.et KHER A.- L es héparines .Encycl .Méd.Chir.,Paris.Sang, 13022 D¹⁰,6- 1981

11. Pr Hervé DECOUSUS, Dr Patrick Mismetti, Unité de pharmacologie clinique, Service de médecine interne et thérapeutique, la Revue du praticien (Paris) 1995
12. Yves Gruel, Claire Pouplard. Thrombopénies induites par les héparines : physiopathologie, manifestations biocliniques, diagnostic et traitement. Mini-revue Sang Thrombose vaisseaux 1999 juin-juillet n° 6, vol 11: 439-47
13. J.C Wautrecht. Les anticoagulants. Service de Pathologie Vasculaire Hôpital Erasme, Bruxelles, réunions IBC- les anticoagulants du 10 février et 24 Mars 2007
14. Virginie Siguret. Vitamine K: Métabolisme, éléments de physiopathologie, implication dans la variabilité inter- et intra-individuelle de la réponse au traitement par les antivitamines K. Hématologie, novembre-décembre 2006 vol 12 n°6, 389-99.
15. M. A. Lorient, P. Beaune. La vitamine K époxyde réductase : du sang neuf dans les traitements anticoagulants oraux ; La Revue de médecine interne 2006 vol 27 979-982
16. A. Bura-Riviere, J.-N. Fiessinger. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thrombo embolique veineuse. La revue de médecine interne 2003 vol 24, 738–744
17. Ismail Elalamy. Cible et mode d'action des nouveaux antithrombotiques. Actualités thérapeutiques. mars-avril 2007 vol.13, n° 2
18. Le Fondaparinux ouvre l'Europe et l'Amerique à Sanofi-Synthélabo. Revue française des Laboratoires. février 2002, n°340
19. David Neel. Extension d'indication pour le Fondaparinux. Actualité du médicament, Laboratoire GlaxoSmithKline. AMC pratique Avril 2008 n°167
20. Les nouveaux anticoagulants anti IIa et anti Xa: Révolution. EPU Docs d'Oc Avril 2010
21. Bauer KA. New anticoagulants: anti-IIa vs Anti-Xa-is one better? *J Thromb Thrombolysis* 2006 ; vol 21 : 67-72

22. Meyer-Michel Samama. Les nouveaux anticoagulants en 2009. Consensus Cardio – Consensus Cardio Avril 2009 n° 48
23. Pierre Avinée. Les nouveaux anticoagulants oraux. EPU B septembre 2012
24. Lukas Graf, Dimitrios A.Tsakiri: nouveaux anticoagulants /antithrombotiques où en sommes-nous en 2010 ? Forum Med Suisse 2010 ; 10(45) : 786-789.
25. Haute Autorité de santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS DE LA COMMISSION 16 mars 2005, REVASC 15 mg/0,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant. (CIP : 365 708-3) Laboratoires CANYON PHARMACEUTICALS
26. Aurelie CONTE. A propos de deux nouveaux anticoagulants. Formation prévention, option Bio, lundi 20 Avril 2009 ; n°417
27. Alexandra Yannoutsos, Claire Le Jeune, Marc Samama, Jacques Blacher. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse; mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux Mars 2012; vol 24; n°3 : 133-42
28. Isabelle Gouin-Thibault, Patrick Mismetti, Claire Flaujac, Xavier Delavenne, Silvy Laporte, Marie-Anne Lorient, Thomas Lecompte. Nouveaux anticoagulants par voie orale: Quelle place pour les analyses de biologie médicale ? Sang Thrombose Vaisseaux Mini-revue, janvier 2011;vol 23 ; n°1 : 8-17.
29. M. M. Samama, F.Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: le rôle du biologiste : annal de biologie clinique, vol 67 n°5, septembre-octobre 2009
30. Lucile Jeanne. Faut-il surveiller les nouveaux anticoagulants oraux exemples Dabigatran ; pratique Hémostase, Option Bio ; lundi 14 novembre 2011 ; n°462

31. Isabelle Gouin-Thibault. Nouveaux anticoagulants par voies orale .Faut-il une surveillance biologique ? Revue Francophone des Laboratoires-Février 2012-439bis vol 42
32. M.M. Samama, F. Depasse. Des anciens aux nouveaux anticoagulants: Rôle du biologiste. Ann Biol Clin 2009 ; 67(5) : 525-34
33. Alexandra Yannoutsos, Claire Le Jeune, Marc Samara, Jacques Blacher. Les nouveaux anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse; mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2012 ; 24; n°3 : 133-42
34. Jacqueline Conard Hématologie biologique Hôtel-Dieu-Cochin, Paris. Actualité sur les nouveaux anticoagulants oraux
35. Jean-Yves Le Heuzey Service de Cardilogie-rythmologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris. Les nouveaux anticoagulants arrivent, l'INR ne va-t-il pas nous manquer ?? Editorial, Neurologie.com 2010 ; 2(4) :82
36. François Schiele, Jean-Pierre Bassand. Place du Fondaparinux dans la prise en charge des syndromes coronariens aigus service de cardiologie, mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2007 ; vol 19, n° 7 : 374-9
37. Meyer-Michel Samama, Pierre-Claude Desnoyers. Héparine 1992. Extrait d'EM-consulte
38. J.C. Wautrechet. Anticoagulants historique. Service de pathologie vasculaire Hôpital Erasme, Bruxelles. Réunions IBC du 10 février et 24 mars 2007.
39. Massimo Franchini, Pier Mannuccio Mannucci. A new ear for anticoagulants. European journal of internal Medicine 20, 2009, 562-568.
40. N. Rosencher, L.Bellamy. Dabigatran(Pradaxa): efficacité et tolerance. Annales française d'anesthésie et de réanimation.

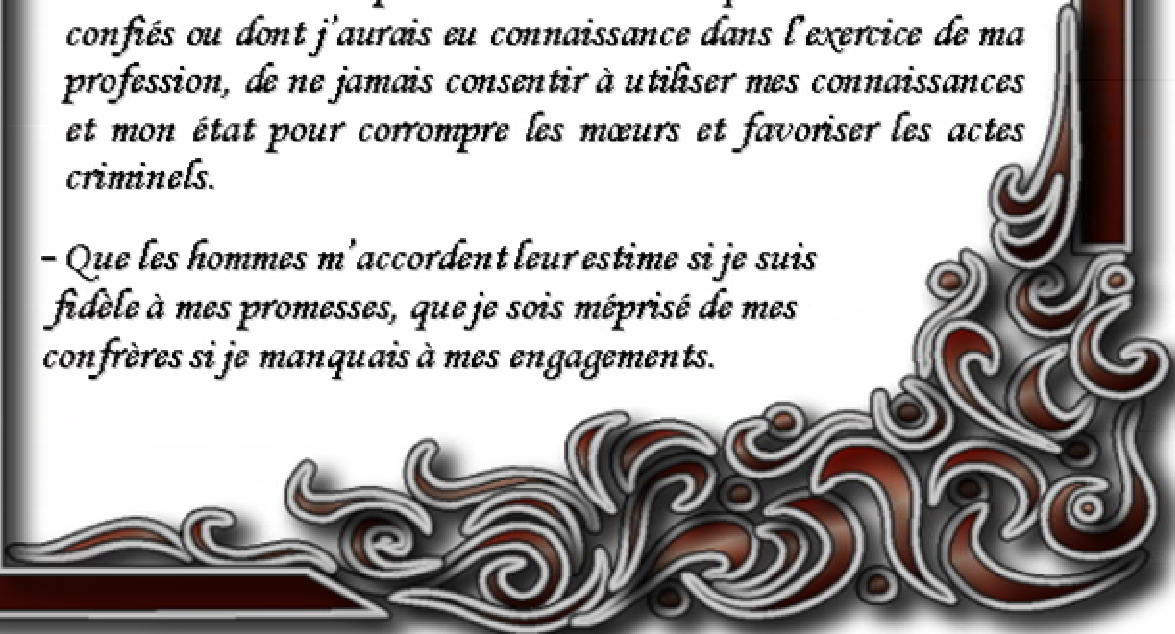
41. Caroline Moreau, Marie-Anne Lorient, Virginie Siguret. Les antagonistes de la vitamine K : de leur découverte à la pharmacogénétique. Annale de Biologie Clinique 2012 ; 70(5) : 539-51.

42. Carole Emile, Biologiste CH de Montfermeil. Nouveaux anticoagulants dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse. Formation hémostasie. Option Bio jeudi 19 janvier 2012 n° 465.

43. L. Drouet, I. Mahé, G. Le Gal, M. Righini, I. Quéré. Thrombose – nouveaux anticoagulants en 2012. La revue de médecine interne 32S(2011) S236-S240.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

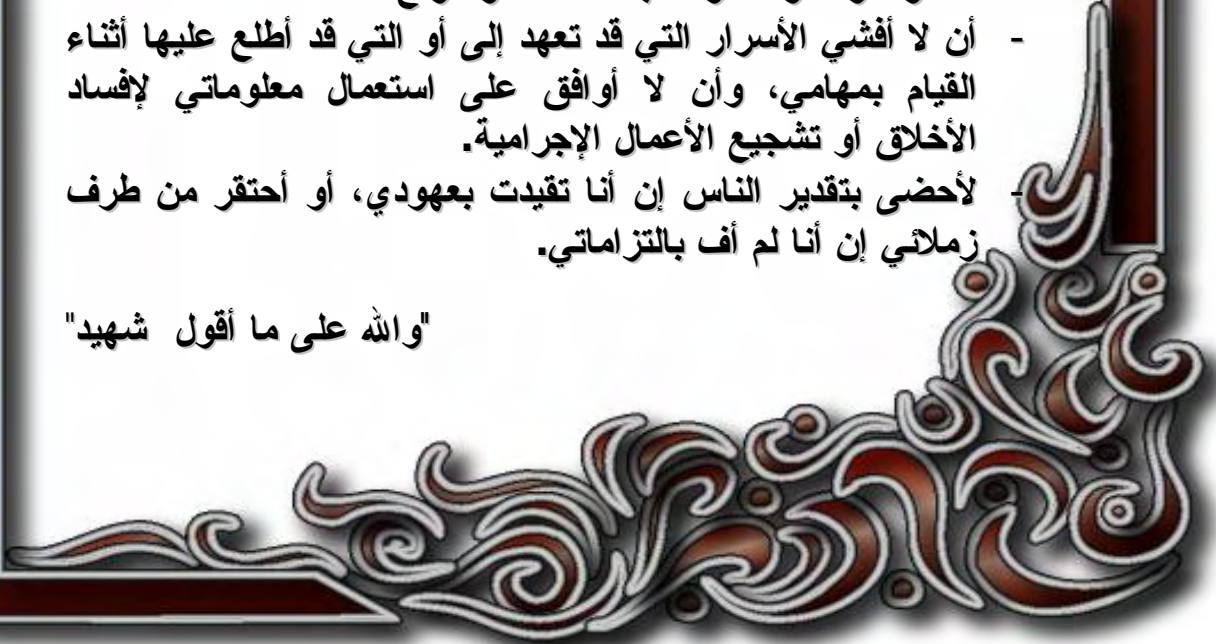
قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 31

سنة : 2013

الأدوية المانعة الخثار الجديدة
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: الآنسة نويل جان نكاطي كامدوم

المزادة في: 25 دجنبر 1986 بدوالة (كاميرون)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تَخَثُّرُ الدَّم - مُضَادُّ الفيتامين K - هيبارين (دواء مميع للدم) -
مُنَبِّطُ العاملُ العاشر أ (Facteur Xa) - مُنَبِّطُ العاملُ الثاني

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيدة: منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم

السيدة: إبتسام فلات

أستاذة في أمراض القلب

أعضاء

السيدة : لطيفة أوكراج

أستاذة مبرزة في أمراض القلب